

**Acesta este actul compus (forma care include modificarile pe text) creat la data de 4 februarie 2022**

M.Of.Nr.242 din 24 martie 2020

**ORDIN Nr.487**  
**pentru aprobarea protocolului de tratament al infectiei cu virusul SARS-Cov-2**

Vazând Referatul de aprobare al Directiei generale de asistenta medicala si sanatate publica din cadrul Ministerului Sanatatii nr. VSC 3.987 din 23.03.2020,

având în vedere prevederile art. 16 alin. (1) lit. g) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sanatatii, republicata, cu modificarile si completarile ulterioare, tinând cont de prevederile Decretului nr. 195/2020 privind instituirea starii de urgenta pe teritoriul României,

în temeiul prevederilor art. 7 alin. (4) din Hotarârea Guvernului nr. 144/2010 privind organizarea si functionarea Ministerului Sanatatii, cu modificarile si completarile ulterioare,

**ministrul sanatatii** emite urmatorul ordin:

**Art. 1.** - Se aproba Protocolul de tratament al infectiei cu virusul SARS-Cov 2, prevazut în anexa.

**Art. 2.** - Directiile de specialitate ale Ministerului Sanatatii, unitatile sanitare publice si private, precum si personalul medical implicat în furnizarea de servicii medicale din specialitatile implicate vor duce la îndeplinire prevederile prezentului ordin.

**Art. 3.** - Anexa face parte integranta din prezentul ordin.

**Art. 4.** - Prezentul ordin se publica în Monitorul Oficial al României, Partea I.

p. Ministrul sanatatii,  
**Horatiu Moldovan,**  
secretar de stat

Bucuresti, 23 martie 2020.

Nr. 487.

**ANEXA**

**PROTOCOL**  
**de tratament al infectiei cu virusul SARS-CoV-2**

**Avand in vedere acumularea de noi date clinice, precum si monitorizarea si ingrijirea in ambulatoriu a tot mai multi pacienti, Comisia de boli infectioase a Ministerului Sanatatii**

**propune un protocol de tratament revizuit pentru pacientii adulti.**

**Acest protocol de tratament al infectiei cu virusul SARSCoV2 abordeaza cazul general al pacientilor cu COVID19, fara a detalia situatii particulare. Pentru realizarea acestuia au fost analizate prevederile documentelor emise de Organizatia Mondiala a Sanatatii si de Centrul European de Prevenire si Control al Bolilor, ale unor ghiduri terapeutice si alte materiale publicate de la realizarea versiunii anterioare.**

**In aceasta editie, sunt actualizate recomandarile in ceea ce priveste protocolul de tratament in infectia cu SARS-CoV-2, respectiv reducerea duratei de tratament ambulator cu medicamentul favipiravir, precum si stabilirea duratei tratamentului cu medicamentul remdesivir, conform ultimelor date stiintifice disponibile.**

**De asemenea, se regasesc recomandarile privind tratamentul curativ cu anticorpi monoclonali in contextul circulatiei dominante a variantei omicron.**

#### **A. Recomandari pe scurt**

**1. Persoana cu infectie asimptomatica cu SARS-CoV-2 nu necesita un tratament medicamentos.**

**2. Ingrijirea pacientilor cu forme usoare de boala, in cazul pacientilor fara factori de risc pentru evolutie severa, recurge la medicatie simptomatica; simptomaticele pot fi utile si pentru pacienti cu forme mai severe de boala.**

**3. Antiviralele au o eficienta cu atat mai mare cu cat sunt administrate mai devreme in cursul bolii, de preferat incepand din primele zile de evolutie; raportul beneficiu/risc este cu atat mai mare, cu cat pacientul are un risc mai mare de evolutie severa. De aceea antiviralele se administreaza in primul rand pacientilor cu forme nonsevere de boala care au factori de risc pentru evolutia severa.**

**4. Dintre antivirale, remdesivir se recomanda in formele medii de boala la pacienti cu factori de risc pentru evolutie severa si in formele severe, pe criterii de disponibilitate, eficienta si riscuri. Antiviralele cu administrare orala pot fi folosite in formele usoare si medii de boala, la pacientii evaluati clinic, imagistic si biologic. Anticorpii monoclonali neutralizanti sunt recomandati in formele usoare si medii de boala, cat mai repede dupa debutul bolii; efectul benefic este mai ridicat in cazul administrarii la pacientii cu factori de risc pentru evolutia severa a COVID-19.**

**5. Monitorizarea pacientului este extrem de importanta pentru a surprinde o evolutie a bolii din faza initiala, de multiplicare virala, catre faza inflamatorie, ceea ce impune modificarea atitudinii terapeutice.**

**6. Tratamentul antiinflamator cu corticoizi (de preferat dexametazona) este indicat la pacientii cu inflamatie sistemica, care necesita administrare de oxigen.**

**7. Imunomodulatele sunt rezervate doar cazurilor cu inflamatie excesiva si deteriorare clinica rapid progresiva, necontrolata de corticoizi in doza antiinflamatorie, iar alegerea lor va depinde de eficienta, de efectele adverse posibile si de disponibilitatea lor la un moment dat.**

**8. Plasma de convalescent cu concentratii mari de anticorpi specifici este inlocuita in indicatiile sale de anticorpii monoclonali neutralizanti, avand acelasi mecanism de actiune, o eficienta greu predictibila si un risc mai ridicat de reactii adverse - accidente posttransfuzionale.**

**9. Administrarea profilactica de anticoagulant este indicata tuturor pacientilor spitalizati, cu exceptia celor care primesc deja un tratament anticoagulant si care vor continua sa primeasca doze terapeutice.**

**10. Stabilirea riscului tromboembolic se poate face cu scoruri consacrate pentru alte afectiuni la care se adauga si factori de risc specifici legati de COVID-19.**

**11. Administrarea de doze terapeutice de anticoagulant se face pentru indicatiile standard, dar si pentru pacienti cu COVID19 cu risc tromboembolic mare (agravarea suferintei respiratorii si/sau sindrom inflamator marcat) si risc hemoragic mic.**

**12. Antibioticele nu se utilizeaza in tratamentul COVID-19. Ele ar trebui prescrise foarte rar de la inceputul tratamentului, deoarece coinfectiile bacteriene simultane infectiei cu SARSCoV2 sunt foarte rare; se administreaza antibiotic doar daca este demonstrata o infectie bacteriana concomitenta.**

**13. Initierea tratamentului antibiotic pe parcursul ingrijirii pacientului cu COVID-19 se face daca s-a produs o suprainfectie bacteriana.**

**14. Alegerea antibioticelor pentru situatiile rare de infectie bacteriana concomitenta sau supraadaugata trebuie sa tina cont de eficienta, dar si de riscurile de dismicrobisme: infectii cu C. difficile, selectarea de tulpini bacteriene rezistente la antibiotice.**

**15. Pentru infectii asociate asistentei medicale de etiologie bacteriana care apar in timpul ingrijirii pacientilor cu COVID-19 este important sa fie decis tratamentul in raport cu circulatia bacteriana in respectivul spital.**

**16. Principalul suport pentru pacientii cu forme severe si critice de COVID-19 este corectarea hipoxemiei, la care este necesar sa aiba acces rapid pacientii cu forme severe/critice.**

**17. Pentru pacientii monitorizati la domiciliu se aplica recomandarile de mai sus: infectatii asimptomatici nu primesc tratament, pacientii cu forme usoare de boala primesc simptomatice si medicatie cu efect antiviral, mai ales daca au factori de risc pentru evolutie severa, pacientii cu forme medii si severe care raman la domiciliu pot primi profilaxie a trombozelor daca au si alti factori de risc (in primul rand imobilizarea la pat).**

**18. Colaborarea dintre medici din diverse specialitati medicale este necesara pentru a putea ingriji manifestarile variate/complexe ale COVID-19.**

**19. Utilizarea de azitromicina (si alte antibiotice) si de corticoizi la domiciliu in COVID-19 reprezinta de cele mai multe ori un abuz, cu consecinte nedorite asupra evolutiei pacientului, care poate dezvolta efecte colaterale ale administrarii de antibiotice si poate avea o evolutie prelungita a bolii.**

