

Acte a căror acțiune de modificare este inclusă în forma actualizată

Tip	Număr	Data Emiterii	Data Aplicării	Aprobată / Respinsă
Ordin	2082	22.06.2023	26.06.2023	
Ordin	260	04.02.2022	04.02.2022	
Ordin	74	13.01.2022	13.01.2022	
Ordin	2961	29.12.2021	30.12.2021	
Ordin	2103	12.10.2021	13.10.2021	
Ordin	533	22.04.2021	23.04.2021	
Ordin	2054	27.11.2020	03.12.2020	
Ordin	1418	07.08.2020	10.08.2020	
Ordin	860	21.05.2020	22.05.2020	
Ordin	672	23.04.2020	23.04.2020	
Ordin	503	26.03.2020	27.03.2020	

Ministerul Sănătății

**ORDIN Nr. 487
din 23 martie 2020**

pentru aprobarea protocolului de tratament al infecției cu virusul SARS-Cov-2

***) Notă:**

Cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în:

O. Nr. 2.082/22.06.2023 Publicat în M.Of. Nr. 576/26.06.2023

Văzând Referatul de aprobare al Direcției generale de asistență medicală și sănătate publică din cadrul Ministerului Sănătății 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 sănătății, republicată, cu modificările și completările ulterioare,

ținând cont de prevederile Decretului nr. 195/2020 privind instituirea stării de urgență pe teritoriul României,

în temeiul prevederilor art. 7 alin. (4) din Hotărârea Guvernului nr. 144/2010 privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, cu modificările și completările ulterioare,

ministrul sănătății emite următorul ordin:

Art. 1 - Se aprobă Protocolul de tratament al infecției cu virusul SARS-Cov 2, prevăzut în anexă.

Art. 2 - Direcțiile de specialitate ale Ministerului Sănătății, unitățile sanitare publice și private, precum și personalul medical implicat în furnizarea de servicii medicale din specialitățile implicate vor duce la îndeplinire prevederile prezentului ordin.

Art. 3 - Anexa face parte integrantă din prezentul ordin.

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

p. Ministrul sănătății,
Horațiu Moldovan,
secretar de stat

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

Având în vedere acumularea de noi date clinice, precum și experiența dobândită în monitorizarea și îngrijirea în ambulatoriu a tot mai multor pacienți, Comisia de boli infecțioase a Ministerului Sănătății propune un protocol de tratament revizuit pentru pacienții adulți. Aceste modificări ale protocolului privesc în primul rând terapia antivirală și au fost efectuate în conformitate și cu respectarea:

- RCP-urilor actualizate ale antiviralelor utilizate în infecția cu virusul SARS-CoV-2 și a poziției actuale a European Medicines Agency (EMA) în ceea ce privește autorizația de punere pe piață a medicamentelor antivirale pentru COVID-19^[1, 2, 3];
- ghidurilor internaționale de management în COVID-19 actualizate^[4, 5, 6, 7].

Acest protocol de tratament al infecției cu virusul SARS-CoV-2 abordează cazul general al pacienților cu COVID-19, fără a detalia situații particulare. Pentru realizarea acestuia au fost analizate prevederile documentelor emise de Organizația Mondială a Sănătății și de Centrul European de Prevenire și Control al Bolilor, ale unor ghiduri terapeutice, precum și a situației la zi privind autorizarea medicamentelor antivirale de către EMA.

A. Recomandări pe scurt

1. Persoana cu infecție asimptomatică cu SARS-CoV-2 nu necesită un tratament medicamentos.

2. Îngrijirea pacienților cu forme ușoare de boală, în cazul pacienților fără factori de risc pentru evoluție severă, recurge la medicație simptomatică; simptomaticele pot fi utile și pentru pacienți cu forme mai severe de boală.

3. Antiviralele au o eficiență cu atât mai mare cu cât sunt administrate mai devreme în cursul bolii, de preferat începând din primele zile de evoluție; raportul beneficiu/risc este cu atât mai mare cu cât pacientul are un risc mai mare de evoluție severă. De aceea antiviralele se administrează în primul rând pacienților cu forme nonsevere de boală care au factori de risc pentru evoluția severă.

Remdesivirul se recomandă la pacienții spitalizați, în formele medii de boală la pacienți cu factori de risc pentru evoluție severă și în formele severe.

Antiviralele cu administrare orală (nirmatrelvir/ritonavir, molnupiravir) pot fi folosite în formele ușoare și medii de boală, la pacienții evaluați clinic, imagistic și biologic, atât la pacienții spitalizați, cât și la cei tratați în ambulatoriu.

4. Anticorpilor monoclonali neutralizanți sunt recomandați în formele ușoare și medii de boală, cât mai repede după debutul bolii; efectul benefic este mai ridicat în cazul administrării la pacienții cu factori de risc pentru evoluția severă a COVID-19. Administrarea lor se va face în funcție de activitatea împotriva variantelor virale majoritar circulante; aceasta necesită actualizarea continuă a datelor privind circulația variantelor de SARS-CoV-2.

Anticorpilor monoclonali disponibili nu sunt eficienți pe variantele virale circulante în mai 2023.

5. Tratamentul antiinflamator cu corticoizi (de preferat dexametazonă) este indicat la pacienții cu inflamație sistemică, care necesită administrare de oxigen.

6. Imunomodulatele sunt rezervate doar cazurilor cu inflamație excesivă și deteriorare clinică rapid progresivă, necontrolată de corticoizi în doză antiinflamatorie, iar alegerea lor va depinde de eficiență, de efectele adverse posibile și de disponibilitatea lor la un moment dat.

7. Administrarea profilactică de anticoagulant este indicată tuturor pacienților spitalizați pentru forme medii și severe de COVID-19, cu excepția celor care primesc deja un tratament anticoagulant și care vor continua să primească doze terapeutice.

8. Stabilirea riscului tromboembolic se poate face cu scoruri consacrate pentru alte afecțiuni la care se adaugă și factori de risc specifici legați de COVID-19.

9. Administrarea de doze terapeutice de anticoagulant se face pentru indicațiile standard, dar și pentru pacienți cu COVID-19 cu risc tromboembolic mare (agravarea suferinței respiratorii și/sau sindrom inflamator marcat) și risc hemoragic mic.

10. Antibioticele nu se utilizează în tratamentul COVID-19. Ele ar trebui prescrise foarte rar de la începutul tratamentului, deoarece coinfecțiile bacteriene simultane infecției cu SARS-CoV-2 sunt foarte rare; se administrează antibiotic doar dacă este demonstrată o infecție bacteriană concomitentă.

Inițierea tratamentului antibiotic pe parcursul îngrijirii pacientului cu COVID-19 se face dacă s-a produs o suprainfecție bacteriană.

11. Alegerea antibioticelor pentru situațiile rare de infecție bacteriană concomitentă sau supraadăugată trebuie să țină cont de eficiență, dar și de riscurile de dismicrobisme: infecții cu **C. difficile**, selectarea de tulpini bacteriene rezistente la antibiotice.

12. Pentru infecții asociate asistenței medicale de etiologie bacteriană care apar în timpul îngrijirii pacienților cu COVID-19 este important să fie decis tratamentul în raport cu circulația bacteriană în respectivul spital.

13. Principalul suport pentru pacienții cu forme severe și critice de COVID-19 este corectarea hipoxemiei, la care este necesar să aibă acces rapid pacienții cu forme severe/critice.

14. Colaborarea dintre medici din diverse specialități medicale este necesară pentru a putea îngriji manifestările variate/complexе ale COVID-19.

15. Utilizarea de antibiotice și corticoizi la pacienții cu forme ușoare de boală, monitorizați la domiciliu, este contraindicată și ineficientă; aceasta poate avea consecințe nedorite asupra evoluției pacientului, care poate dezvolta efecte colaterale ale administrării de antibiotice și poate avea o evoluție prelungită a bolii.

Recomandări particulare legate de cazurile pediatrice

1.P. Infecția cu SARS-CoV-2 este, în general, mai ușoară la copii decât la adulți și o proporție substanțială a copiilor prezintă infecție asimptomatică.

2.P. Forme de severitate ale infecției cu SARS-CoV-2 la copil:

- forma ușoară: simptome generale și/sau de tract respirator superior, fără manifestări evocatorii de pneumonie, fără afectare pulmonară;

- forma medie: pacienți cu pneumonie confirmată imagistic, dar fără hipoxemie (dacă nu există afectare respiratorie anterioară bolii actuale);

- forma severă: detresă respiratorie cu SaO₂ sub 94% în aerul atmosferic și anomalii imagistice de afectare pulmonară;

- forma critică: pacienți care prezintă insuficiență respiratorie severă cu necesar de suport ventilator, șoc septic și/sau disfuncție multiplă de organe.