**Recomandari particulare legate de cazurile pediatrice**

**1P. Infectia cu SARS-CoV-2 este, in general, mai usoara la copii decat la adulti si o proportie substantiala a copiilor prezinta infectie asimptomatica.**

**2P. Exista date limitate privind patogeniza, tabloul clinic si terapia bolii COVID-19 la copii. In absenta unor date adecvate privind tratamentul copiilor cu COVID-19 acut, recomandarile se bazeaza pe rezultatele si datele de siguranta pentru pacientii adulti si riscul de progresie a bolii la copil.**

**3P. Forme de severitate ale infectiei cu SARS-CoV-2 la copil:**

- forma usoara: simptome generale si/sau de tract respirator superior, fara manifestari evocatorii de pneumonie, fara afectare pulmonara;**
- forma medie: pacienti cu pneumonie confirmata imagistic, dar fara hipoxemie (daca nu exista afectare respiratorie anterioara bolii actuale);**
- forma severa: detresa respiratorie cu SaO<sub>2</sub> sub 94% in aerul atmosferic si anomalii imagistice de afectare pulmonara;**
- forma critica: pacienti care prezinta insuficienta respiratorie severa cu necesar de**

suport ventilator, soc septic si/sau disfunctie multipla de organe.

4P. Conform datelor actuale din literatura copiii care prezinta in antecedente afectiuni cronice (patologie neurologica, sindroame genetice - inclusiv trisomia 21, obezitate, boli cardiopulmonare cronice), imunocompromisi, precum si adolescentii mai mari (varsta peste 16 ani) pot fi considerati cu risc crescut de boala severa.

5P. Terapie specifica

a) Majoritatea copiilor cu infectie cu SARS-CoV-2 nu vor necesita terapie specifica.

b) Antibioticele se administreaza doar daca exista o infectie bacteriana concomitenta sau supraadaugata. Este necesara selectarea riguroasa a cazurilor ce vor primi antibioticoterapie deoarece datele actuale documenteaza impactul acesteia asupra microbiomului intestinal. Tratamentul antibiotic nejustificat poate fi responsabil de selectarea unor tulpini bacteriene multirezistente sau de favorizarea unor infectii cu *Clostridioides difficile*.

c) Utilizarea corticoterapiei se recomanda in special pentru copiii spitalizati cu COVID-19 care necesita oxigenoterapie. Preparatele cortizonice vor fi folosite cu precautie deoarece pot stimula replicarea virala in primele zile de evolutie a maladii COVID-19.

d) Remdesivir este recomandat pentru:

- copii cu varsta  $\geq 12$  ani, spitalizati, care au factori de risc pentru boli severe si necesita oxigenoterapie;
- copii cu varsta  $\geq 16$  ani, spitalizati, care necesita oxigenoterapie, indiferent de prezenta factorilor de risc pentru boala severa.

Remdesivirul poate fi luat in considerare pentru copiii cu COVID-19 spitalizati, indiferent de varsta, dar cu greutate peste 3,5 kg, in situatiile in care necesita oxigenoterapie si la recomandarea medicului specialist de boli infectioase.

e) Tratamentul anticoagulant profilactic sau curativ este rezervat formelor severe sau critice.

f) Nu exista dovezi suficiente pentru sau impotriva utilizarii produselor de anticorpi monoclonali anti-SARS-CoV-2 pentru copiii cu COVID-19 care nu sunt spitalizati, dar care au factori de risc pentru boli severe. Pe baza studiilor la adulti, bamlanivimab plus etesevimab sau casirivimab plus imdevimab pot fi luati in considerare de la caz la caz pentru copiii cu varsta peste 12 ani si care prezinta risc crescut pentru forma severa de boala. FDA a acordat autorizare provizorie de urgenta asociierilor bamlanivimab/etesevimab si casirivimab/imdevimab pentru utilizare la pacienti adulti si la copiii peste 12 ani, iar EMA a emis opinii catre statele membre ale UE privind utilizarea acestor produse. Se recomanda consultarea unui specialist in boli infectioase in astfel de cazuri.

g) Nu se recomanda utilizarea plasmei convalescente la pacientii pediatrici cu COVID-19 care sunt ventilati mecanic.

h) Nu exista dovezi suficiente pentru sau impotriva utilizarii baricitinibului in asociere cu remdesivir pentru tratamentul COVID-19 la copiii spitalizati la care corticosteroizii nu pot fi utilizati.

i) Desi datele existente sunt insuficiente, se recomanda administrarea de tocilizumab copiilor cu varsta peste 2 ani cu aceleasi indicatii ca pentru adulti. Nu exista dovezi suficiente pentru sau impotriva utilizarii tocilizumab la copii spitalizati cu sindrom inflamator multisistemic (MIS-C).

j) MIS-C este o complicatie grava a infectiei cu SARS-CoV2 care se poate dezvolta la o

minoritate de copii si adulti tineri. Se recomanda consultarea cu o echipa multidisciplinara atunci cand se ia in considerare si se administreaza terapia imunomodulatoare pentru copiii cu MIS-C. Imunoglobulina intravenoasa si/sau corticosteroizii sunt/este utilizati/utilizata in general ca terapie de prima linie, iar antagonistii interleukinei-1 sau interleukinei 6 au fost utilizati pentru cazuri refractare. Alegerea si combinatia optima de terapii imunomodulatoare nu au fost stabilite definitiv.

**Strategie terapeutica in functie de forma de boala pentru cazurile pediatrice**

**1. Forma usoara:**

- simptomatice;
- antiinflamator nesteroidian.

**2. Forma medie (fara oxigenoterapie):**

- simptomatice;
- antiinflamator nesteroidian sau corticoterapie (la latitudinea medicului curant);
- antibioticoterapie (doar cand exista dovezi de asociere a unei infectii bacteriene), folosindu-se antibioticele indicate in pneumonia comunitara (in conformitate cu recomandarile specifice pentru varsta pacientului).

**3. Forma severa (cu necesar de oxigenoterapie):**

- simptomatice;
- antibioticoterapie adaptata;
- corticoterapie iv (dexametazona 0,15 mg/kgc/zi - maximum 6 mg/zi, metil-prednisolon - 0,8 mg/kg/zi - maximum 32 mg/zi, hidrocortizon);
- anticoagulant in doza profilactica (enoxaparina) - in functie de factorii de risc (clinici si biologici) pentru tromboza venoasa;
- antiviral (remdesivir) - la recomandarea medicului specialist de boli infectioase;
- +/- imunomodulator (tocilizumab) - la recomandarea medicului specialist de boli infectioase.

**4. Forma critica (cu necesar de suport ventilator) internate in sectiile ATI:**

- simptomatice;
- antibioticoterapie adaptata;
- corticoterapie iv (dexametazona, metil-prednisolon);
- anticoagulant in doza curativa (enoxaparina);
- antiviral (remdesivir) - cu eventuala recomandare a medicului specialist de boli infectioase;
- imunomodulator (tocilizumab) - cu eventuala recomandare a medicului specialist de boli infectioase;
- tratamentul socului si al disfunctiilor de organ.