3.P. Conform datelor actuale din literatură, copiii care prezintă în antecedente afecțiuni cronice (patologie neurologică, sindroame genetice - inclusiv trisomia 21, obezitate, diabet zaharat, boli cardiopulmonare cronice), imunocompromiși, precum și adolescenții mai mari (vârsta peste 16 ani) pot fi considerați cu risc crescut de boală severă.

4.P. Terapie specifică

a) Majoritatea copiilor cu infecție cu SARS-CoV-2 nu vor necesita terapie specifică.

b) Antibioticele se administrează doar dacă există o infecție bacteriană concomitentă sau supraadăugată. Este necesară selectarea riguroasă a cazurilor ce vor primi antibioticoterapie deoarece datele actuale documentează impactul acesteia asupra microbiomului intestinal. Tratamentul antibiotic nejustificat poate fi responsabil de selectarea unor tulpini bacteriene multirezistente sau de favorizarea unor infecții cu **Clostridioides difficile**.

c) Utilizarea corticoterapiei se recomandă în special pentru copiii spitalizați cu COVID-19 care necesită oxigenoterapie. Preparatele cortizonice vor fi folosite cu precauție deoarece pot stimula replicarea virală în primele zile de evoluție a maladiei COVID-19.

d) Remdesivir este recomandat la copiii și adolescenții cu COVID-19, conform tabelului nr 1.

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

f) Anticorpii monoclonali neutralizanți sunt recomandați în formele ușoare și medii de boală, la copii cu vârste > 12 ani (conform RCP-ului fiecărui produs), cât mai repede după debutul bolii; efectul benefic este mai ridicat în cazul administrării la pacienții cu factori de risc pentru evoluția severă a COVID-19. Administrarea lor se va face în funcție de variantele virale majoritar circulante; aceasta necesită actualizarea continuă a datelor privind circulația variantelor de SARS-CoV-2.

Anticorpii monoclonali disponibili nu sunt eficienți pe variantele virale circulante în mai 2023.

g) Deși datele existente sunt insuficiente, se recomandă administrarea de tocilizumab copiilor cu vârsta peste 2 ani cu aceleași indicații ca pentru adulți. Nu există dovezi suficiente pentru sau împotriva utilizării tocilizumab la copii spitalizați cu sindrom inflamator multisistemic (MIS-C).

h) MIS-C este o complicație gravă a infecției cu SARS-CoV-2 care se poate dezvolta la o minoritate de copii și adulți tineri. Se recomandă consultarea cu o echipă multidisciplinară atunci când se ia în considerare și se administrează terapia imunomodulatoare pentru copii cu MIS-C. Imunoglobulinele intravenoase și/sau corticosteroizii sunt utilizați în general ca terapie de primă linie, iar antagoniștii interleukinei-1 sau interleukinei 6 au fost utilizați pentru cazuri refractare.

Strategie terapeutică în funcție de forma de boală pentru cazurile pediatrice

1. Forma ușoară:

- simptomatice;
- antiinflamator nesteroidian.

2. Forma medie (fără oxigenoterapie):

- simptomatice;
- antiinflamator nesteroidian sau corticoterapie (la latitudinea medicului curant);
 - antibioticoterapie (doar când există dovezi de asociere a unei infecții bacteriene), folosindu-se antibioticele indicate în pneumonia comunitară (în conformitate cu recomandările specifice pentru vârsta pacientului).

3. Forma severă (cu necesar de oxigenoterapie):

- simptomatice;
- antibioticoterapie conform protocoalelor locale;
- corticoterapie iv (dexametazonă 0,15 mg/kgc/zi - maximum 6 mg/zi, metil-prednisolon - 0,8 mg/kg/zi - maximum 32 mg/zi, hidrocortizon);
- anticoagulant în doză profilactică (enoxaparină) - în funcție de factorii de risc (clinici și biologici) pentru tromboza venoasă;
- antiviral (remdesivir);
- +/- imunomodulator.