**B. Categoriile de medicamente utilizabile in tratamentul pacientilor cu COVID-19**

Prezentul protocol terapeutic include principii grupate in urmatoarele capitole:

**B.1. Medicatie cu actiune antivirala**

**B.2. Medicatie antiinflamatorie si imunomodulatoare**

**B.3. Managementul coagulopatiei**

**B.4. Antibiotice si alte medicatii antiinfectioase (cu exceptia celor specifice COVID-19)**

**B.5. Suportul functiilor vitale**

**B.6. Simptomatice si alte masuri terapeutice**

**B.7. Interventii terapeutice controversate**

**B.1. Medicatie cu actiune antivirala (tabelul 1)**

**Evolutia infectiei cu SARS-CoV-2 are o faza initiala dominata de replicarea virala, cu o durata variabila, in medie 6-7 zile, pentru care administrarea de antivirale eficiente este justificata; in acest interval de timp pacientul trece printr-o perioada presimptomatice si poate deveni simptomatic. Ulterior, unii pacienti intra intr-o faza dominata de inflamatie sistemica, care in cazuri rare poate lua aspectul unei hiperinflamatii, in care utilitatea medicatiei cu efect antiviral este mult mai redusa/nula.**

**De aceea, medicatia antivirala ar trebui administrata cat mai precoce dupa stabilirea diagnosticului (de dorit, de la inceputul perioadei simptomatice), in special pacientilor cu factori de risc pentru evolutie nefavorabila, urmarindu-se limitarea riscului de agravare a bolii si reducerea duratei de evolutie a bolii, ceea ce ar putea diminua numarul celor care necesita internare.**

**Persoanele cu infectie asimptomatica cu SARS-CoV-2 nu primesc tratament deoarece nu s-a demonstrat ca ar reduce durata excreției virusului si nici ca ar preveni evolutia catre forme severe de boala.**

**Medicamentele cu actiune antivirala potential active impotriva SARS-CoV-2 sunt:**

#### **B.1.a. Remdesivir**

**Remdesivir este un antiviral potential util pentru tratamentul COVID-19, care inhiba ARN polimeraza ARN dependenta, blocand prematur transcriptia ARN. Are activitate in vitro impotriva coronavirusurilor, inclusiv impotriva SARS-CoV-2.**

**Eficienta remdesivirului este cu atat mai ridicata cu cat se administreaza mai precoce dupa debutul simptomatologiei si la pacienti cu risc de evolutie nefavorabila; este mai eficient la pacienti cu necesar redus de oxigen suplimentar, fata de cei care necesita un flux mare de oxigen, ventilatie invaziva sau noninvaziva, ECMO. Exista date privind evolutie favorabila si in cazul administrarii la pacientii care nu necesita administrare de oxigen.**

**In prezent, remdesivir are o inregistrare provizorie pentru COVID-19 in Europa. Dozele recomandate sunt de 200 mg in prima zi si 100 mg in zilele urmatoare, in perfuzie endovenoasa, dupa diluare in ser fiziologic; durata administrarii trebuie sa fie de minimum 30 de minute. Nu se administreaza in caz de afectare renala sau hepatica semnificativa (a se vedea RCP). Durata de administrare este de 5 zile si se poate prelungi la 10 zile pentru pacienti intubati, cu ECMO. Evolutia clinica sau negativarea testelor PCR SARS-CoV-2 poate dicta modificarea duratei de tratament.**

**Tratamentul cu remdesivir in cazul pacientilor fara necesar suplimentar de oxigen, dar cu risc de evolutie catre forme severe de boala va fi de 3 zile (200 mg in prima zi, urmata de administrarea a cate 100 mg in zilele 2 si 3), in cazul in care tratamentul este initiat in primele 7 zile de la debutul simptomatologiei.**

#### **B.1.b. Anticorpi monoclonali neutralizanti pentru SARSCoV-2**

**Anticorpii monoclonali neutralizanti au specificitate pentru proteina S a SARS-CoV-2; asemenea altor medicatii antivirale, eficienta depinde de administrarea cat mai precoce dupa debutul bolii, in faza de replicare virala, cand nu a inceput producerea de anticorpi specifici de catre pacient. Intrucat in cazul pacientilor care evolueaza spontan favorabil asumarea riscurilor/costurilor legate de utilizarea lor nu se justifica, este necesar sa fie identificati pacientii cu risc important de evolutie severa, acestia fiind cei care ar avea un beneficiu maxim din administrarea acestui tratament.**

**Se considera in prezent ca indicatia de utilizare este pentru pacientii cu forme usoare sau medii care au factori de risc semnificativi pentru evolutia severa a COVID-19, de preferat in primele 3-4 zile de la debutul simptomelor. FDA a acordat**

autorizare provizorie de urgenta asociierilor bamlanivimab/ etesevimab si casirivimab/imdevimab pentru utilizare la pacienti adulti si la copiii peste 12 ani, iar EMA a emis opinii catre statele membre ale UE privind utilizarea a patru produse: bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab, regdanvimab si sotrovimab. Eficienta unui anumit produs poate fi influentata de varianta virusului care genereaza infectia pacientului; nu se justifica utilizarea de produse inactivate impotriva variantei/ variantelor virale dominante in circulatie la un moment dat, asa cum este bamlanivimab fata de varianta delta sau bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab, regdanvimab in situatia unei circulatii dominante a variantei omicron.

Criteriile de includere pentru tratamentul cu anticorpi monoclonali neutralizanti sunt:

1. semnarea consimtamantului informat;
2. durata simptomatologiei de cel mult sapte zile;
3. nu necesita tratament cu oxigen;
4. prezenta cel putin a unui factor de risc pentru evolutie severa a COVID-19.

Factorii de risc considerati relevanti includ:

- obezitate, cu indice de masa corporala peste 30;
- diabet zaharat tip 1 si tip 2;
- boli cardiovasculare cronice, inclusiv hipertensiunea arteriala;
- boli respiratorii cronice, inclusiv astmul bronic;
- insuficienta renala cronica, inclusiv pacientii cu dializa cronica;
- hepatopatii cronice;
- imunodepresii semnificative, inclusiv boli neoplazice, transplant de organ sau de celule stem, talasemie, anemie falcipara, terapie imunosupresoare sau SIDA;
- varsta peste 65 de ani.

In aceste conditii, excluderea de la administrare de anticorpi monoclonali neutralizanti se face in cazul in care este indeplinit oricare dintre criteriile:

1. durata simptomatologiei peste 7 zile;
2. forme severe de boala, care necesita terapie cu oxigen;
3. utilizarea anterioara a plasmei de convalescent.

Administrarea se face in perfuzie endovenoasa unica, de minimum 60 de minute, dupa dilutia in ser fiziologic a cate 600 mg de casirivimab si 600 mg de imdevimab, 700 mg de bamlanivimab si 1.400 mg de etesevimab, 500 mg de sotrovimab sau 40 mg/kg de regdanvimab.

Efectele adverse descrise initial si incluse in autorizatia de utilizare sunt reactiile anafilactice posibile si reactiile legate de infuzie (febra, frisoane, greata, cefalee, bronhospasm, hipotensiune, angioedem, exantem, prurit, mialgii, vertij). Administrarea nu este recomandata la pacientii cu forme severe de COVID-19. Varianta delta a virusului SARSCoV-2 are rezistenta intrinseca la bamlanivimab, asa incat acesta este inefficient asupra acestei variante daca nu se asociaza cu etesevimab; balanivimab nu trebuie folosit in monoterapie in conditiile in care varianta circulanta dominanta este delta.

Aparitia cazurilor determinate de varianta omicron limiteaza utilitatea produselor existente; datele preliminare arata reducerea drastica a capacitatii de neutralizare a acestor anticorpi fata de varianta omicron. Datele existente arata ca dintre produsele avizate de EMA doar sotrovimab are un efect notabil impotriva variantei omicron a virusului, astfel incat sa poata fi folosit in tratamentul pacientilor infectati cu aceasta varianta. Bamlanivimab/Etesevimab, casirivimab/imdevimab si regdanvimab sunt virtual

inactive in vitro impotriva variantei omicron, asa incat utilizarea lor nu se justifica la pacienti in cadrul unui val de imbolnaviri determinate de aceasta varianta. In cazurile in care se demonstreaza prin tehnici de diagnostic molecular implicarea unei variante virale, alta decat omicron, susceptibila la unul din aceste produse, se poate administra produsul activ.

Anticorpilor monoclonali neutralizanti au eficienta superioara plasmei de convalescent in blocarea replicarii virale, pentru ca se poate cuantifica doza de anticorpi administrata si nu comporta unele dintre riscurile legate de administrarea plasmei.

#### **B.1.c. Plasma de convalescent**

Odata cu introducerea in utilizarea clinica a anticorpilor monoclonali neutralizanti, indicatiile plasmei de convalescent sau restrans intrucat la aceleasi potentiale beneficii riscurile sunt mai mari. Momentul optim al recoltarii plasmei este incert, avand in vedere datele limitate privind dinamica anticorpilor.

Pentru a putea avea efect favorabil antiviral, plasma de convalescent ar trebui folosita la pacientii cu forme usoare si cu risc de evolutie severa a COVID-19; o alta posibila utilizare este la pacientii cu forme severe de boala, cu imunitatea umorala deprimata, la care se constata persistenta prezentei virusului mai mult de 30 de zile.

Analiza datelor acumulate arata ca nu pot fi sustinute nici eficienta si nici siguranta administrarii plasmei de convalescent COVID-19 in scop terapeutic; exista rezultate contradictorii privind eficienta, precum si informatii privind decese corelabile cu administrarea de plasma. Aparitia TRALI la un pacient cu forma severa de COVID-19 poate agrava semnificativ disfunctia respiratorie a unui pacient care are deja afectare respiratorie severa; de asemenea, s-au citat supraincercari volemice in urma transfuziei de plasma la pacienti cu COVID-19.

#### **B.1.d. Favipiravir**

Favipiravir este un inhibitor al ARN-polimerazei care s-a utilizat pentru gripa si infectia cu virusul Ebola. Din cauza efectelor teratogene, utilizarea sa a fost autorizata doar pentru situatii speciale, cum ar fi epidemii cu virusuri gripale noi.

Exista date care sustin un potential beneficium in cazul administrarii la formele usoare - medii de boala, intrucat se pare ca reduce semnificativ durata de excretie virala, durata simptomatologiei si a modificarilor radiologice, cu diferente fata de comparator/placebo la 7 si la 14 zile de administrare, fara o scadere a proportiei de pacienti care ajung in terapie intensiva sau care decedeaza. In conditiile actuale se justifica scurtarea duratei de tratament cu favipiravir de la 10-14 zile la 7 zile. Aceasta recomandare se bazeaza pe lipsa unor dovezi stiintifice cu privire la capacitatea acestui medicament de a impiedica evolutia bolii spre forme severe si tinand cont de faptul ca actualmente este preponderenta varianta omicron a SARSCoV2, care are o evolutie mai scurta a excretiei virale si a simptomatologiei clinice.

Dozele folosite au fost cele inregistrate pentru gripa: 1.600 mg la 12 ore in prima zi, apoi 600 mg la 12 ore timp de 7-14 zile, administrat oral; au fost propuse si doze mai mari in tratamentul COVID-19 (vezi tabelul 1). Nu este indicat la copii si a fost folosit in China la paciente din grupe de varsta fertila doar daca aveau testul de sarcina negativ si intotdeauna asociat cu medicatie contraceptiva pe durata tratamentului si minimum 7 zile dupa oprirea acestuia; barbatilor li s-a recomandat de asemenea utilizarea de metode contraceptive pentru cel putin o saptamana dupa incheierea tratamentului cu favipiravir.

Favipiravir ramane o alternativa terapeutică pentru formele usoare sau medii de



**COVID-19, in situatia in care toate conditiile mentionate pentru administrarea in siguranta sunt indeplinite; beneficiul asteptat este cel de posibila reducere a duratei simptomatologiei.**

#### **B.1.e. Molnupiravir**

Molnupiravir este un antiviral oral care dupa activare este incorporat in ARN-ul viral; acumularea de mai multe astfel de erori in ARN blocheaza replicarea virala. Exista date care sustin un beneficiu in cazul administrarii precoce, in primele cinci zile de boala, la pacienti cu factori de risc pentru evolutie severa, reducand semnificativ riscul de agravare si de deces. De asemenea, reduce durata perioadei de replicare virala.

Dozele folosite au fost de 800 mg la 12 ore timp de 5 zile, administrat oral. Nu a fost utilizat la copii si nu se administreaza la gravide; pe durata tratamentului si cel putin patru zile dupa ultima doza administrata la paciente din grupe de varsta fertila este necesara utilizarea de mijloace de contraceptie.

#### **B.1.f. Paxlovid**

Paxlovidul este o asociere a unei substante (PF07321332) cu ritonavir; efectul antiviral al PF07321332 se exercita prin inhibarea efectului unei proteaze specifice coronavirusurilor, iar ritonavirul inhiba metabolizarea sa, prelungind timpul de actiune. Exista date care sustin un beneficiu in cazul administrarii precoce, in primele cinci zile de boala, la pacienti cu factori de risc pentru evolutie severa, reducand semnificativ riscul de agravare si de deces.

Dozele folosite au fost de 300 mg asociat cu 100 mg de ritonavir la fiecare 12 ore pentru 5 zile, administrat oral. Doza de paxlovid se injumatateste la pacientii cu insuficienta renala medie; la pacientii cu eFGR sub 30 ml/min. si la pacientii cu disfunctie hepatica severa produsul este complet interzis. O problema importanta este riscul de reactii adverse determinate de medicatia concomitenta, intrucat ritonavirul poate modifica dinamica metabolizarii ei. Nu exista date privind utilizarea la gravide, in timpul lactatiei, sau la copii si de aceea nu se recomanda prescrierea sa la paciente insarcinate sau din grupe de varsta fertile.

In concluzie, tratamentul antiviral ar trebui inceput cat mai rapid dupa debutul simptomatologiei. Indicatia de electie este la pacienti cu risc de progresie catre forme severe/critice de boala, iar alegerea antiviralelor va depinde de efectele adverse posibile, de afectiunile preexistente, precum si de disponibilitatea unuia sau altuia dintre antivirale la un moment dat.

**Tabelul 1. Medicatie cu efect antiviral propusa pentru tratamentul COVID-19**

Medicament	Doze	Durata standard	Reactii adverse frecvente
Remdesivir	200 mg/zi in ziua 1, apoi 100 mg/zi Copii sub 40 kg: 5 mg/kgc/zi in ziua 1, apoi 2,5 mg/kgc/zi	3 zile la pacienti fara necesar de oxigen suplimentar 5 zile la pacienti cu necesar de oxigen	Citoliza hepatica Flebite Constipatie, greata Afectare renala

		suplimentar (10 zile la pacient IOT sau cu ECMO)	
Anticorpi monoclonali neutralizanti	Variabil, in functie de produs (a se vedea textul)	O administrare	Alergice
Favipiravir	1.600 mg la 12 ore in prima zi, apoi 600 mg la 12 ore 1.800 mg la 12 ore in prima zi, apoi 800 mg la 12 ore*)	7 zile	Teratogen**) Hiperuricemie (5%***) Diaree (4,8%***)
Molnupiravir	800 mg la 12 ore	5 zile	Tulburari digestive Cefalee Ameteli Posibil teratogen**)
Paxlovid	300 mg nirmatrelvir + 100 mg ritonavir la 12 ore	5 zile	Diaree, varsaturi Mioartralgii, astenie fizica Eruptii, inclusiv sindrom Stevens-Johnson

\*) Pentru aceste doze, toxicitatea favipiravir nu este suficient studiată.

\*\*) Se folosește doar împreună cu mijloace de contracepție la pacientele de vârstă fertilă și la pacienții cu capacitate de procreare.

\*\*\*) Rata efectelor adverse provine din studii efectuate cu dozele mai mici.

## B.2. Medicatie antiinflamatorie și imunomodulatoare (tabelul 2)

Faza inițială infecțioasă este urmată la unii pacienți de o a doua etapă, dominată de răspunsul inflamator.

În plan clinic aceasta este asociată cu recrudescența/ agravarea simptomatologiei, afectare pulmonară evidentă, iar o parte dintre pacienți ajung la evoluție nefavorabilă prin răspuns inflamator excesiv, uneori fără a exista factori de risc semnificativi. În același timp, un alt subset de pacienți poate avea un deficit de imunitate care împiedică realizarea controlului infecției SARS-CoV-2 și predispune la suprainfecții.

Este importantă monitorizarea biologică cât mai amplă pentru a surprinde momentul accentuării reacției inflamatorii și eventual al eliberării excesive de citokine cu ajutorul: proteinei C reactive în creștere, hemogramei (limfopenie, trombocitopenie), feritinei crescute, IL-6 în creștere, creșterii nivelului de fibrinogen și de D-dimeri, creșterii LDH.

Prin administrarea de medicatie antiinflamatorie sau imunomodulatoare se încearcă reducerea riscului de evoluție nefavorabilă, inclusiv al decesului la aceste categorii de pacienți. Riscurile asociate cu administrarea ei pot fi o imunodepresie prea intensă, cu întârzierea eradicării infecției SARS-CoV-2, și posibile reactivări de infecții cronice: tuberculoza, pneumocistoza, hepatite virale cronice.