4. Forma critică (cu necesar de suport ventilator) - internare în secțiile ATI:

- simptomatice;
- antibioticoterapie adaptată;
- corticoterapie iv (dexametazonă, metil-prednisolon);
- anticoagulant în doza curativă (enoxaparină);
- antiviral (remdesivir) - cu eventuala recomandare a medicului specialist de boli infecțioase;

- imunomodulator (tocilizumab) - cu eventuala recomandare a medicului specialist de boli infecțioase;

- tratamentul șocului și al disfuncțiilor de organ.

B. Categoriile de medicamente utilizabile în tratamentul pacienților cu COVID-19

Prezentul protocol terapeutic include principii grupate în următoarele capitole:

B.1. *Medicație cu acțiune antivirală*

B.2. *Medicație antiinflamatorie și imunomodulatoare*

B.3. *Managementul coagulopatiei*

B.4. *Antibiotice și alte medicații antiinfecțioase (cu excepția celor specifice COVID-19)*

B.5. *Suportul funcțiilor vitale*

B.6. *Simptomatice și alte măsuri terapeutice*

B.7. *Opțiuni terapeutice care și-au pierdut eficiența odată cu apariția variantei și subvariantelor Omicron sau care au fost înlocuite cu opțiuni terapeutice noi, cu eficiență superioară*

B.8. *Intervenții terapeutice controversate*

B.1. *Medicație cu acțiune antivirală* (tabelul 1)

Evoluția infecției cu SARS-CoV-2 are o fază inițială dominată de replicarea virală, cu o durată variabilă, în medie 6 - 7 zile, pentru care administrarea de antivirale eficiente este justificată; în acest interval de timp pacientul trece printr-o perioadă presimptomatică și poate deveni simptomatic. Ulterior, unii pacienți intră într-o fază dominată de inflamație sistemică, care în cazuri rare poate lua aspectul unei hiperinflamații, în care utilitatea medicației cu efect antiviral este mult mai redusă/nulă.

De aceea, medicația antivirală ar trebui administrată cât mai precoce (în primele 5 zile de la debutul simptomatologiei), în special pacienților cu factori de risc pentru evoluție severă, urmărindu-se limitarea riscului de agravare a bolii și reducerea duratei de evoluție a bolii, ceea ce ar putea diminua numărul celor care necesită internare.

Medicamentele cu acțiune antivirală potențial active împotriva SARS-CoV-2 sunt:

B.1.a. Remdesivir

D.C.I. Remdesivir (Veklury) este un antiviral de administrare intravenoasă potențial util pentru tratamentul COVID-19, care inhibă ARN polimeraza ARN dependentă, blocând prematur transcripția ARN. Are activitate in vitro împotriva coronavirusurilor, inclusiv împotriva SARS-CoV-2.

Eficiența remdesivirului este cu atât mai ridicată cu cât se administrează mai precoce după debutul simptomatologiei și la pacienți cu risc de evoluție nefavorabilă; este mai eficient la pacienți cu necesar redus de oxigen suplimentar, față de cei care necesită un flux mare de oxigen, ventilație invazivă sau noninvazivă, ECMO, precum și la pacienții care nu necesită administrare de oxigen.

În prezent, remdesivirul este autorizat de către EMA pentru tratamentul COVID-19 în Europa. Dozele recomandate sunt de 200 mg în prima zi și 100 mg în zilele următoare, în perfuzie endovenoasă, după diluare în ser fiziologic; durata administrării trebuie să fie de minimum 30 de minute. Nu se administrează în caz de afectare renală sau hepatică semnificativă (a se vedea RCP). Durata de administrare este de 3 zile în formele fără necesar de oxigen și de 5 zile în formele severe; dacă nu este demonstrată ameliorarea clinică, tratamentul poate fi prelungit până la 10 zile în total. La pacienții intubați, cu ECMO, durata tratamentului este de 10 zile, dar reprezintă o indicație de excepție.

B.1.b. Nirmatrelvir-Ritonavir

D.C.I. Nirmatrelvir-Ritonavir (Paxlovid) este o asociere de două antivirale de administrare orală: nirmatrelvir, al cărui efect se exercită prin inhibarea unei proteaze specifice coronavirusurilor, și ritonavir, care inhibă metabolizarea nirmatrelvirului, prelungind timpul de acțiune al acestuia. Există date care susțin un beneficiu în cazul administrării precoce, în primele cinci zile de boală, la pacienți cu factori de risc pentru evoluție severă, reducând semnificativ riscul de agravare și de deces.

Dozele folosite au fost de 300 mg nirmatrelvir asociat cu 100 mg de ritonavir la fiecare 12 ore pentru 5 zile, administrat oral. Doza de paxlovid se înjumătățește la pacienții cu insuficiență renală medie; la pacienții cu eFGR sub 30 ml/min. și la pacienții cu disfuncție hepatică severă produsul este complet interzis. O problemă importantă este riscul de reacții adverse determinate de medicația concomitentă, întrucât ritonavirul poate modifica dinamica metabolizării lor. Nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile de vârstă fertilă care nu utilizează metode contraceptive.

Actualmente (mai 2023), Nirmatrelvir - Ritonavir are autorizație EMA în Europa pentru utilizare în COVID-19, fiind considerat în ghidurile internaționale actuale opțiunea de primă alegere pentru terapia antivirală orală la pacienții nespitalizați, cu forme clinice ușoare până la forme clinice medii de COVID-19 și cu factori de risc pentru evoluția spre forme severe de boală.

Asocierea nirmatrelvir/ritonavir are interacțiuni medicamentoase cu anumite clase terapeutice importante, care trebuie evaluate înainte de prescrierea medicației de către medicul curant, conform RCP-ului produsului.

B.1.c. Molnupiravir

D.C.I. Molnupiravir (**Lagevrio**) este un antiviral oral, care după activare este încorporat în ARN-ul viral; acumularea de mai multe astfel de erori în ARN-ul viral blochează replicarea virală. Există date care susțin un beneficiu în cazul administrării precoce, în primele cinci zile de boală, la pacienți cu factori de risc pentru evoluție severă, reducând semnificativ riscul de agravare și de deces. De asemenea, reduce durata perioadei de replicare virală.

Dozele folosite au fost de 800 mg la 12 ore timp de 5 zile, administrat oral. Nu a fost utilizat la copii și nu se administrează la gravide; pe durata tratamentului și cel puțin patru zile după ultima doză administrată la pacienți din grupe de vârstă fertilă este necesară utilizarea de mijloace de contracepție.

Conform ghidurilor internaționale actuale (mai 2023), pentru pacienții nespitalizați cu forme clinice ușoare până la forme clinice medii de COVID-19 și cu factori de risc pentru evoluția spre forme severe - molnupiravirul constituie o alternativă terapeutică la medicația antivirală orală de primă alegere, fiind recomandat atunci când medicația de primă alegere nu este disponibilă sau atunci când pacienții au contraindicații la medicația de primă alegere.

Tabelul 1. Medicație cu efect antiviral propusă pentru tratamentul COVID-19

Medicament	Nivelul recomandării	Durată standard	Doze	Reacții adverse frecvente
Remdesivir	De primă alegere pentru pacienții: - spitalizați cu forme severe sau critice (pneumonie cu necesar de oxigenoterapie) - spitalizați cu forme ușoare sau medii de boală, care au factori de risc pentru evoluția spre forme severe, fără necesar de oxigenoterapie	5 - 10 zile 3 zile	Adulți, copii și adolescenți cu greutatea peste 40 kg: 200 mg iv/zi în ziua 1, apoi 100 mg iv/zi Copii cu vârsta de cel puțin 4 săptămâni și greutatea ≥ 3 kg, adolescenți sub 40 kg: 5 mg/kgc/zi în ziua 1, apoi 2,5 mg/kgc/zi	Citoliză hepatică Flebite Constipație, greață Afectare renală
Nirmatrelvir/ ritonavir	De primă alegere: - la pacienți cu forme clinice ușoare/medii de COVID-19, care nu necesită spitalizare,	5 zile	300 mg nirmatrelvir + 100 mg ritonavir la 12 ore	Diaree, vărsături Mioartralgii, astenie fizică

	dar care au factori de risc pentru progresia către forme severe - la pacienți spitalizați pentru alte afecțiuni, care sunt diagnosticați cu forme ușoare/medii de COVID-19			Erupții, inclusiv sindrom Stevens - Johnson*)
Molnupiravir	Ca alternativă: - la pacienți cu forme clinice ușoare/medii de COVID-19, care nu necesită spitalizare, dar care au factori de risc pentru progresia către forme severe, atunci când există contraindicații la medicația de primă alegere și atunci când nu este disponibilă medicația de primă alegere - la pacienți spitalizați pentru alte afecțiuni care sunt diagnosticați cu forme ușoare/medii de COVID-19, care au contraindicație la medicația de primă alegere și atunci când nu este disponibilă medicația de primă alegere	5 zile	800 mg la 12 ore	Tulburări digestive Cefalee Amețeli Posibil teratogen*)