Principalele încercări terapeutice în acest scop s-au bazat pe corticoizi sistemici și imunosupresoare/modulatoare.

### **B.2.a. Corticoizi sistemici**

Corticoizii reprezinta un tratament important in controlul fazei inflamatorii a evolutiei COVID-19 si pot reprezenta o alternativa de discutat in cazul sindromului de secretie excesiva de citokine.

#### **1. Utilizarea de corticoizi sistemici in doza antiinflamatorie**

Beneficiul administrarii de corticoizi s-a regasit pentru diverse categorii de pacienti hipoxici, dar nu si pentru cei care nu necesitau oxigen suplimentar. Aceasta a determinat recomandarea utilizarii de dexametazona 6 mg/zi, iv sau oral, timp de 10 zile la pacientii cu pneumonie COVID-19 care necesita oxigenoterapie. In cazul in care dexametazona nu este disponibila sau nu se poate utiliza la un pacient, se poate folosi metilprednisolon. Durata administrarii se decide in functie de evolutia pacientului.

Corticoizii administrati la pacienti aflati in faza initiala infectioasa pot favoriza replicarea virala si agrava/prelungi durata bolii; datele statistice nu sustin un efect favorabil al corticoizilor administrati precoce. De aceea, la pacientii care mentin o functie respiratorie satisfacatoare fara aport suplimentar de oxigen, corticoizii nu sunt recomandati si trebuie evitati.

#### **2. Utilizarea de doze mari (imunosupresoare) de corticosteroizi**

La pacientii cu detresa respiratorie acuta, mai ales in cazul unei cresteri bruste si importante a parametrilor biologici ce indica un exces de inflamatie, se pot lua in considerare doze zilnice de corticoid cu efect imunosupresor (schema propusa: 20 mg/zi in primele cinci zile, apoi 10 mg/zi, alte cinci zile).

#### **3. Alte indicatii ale corticoterapiei sistemice**

La pacienti cu COVID-19 este justificat sa se administreze corticoizi si in alte cateva situatii:

- in caz de soc septic neresponsiv la amine vasopresoare (HHC, de regula 50 mg la 6 ore);
- la pacientii care au o alta indicatie de utilizare a acestora, cum ar fi criza de astm bronsic, BPCO acutizat sau insuficienta suprarenaliana.

### **B.2.b. Imunomodulatoare**

#### **1. Tocilizumab**

Acest antagonist de receptor de IL-6 are rezultate favorabile in reducerea ratei de decese si a duratei de spitalizare in terapie intensiva la un subgrup de pacienti cu forme severe de COVID19 la care exista o activare excesiva a inflamatiei. Anterior, tocilizumab a mai fost utilizat in tratamentul sindromului de eliberare de citokine.

Doza utilizata in perfuzie endovenoasa este de 8 mg/kgc (maximum 800 mg per administrare); se poate relua daca raspunsul terapeutic lipseste. Au fost utilizate si doze mai mici, de 400 mg per doza la adult.

Utilizarea tocilizumabului se recomanda a fi facuta in asociere cu tratamentul corticoid, mai ales daca se produc deteriorare clinica si cresterea valorii testelor de inflamatie in pofida tratamentului anterior (valoarea propusa pentru a initia tratamentul cu tocilizumab este cea a proteinei C reactiva peste 75 mg/L).

#### **2. Anakinra**

Anakinra este un antagonist de receptori de IL-1, inregistrat in prezent in tratamentul poliartritei reumatoide si al bolii Still. Se administreaza subcutanat, 100 mg/zi, dar in forme severe de boli inflamatorii se poate ajunge la 400 mg/zi.

In cazul COVID-19 s-a recurs la utilizarea de 200-400 mg/zi, administrate subcutan, cu doze in scadere, timp de 7-10 zile. Datele observationale si un RCT publicate referitor la

**tratamentul pacientilor cu pneumonie COVID-19 au aratat o reducere a letalitatii la pacientii cu forme severe de boala, cu inflamatie importanta.**

**In cazul administrarii la pacienti care nu au o afectare pulmonara importanta si nici inflamatie severa, eficienta anakinra nu a fost dovedita. Nu a fost demonstrat un beneficiu al tratamentului cu anakinra nici la pacientii cu forme critice de boala, internati in servicii de terapie intensiva.**

**Aceste date sugereaza utilizarea anakinra daca pacientul are pneumonie care se agraveaza si inflamatie in crestere, mai ales daca administrarea de corticoid nu a reusit controlul bolii.**

### **3. Baricitinib**

**Baricitinib este un inhibitor de Janus kinaza 1 si 2, administrat oral si indicat in prezent in tratamentul poliartritei reumatoide si al dermatitei atopice care necesita tratament sistemic, intr-o doza de 4 mg/zi.**

**Rezultatele a doua RCT sustin utilizarea sa la pacientii cu forme severe de COVID-19; FDA a decis emiterea unei autorizari provizorii pentru baricitinib asociat cu remdesivir.**

**Ghidul NIH recomanda baricitinib ca o alternativa a tocilizumabului, in asociere cu dexametazona; de asemenea, ghidul IDSA il recomanda la pacienti cu forme severe de boala, atragand atentia ca nu se asociaza cu tocilizumab sau alti inhibitori de IL-6. Nici IDSA si nici NIH nu recomanda baricitinib la pacientul deja intubat si ventilat mecanic. Durata de tratament propusa este de 14 zile sau pana la externarea pacientului. Riscul tromboembolic legat de baricitinib ar trebui sa fie si el luat in calcul in evaluarea oportunitatii administrarii sale la pacienti cu COVID-19.**

### **4. Alte imunomodulatoare**

**Nu au fost publicate rezultate suficiente pentru siltuximab (o serie de 30 de cazuri tratate in Italia, cu evolutie mai buna fata de pacientii cu tratament standard), sarilumab (datele utilizate de IDSA arata o tendinta nesemnificativa statistic catre prevenirea formelor critice si reducerea riscului de deces), fluvoxamina (administrata precoce pentru a preveni agravarea catre forme severe si critice de boala).**

**In concluzie, tratamentul antiinflamator este indicat pacientilor care se afla in a doua faza a bolii, cea dominata de raspunsul inflamator, si ar trebui initiat pe criteriile de beneficiu/risc in functie de nivelul inflamatiei, manifestarile clinice induse si de efecte adverse posibile. Tratamentul imunomodulator este recomandat doar unor subseturi de pacienti cu raspunsuri exagerate la agresiunea infectioasa. O abordare terapeutica rationala ar include doua etape:**

- a) corticoizi in doza antiinflamatorie; si**
- b) in cazul ineficientei corticoizilor si al cresterii bruste a inflamatiei, imunosupresoare/modulatoare.**

**Tabelul 2. Medicatie antiinflamatorie si imunomodulatoare propusa in tratamentul COVID-19**

<b>Medicament</b>	<b>Doze</b>	<b>Durata standard</b>	<b>Reactii adverse posibile</b>
Dexametazona	Antiinflamator: 6-8 mg	10 zile	Iritatie mucoasa

(alternativ metilprednisolon)	iv/zi Imunosupresie: 16 mg/zi (24 mg/zi la persoane cu obezitate)		digestiva Dezechilibrare diabet
Tocilizumab	8 mg/kg perfuzie endovenoasa (maximum 800 mg per administrare)	1-2 administrari, de preferat la 8-12 ore interval intre ele	Reactivari ale unor infectii: tuberculoza, hepatita cronica cu VHB, infectii herpetice Afectare hepatica pana la insuficienta hepatica Perforatie intestinala Hipercolesterolemie
Anakinra	Subcutan, 200-400 mg/zi initial, apoi 100 mg/zi	7-10 zile	Afectare hepatica
In curs de evaluare cu rezultate preliminare favorabile	Baricitinib, siltuximab, sarilumab, fluvoxamina		

### B.3. Managementul coagulopatiei

Abrevieri: TEV = trombembolism venos; TVP = tromboza venoasa profunda; HGMM = heparina cu greutate moleculara mica; NOAC = anticoagulante orale non-antivitamine K; ClCr = clearance creatinina.

#### Teste de laborator

La pacientii nespitalizati nu exista argumente pentru valoarea predictiva a markerilor de coagulare (inclusiv D-dimeri, timp de protrombina, fibrinogen, numar trombocite), motiv pentru care acestia nu trebuie dozati de rutina.

a) La pacientii spitalizati se determina de rutina parametrii hematologici si de coagulare (inclusiv D-dimeri, timp de protrombina, fibrinogen, numar trombocite).

b) Titrul hsTn se coreleaza mai probabil cu un raspuns cardiac inflamator decat eveniment coronarian, motiv pentru care interpretarea rezultatului trebuie facuta in contextul clinic.

c) Monitorizarea ECG si repetarea biomarkerilor cardiaci (hsTn, BNP) zilnica sunt indicate la pacienti cu suspiciune de afectare miocardica, din cauza probabilitatii de modificari in dinamica.

#### Terapia cronica anticoagulanta/antiplachetara

Toti pacientii care primesc o astfel de terapie pentru conditii preexistente o vor primi in continuare, inclusiv in situatia in care aceste conditii sunt depistate cu ocazia infectiei cu COVID-19.

a) La pacientii stabili cu indicatie prelabila de anticoagulare cu AVK pentru fibrilatie atriala nonvalvulara sau TVP/TEV, dar la care nu se poate mentine INR in intervalul terapeutic, se recomanda inlocuirea cu un NOAC, cu respectarea indicatiilor, contraindicatiilor, dozelor recomandate si cu verificarea interactiunilor medicamentoase (tabelul B3-1).

### **Screening si profilaxie pentru tromboembolismul venos (TEV)**

a) Nu se recomanda terapie antitrombotica (anticoagulant/ antiplachetar) de preventie a tromboembolismului venos sau arterial la pacientii nespitalizati, cu forme usoare de COVID-19 fara necesar de oxigen, in lipsa altor indicatii pentru aceasta terapie.

b) Pacientii spitalizati pentru COVID-19, in absenta unei contraindicatii majore (sangerare activa, sangerare majora in ultimele 24-48 de ore, trombocitopenie severa < 50.000/cmc), vor primi terapie anticoagulanta profilactica cu HGMM (sau heparina nefractionata in cazul unui Cl creatinina < 15 ml/min. sau a pacientilor dializati). Femeile gravide au protocol separat (vezi mai departe).

c) Aceasta terapie va fi aplicata cat mai precoce dupa spitalizarea pacientului.

d) Administrarea profilaxiei nu va fi gestionata exclusiv dupa nivelul D-dimer, fara evolutia clinica.

e) Nu se va administra terapie profilactica pentru embolia arteriala in afara indicatiilor standard pentru pacienti nonCOVID.

f) Pentru profilaxia TVP/TEP la pacientul cu COVID-19 nu se recomanda anticoagularea cu dozele terapeutice.

g) Pacientii spitalizati pentru COVID-19 nu vor fi externati cu recomandarea de rutina de terapie anticoagulanta profilactica la domiciliu, cu exceptia pacientilor cu risc mare de tromboza si risc mic de sangerare, reprezentat de (tabelul B3-3):

– scor IMPROVE-VTE  $\geq 4$ ;

– scor IMPROVE-VTE  $\geq 2$  si D-dimer > 2x limita superioara a normalului la internare.

In aceasta situatie se recomanda administrarea de enoxaparina 40 mg s.c. o data/zi, dalteparina 5000 UI s.c. o data/zi; sunt in evaluare utilizarea NOAC pentru aceste indicatii; durata terapiei dupa externare este de maximum 40 de zile.

h) Nu exista suficiente argumente pentru screeningul de rutina al TVP, indiferent de valoarea markerilor trombotici, in absenta semnelor sau simptomelor de TEV.

i) Evaluarea posibilitatii de afectare tromboembolica trebuie considerata la orice pacient cu deteriorare rapida cardiaca, pulmonara sau neurologica si in cazul unor semne acute, localizate de hipoperfuzie periferica.

j) In cazul pacientilor cu trombocitopenie heparin-indusa poate fi utilizata fondaparina.

k) La pacienti cu contraindicatii ferme de anticoagulare se vor folosi mijloace mecanice de profilaxie de compresie (ciorapi cu compresie gradata etc.).

### **Copiii spitalizati pentru COVID-19**

Pentru copiii spitalizati cu COVID-19 indicatiile si modalitatile (medicatie, doze) de profilaxie anti-trombotica vor fi stabilite in baza consultului medicului de specialitate.

#### **Doza terapeutica de anticoagulant**

a) Pacientii cu COVID-19 care sufera o complicatie tromboembolica sau au o suspiciune inalta pentru o asemenea complicatie vor fi tratati cu doza terapeutica de anticoagulant, conform protoalelor pentru pacientii non-COVID (tabelul B3-2).

b) Pacientii care au nevoie de ECMO, terapie continua de substitutie renala sau care au tromboze de cateter sau filtre extracorporeale vor fi tratati cu doza terapeutica de anticoagulant conform ghidurilor pentru pacientii non-COVID.

c) Tratamentul trombotic in cazul TEV va fi administrat cu indicatiile, preparatele si dozele folosite in cazul pacientilor nonCOVID.

#### **Recomandari pentru gravide sau femei care alapteaza**

a) Daca exista indicatii prelabile pentru terapie antitrombotica, aceasta terapie se va

continua.

b) Gravidele internate pentru forme severe de COVID-19 vor primi anticoagulare tromboprolifectica in absenta contraindicatiilor, HGMM fiind preferate heparinei nefractionate.

c) Nu se recomanda continuarea de rutina a profilaxiei antitrombotice dupa externare;

d) Dozarea D-dimer are importanta limitata la gravide din cauza cresterii fiziologice in timpul perioadei de gestatie.

e) Nu exista date privind siguranta NOAC la gravide, in consecinta nu se recomanda utilizarea lor.

f) Utilizarea AVK este contraindicata in principal in timpul primului trimestru, din cauza riscului teratogen.

g) HGMM si AVK nu se concentreaza in laptele matern si pot fi utilizate la femeile care alapteaza.

h) Anticoagularea in timpul travaliului la pacientele cu COVID-19 presupune protocol si planificare speciala.

**Tabelul B3-1. Preparate si doze pentru NOAC in indicatiile aprobate**

Anticoagulant	Fibrilatie atriala	TVP/TEV
Apixaban	5 mg - 2x/zi sau 2,5 mg - 2x/zi daca exista $\geq 2$ din urmatoarele conditii: varsta $\geq 80$ ani; G $\leq 60$ kg; Cr serica $\geq 1,5$ mg/dl	5 mg - 2x/zi dupa 6 luni, daca se continua in profilaxie secundara 2,5 mg - 2x/zi
Edoxaban	60 mg o data/zi sau 30 mg o data/zi daca exista $\geq$ una din urmatoarele conditii: G $\leq 60$ kg; ClCr 15-50 ml/min.; folosire concomitenta de inhibitor P-gp (ciclosporina, dronedarona, eritromicina, ketoconazol)	60 mg o data/zi sau 30 mg o data/zi daca exista $\geq$ una din urmatoarele conditii: G $\leq 60$ kg; ClCr 15-50 ml/min.; folosire concomitenta de inhibitor P-gp (ciclosporina, dronedarona, eritromicina, ketoconazol)
Rivaroxaban	20 mg o data/zi sau 15 mg o data/zi daca ClCr 15-49 ml/min.	20 mg o data/zi dupa 6 luni, daca se continua in profilaxie secundara 10 sau 20 mg o data/zi
Dabigatran	150 mg - 2x/zi sau 110 mg - 2x/zi	150 mg - 2x/zi sau 110 mg - 2x/zi

	la pacientii cu risc mare de sangerare	la pacientii cu risc mare de sangerare
--	--	--

**NOTE:**

**NOAC sunt susceptibile la interactiuni medicamentoase, relevante pentru pacientii cu COVID-19 fiind cele cu dexametazona si posibil medicatia antivirala. Este necesara consultarea datelor disponibile in acest sens pentru a stabili profilul de siguranta si dozajul adecvat.**

**CICr se va estima prin formula Cockcroft-Gault.**

**Apixaban, edoxaban si rivaroxaban sunt contraindicate la un CICr < 15 ml/min.; dabigatran este contraindicat la CICr < 30 ml/min.**

**Tabelul B3-2. Preparate si doze pentru HGMM**

Anticoagulant	Doza profilactica	Doza terapeutica
Enoxaparina	40 mg sc o data/zi 40 mg sc la 12 ore (IMC $\geq$ 40 kg/m <sup>2</sup> sau G $\geq$ 120 kg)	1 mg/kg sc la 12 ore (sau 1,5 mg/kg o data/zi) 1 mg/kg sc o data/zi (CICr < 30 ml/min./m <sup>2</sup> )
Dalteparina	5.000 u sc o data/zi 7.500 u sc o data/zi (IMC $\geq$ 40 kg/m <sup>2</sup> sau G $\geq$ 120 kg)	100 u/kg sc la 12 ore sau 200 u/kg sc o data/zi
Nadroparina	G $\leq$ 70 kg - sc 3.800 unitati o data/zi G > 70 kg - sc 5.700 unitati o data/zi	86 UI/kg sc la 12 ore sau 171 UI/kg sc o data pe zi
Tinzaparina	4.500 u sc o data/zi 8.000 u sc o data/zi (IMC $\geq$ 40 kg/m <sup>2</sup> sau G $\geq$ 120 kg)	175 u/kg sc o data/zi
Fondaparina	2,5 mg sc o data/zi	sc o data/zi - 5 mg (< 50 kg) - 7,5 mg (50-100 kg) - 10 mg (> 100 kg)
Heparina nefractionata	5.000 u sc la 8-12 ore 7.500 u sc la 12 ore (IMC $\geq$ 40 kg/m <sup>2</sup> sau G $\geq$ 120 kg)	60-70 UI/kg bolus, apoi perfuzie continua 12-15 UI/kg/h (maximum 1.000 UI/h), aPTT 1,5-2,5 x valori control

**Tabelul B3-3. Scorul IMPROVE VTE**



Factor de risc TVE	Scor risc TVE
Antecedente TVE	3
Trombofilie cunoscuta	2
Paralizie/Pareza membre inferioare	2
Istoric de cancer	2
Spitalizare in terapie intensiva (ATI/USTAC)	1
Imobilizare completa $\geq$ o zi	1
Varsta $\geq$ 60 ani	1

#### **B.4. Antibiotice si alte medicatii antiinfectioase (cu exceptia celor antivirale specifice COVID-19)**

Administrarea de antibiotice si alte antiinfectioase nu este necesara in cadrul tratamentului pacientilor cu COVID-19; ea reprezinta o atitudine de exceptie, indicata in situatii bine definite:

- tratarea infectiilor concomitente COVID-19 (de exemplu, pneumonii bacteriene);
- tratarea infectiilor asociate asistentei medicale ce apar la pacientii cu COVID-19 in timpul ingrijirii lor in spitale, mai frecvent respiratorii (pneumonii asociate asistentei medicale), dar si cu alte localizari: de parti moi, septicemii sau soc septic, infectii cu C. difficile;
- reactivarea unor infectii la pacientii care primesc tratament imunosupresor (tuberculoza, infectii herpetice, pneumocistoza etc.).

In prima perioada de evolutie a bolii, pacientul cu COVID-19 poate avea infectii bacteriene concomitente, intr-o proportie care nu depaseste 10% in mai multe studii publicate; riscul de infectii bacteriene concomitente pare sa fie semnificativ mai mic decat la pacientii cu gripa. Infectiile concomitente COVID-19 sunt de regula pneumonii bacteriene, care asociaza frecvent procalcitonina serica crescuta sau in crestere, leucocitoza cu neutrofilie, aspect radiologic de opacitati pulmonare alveolare. In cazul unor astfel de manifestari este util un screening bacteriologic cu testarea prezentei urinare de antigene de pneumococ sau de Legionella, serologii pentru bacterii atipice, hemoculturi.

Antibioticele recomandate in pneumonie bacteriana precoce instalata sunt cele recomandate pentru pneumoniile comunitare:

- amoxicilina clavulanat la 8 ore + doxiciclina 100 mg la 12 ore;
- pentru gravide: ceftriaxona + azitromicina;
- pentru alergici la beta-lactamine: moxifloxacina 400 mg/zi.

Durata de administrare nu va depasi 5-7 zile. In mod anecdotic doxiciclinei i-a fost atribuit un rol favorabil suplimentar, de posibil inhibitor al IL-6. Fluorochinolona si macrolidele (inclusiv azitromicina) trebuie evitate la pacientii cunoscuti cu tulburari de ritm sau de conducere, din cauza riscului de a declansa asemenea manifestari prin alungirea intervalului QT. Nu se poate sustine includerea azitromicinei in tratamentul standard al COVID-19 si/sau al coinfectiilor bacteriene in conditiile rezistentei frecvente a pneumococilor si posibil si a Mycoplasma pneumoniae la macrolide in Romania.

Aparitia pneumoniei asociate ventilatiei mecanice a fost rara la pacientii cu COVID-19, de la mai putin de 10% la 20%, chiar daca durata medie de ventilatie a fost de aproximativ 3 saptamani. In cazul aparitiei unei pneumonii asociate ventilatiei mecanice se va utiliza o schema de tratament adaptata circulatiei microbiene din respectivul serviciu de terapie

intensiva.

Dupa administrarea de imunosupresoare pentru controlul inflamatiei excesive, pacientul trebuie supravegheat pentru riscul de suprainfectii bacteriene si de reactivare a unor infectii latente. Pentru a putea evalua cat mai corect aceste riscuri, recomandam alaturi de anamneza si recoltarea si stocarea unei probe de sange anterior primei administrari de imunosupresor, din care sa se poata efectua teste serologice (HSV), Quantiferon TB-Gold, alte teste.

In concluzie, administrarea de medicatie antiinfectioasa, in afara celei specifice pentru COVID-19, nu este indicata in general, ci doar selectiv si bine justificat. Utilizarea corecta a anamnezei, a examenului fizic, a testelor biologice (procalcitonina si hemoleucograma), a explorarilor imagistice si a testelor microbiologice permite identificarea pacientilor care necesita antibiotice pentru rezolvarea problemelor infectioase asociate COVID-19. Avand in vedere relativa raritate a infectiilor asociate acestui sindrom, situatia actuala ar putea sa aiba o consecinta neintentionata favorabila, si anume limitarea presiunii de selectie de bacterii rezistente la antibiotice si restrangerea circulatiei acestor microorganisme.

#### **B.5. Suportul functiilor vitale**

Ingrijirea pacientilor cu forme critice de COVID-19 se va face de catre medici de terapie intensiva.

Desi exista multiple sindroame care pot pune in pericol prognosticul pacientului cu COVID-19 (disfunctii hemodinamice, insuficienta renala acuta, suprainfectii bacteriene severe), principalul risc vital ramane afectarea respiratorie severa si de aceea o atentie deosebita trebuie acordata monitorizarii si sustinerii functiei respiratorii la pacientul cu COVID-19. Scaderea saturatiei de O<sub>2</sub> sub 94% in aerul atmosferic la pacienti in repaus, fara suferinta respiratorie anterioara, impune evaluarea rapida a gazometriei arteriale si imbogatirea aerului inspirat cu oxigen. Masuri suplimentare pentru reducerea hipoxemiei pot fi oricand decise in functie de dificultatea de a corecta hipoxemia. Obiectivul este de a evita agravarea hipoxiei tisulare care determina leziuni greu reversibile.

Elementele de detaliu in aceasta privinta depasesc scopul acestui protocol terapeutic. Un protocol privind tratamentul cu oxigen este elaborat pentru a detalia interventiile necesare la diferite categorii de pacienti.

#### **B.6. Simptomatice si alte masuri terapeutice care pot fi utile in majoritatea cazurilor:**

- combaterea febrei (acetaminofen), a mialgiilor;
- combaterea insomniilor;
- limitarea anxietatii pentru ameliorarea starii generale - lorazepam;
- combaterea gretei, varsaturilor - metoclopramid, ondasetron, eventual dexametazona;
- fluidifierea secretiilor respiratorii prin hidratare corespunzatoare, nebulizare cu solutie hipertona 3%, nebulizari cu betamimetice;
- profilaxia escarelor la pacientul imobilizat/sever;
- profilaxia ulcerului de stres prin antisecretorii gastrice si nutritie enterala;
- in formele cu inflamatie importanta si/sau hipoxemie la pacienti diabetici riscul de cetoacidoza este mai mare si se recomanda corectare cu insulina cu actiune rapida;
- intreruperea fumatului.

#### **B.7. Interventii terapeutice controversate**

Desi s-a discutat necesitatea inlocuirii inhibitorilor ACE si/sau a sartanilor din tratamentul pacientului cu COVID-19, Societatea Europeana de Cardiologie a emis la 13 martie 2020 o recomandare de a fi mentinute in schemele de tratament. O recomandare

identica a fost emisa in SUA in 17 martie 2020 de catre Asociatia Americana de Cardiologie.

A existat o reticenta privind utilizarea AINS in tratamentul COVID-19, legata de inhibarea efectului benefic al inflamatiei, sustinuta de date clinice restranse. Este rational sa se administreze in scop simptomatic fie antitermice, fie AINS, tinandu-se cont de contraindicatiile generale si de efectele adverse posibile ale fiecarei categorii de medicamente. Pacientii aflatii in tratament cu AINS pentru diverse afectiuni pot continua, daca nu exista interactiuni medicamentoase majore, cu medicatia pentru COVID-19, cu monitorizarea efectelor adverse.

Sunt considerate inutile si chiar nocive: imunoglobuline de administrare intravenoasa, refacerea volemiei cu solutii coloidale (discutabil pentru albumina), bilantul hidric pozitiv la cazurile severe.

### C. Recomandari privind tratamentul cazurilor spitalizate

Sumarul recomandarilor privind tratamentul cazurilor de COVID-19 spitalizate in functie de severitatea bolii este prezentat in tabelul 4.

Tabelul 4. Tratament propus in functie de severitatea cazului de COVID-19 la pacientii spitalizati

Forma de boala (severitate)	Tratament recomandat	Durata recomandata
Asimptomatic	Nu	-
Usoara Manifestari de IACRS	Simptomatice Antiviral pentru pacientul cu factori de risc evolutiv sever Profilaxie anticoagulanta recomandata in cazul in care pacientul nu are in curs tratament anticoagulant	Depinde de evolutia pacientului.
Medie Pneumonie fara criterii de forma severa	Simptomatice Antiviral de administrat cat mai precoce Anticoagulante - profilaxie daca au si alta indicatie sau continuarea tratamentului cronic	Depinde de evolutia pacientului.
Severa*)/Critica**)	Antivirale (rol clinic discutabil dincolo de 14 zile de la debutul simptomelor; poate favoriza limitarea transmiterii) + anticoagulant - profilaxie sau terapie + dexametazona (corticoid), 10 zile sau in functie de evolutie + imunomodulare in cazuri selectate In caz de coinfectii sau suprainfectii	Depinde de evolutia pacientului.

	bacteriene: antibiotice Discutabil: plasma de convalescent la pacienti cu deficit de imunitate umorala	
--	---	--

\*) Severa = minimum unul dintre: frecventa respiratorie  $\geq 30/\text{min.}$  ( $\geq 40/\text{min.}$  la prescolar);  $\text{SaO}_2 \leq 93\%$ ;  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ ; infiltrate pulmonare care cresc cu mai mult de 50% in 24-48 de ore.

\*\*) Critica = minimum unul dintre: detresa respiratorie acuta; sepsis; alterarea constientei; MSOF.

#### **D. Recomandari pentru pacientul ingrijit la domiciliu (tabelul 5)**

##### **1. Pentru pacientul asimptomatic:**

– nu necesita tratament, chiar daca are factori de risc asociati in general cu evolutie mai severa a COVID-19;

– monitorizare la doua zile.

##### **2. Pentru pacientul simptomatic:**

– simptomaticele sunt permise - a se vedea capitolul B.6. Simptomatice si alte masuri terapeutice;

– profilaxia anticoagulanta: pacientii cu forme medii si severe care raman la domiciliu pot primi profilaxie a trombozelor daca au si alti factori de risc pentru tromboze, de exemplu imobilizarea la pat;

– nu se administreaza antibiotice (de exemplu: azitromicina) pentru a trata o viroza, asa cum este COVID-19;

– este contraindicata administrarea de dexametazona sau de alti corticosteroizi in perioada initiala a bolii, cu manifestari ale formelor usoare sau medii de COVID-19 (fara necesar de oxigenoterapie), pentru ca poate stimula replicarea virala si agraveaza evolutia bolii;

– antiviralele de administrare orala se pot prescrie pentru administrare in regim ambulatoriu doar daca sunt indeplinite simultan urmatoarele conditii:

- se initiaza la pacienti in primele 5 zile de boala (faza virala a bolii);
- pacientul este evaluat corespunzator pentru excluderea contraindicatiilor: clinic, biologic, imagistic;

• sunt prescrise de catre medicul care a evaluat pacientul.

Medicul de familie are obligatia de a continua monitorizarea pacientului pe parcursul tratamentului si ulterior pana la vindecare.

Antiviralele orale se pot administra in regim ambulatoriu si pot fi eliberate prin farmaciile cu circuit deschis doar pe baza de prescriptie medicala.

Medicatia antivirala de administrare parenterala se utilizeaza doar in mediul spitalicesc, in regim de spitalizare de zi sau spitalizare continua.

**Observatie:** La pacientii cu COVID-19 ingrijiti ambulator se prescriu in mod nejustificat antibiotice, antigripale si corticoizi de catre medicii care ii evalueaza si/sau ii monitorizeaza. Trebuie stiut ca:

• utilizarea de azitromicina si de alte antibiotice la pacientul cu COVID-19 ingrijit la domiciliu reprezinta de cele mai multe ori un abuz, cu consecinte asupra pacientului, care

poate dezvolta efecte colaterale ale administrării de antibiotice (diaree cu *C. difficile*, candidoze, selectare de bacterii rezistente);

- inițierea unui tratament cu corticoizi la pacientul cu COVID19 aflat la domiciliu în primele zile de boală (fără necesar de oxigenoterapie) reprezintă de regulă un abuz și poate avea drept consecință o evoluție prelungită sau agravată a bolii;

- oseltamivirul nu este eficient în cazul infecției cu SARSCoV-2, ci în tratamentul și profilaxia gripei.

**3. Pacienții cu COVID-19 monitorizați la domiciliu vor fi îndrumați de urgență în vederea internării, prin intermediul serviciului 112, în situația existenței următoarelor simptome:**

- febră înaltă persistentă mai mult de 5 zile sau care reapare după o perioadă de afebrilitate;

- tuse seacă intensă sau care se accentuează;

- $\text{SaO}_2 < 94\%$  la pacientul fără afectări respiratorii anterioare COVID-19;

- dispnee nou-ăpărută sau accentuarea unei dispnee preexistente;

- dureri toracice la inspirul profund;

- astenie marcată;

- mialgii intense.

**Tabelul 5. Tratament propus în funcție de severitatea cazului de COVID-19 la pacienții îngrijiți la domiciliu**

Forma de boală (severitate)	Tratament recomandat	Durata recomandată
Asimptomatic	Nu	-
Usoară	Simptomatice Un antiviral disponibil pentru cei cu factori de risc evolutiv sever	Depinde de evoluția pacientului.
Medie	Antivirale de administrat cât mai precoce Anticoagulante - profilaxie sau terapie în indicații selective	Depinde de evoluția pacientului.
Severă*)/Critică**)	Nu ar trebui îngrijiți la domiciliu - ar trebui să ajungă de urgență la spital!	

\*) Severă = minimum unul dintre: frecvență respiratorie  $\geq 30/\text{min.}$  ( $\geq 40/\text{min.}$  la prescolar);  $\text{SaO}_2 \leq 93\%$ ;  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ ; infiltrate pulmonare care cresc cu mai mult de 50% în 24-48 de ore.

\*\*\*) Critică = minimum unul dintre: detresa respiratorie acută; sepsis; alterarea conștienței; MSOF.