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

B.2. Medicație 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 semnificativ. 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 medicație antiinflamatorie sau imunomodulatoare se încearcă reducerea riscului de evoluție nefavorabilă, inclusiv a decesului la aceste categorii de pacienți. Riscurile asociate cu administrarea lor pot fi o imunodepresie prea intensă, cu întârzierea eradicării infecției SARS-CoV-2 și posibile reactivări de infecții cronice: tuberculoză, pneumocistoză, hepatite virale cronice.

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

B.2.a. Corticoizi sistemici

Corticoizii reprezintă un tratament important în controlul fazei inflamatorii a evoluției COVID-19 și pot reprezenta o alternativă de discutat în cazul sindromului de secreție excesivă de citokine.

1. Utilizarea de corticoizi sistemici în doză antiinflamatorie

Beneficiul administrării de corticoizi s-a regăsit pentru diverse categorii de pacienți hipoxici, dar nu și pentru cei care nu necesitau oxigen suplimentar. Aceasta a determinat recomandarea utilizării de dexametazonă 6 mg/zi, iv sau oral, timp de 10 zile, la pacienții cu pneumonie COVID-19 care necesită oxigenoterapie. În cazul în care dexametazona nu este disponibilă sau nu se poate utiliza la un pacient, se poate folosi metilprednisolon. Durata administrării se decide în funcție de evoluția pacientului.

Corticoizii administrați la pacienți aflați în faza inițială infecțioasă pot favoriza replicarea virală și agrava/prelungi durata bolii; datele statistice nu susțin un efect favorabil al corticoidelor administrați precoce. De aceea, la pacienții care mențin o funcție respiratorie satisfăcătoare fără aport suplimentar de oxigen, corticoizii nu sunt recomandați și trebuie evitați.

2. Utilizarea de doze mari (imunosupresoare) de corticosteroizi

La pacienții cu detresă respiratorie acută, mai ales în cazul unei creșteri bruște și importante a parametrilor biologici ce indică un exces de inflamație, se pot lua în considerare doze zilnice de corticoid cu efect imunosupresor (schemă propusă: 20 mg/zi în primele cinci zile, apoi 10 mg/zi, alte cinci zile).

3. Alte indicații ale corticoterapiei sistemice

La pacienții cu COVID-19 este justificat să se administreze corticoizi și în alte câteva situații:

- în caz de șoc septic neresponsiv la amine vasopresoare (HHC, de regulă 50 mg la 6 ore);
- la pacienții care au o altă indicație de utilizare a acestora, cum ar fi criza de astm bronșic, BPCO acutizat sau insuficiența suprarenaliană.

B.2.b. Imunomodulatoare

1. D.C.I. Tocilizumab (RoActemra)

Acest antagonist de receptor de IL-6 are rezultate favorabile în reducerea ratei de decese și a duratei de spitalizare în terapie intensivă la un subgrup de pacienți cu forme severe de COVID-19 la care există o activare excesivă a inflamației. Anterior, tocilizumab a mai fost utilizat în tratamentul sindromului de eliberare de citokine.

Doza utilizată în perfuzie endovenoasă este de 8 mg/kgc (maximum 800 mg per administrare); se poate relua dacă răspunsul terapeutic lipsește. Au fost utilizate și doze mai mici, de 400 mg per doză la adult.

Utilizarea tocilizumabului se recomandă a fi făcută în asociere cu tratamentul corticoid, mai ales dacă se produce deteriorare clinică și creșterea valorii testelor de inflamație în pofida tratamentului anterior (valoarea propusă pentru a iniția tratamentul cu tocilizumab este cea a proteinei C reactive peste 75 mg/L).

2. D.C.I. Anakinra (Kineret)

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

În cazul COVID-19 s-a recurs la utilizarea de 200 - 400 mg/zi, administrate subcutanat, cu doze în scădere, timp de 7 - 10 zile. Datele observaționale și un RCT publicate referitor la tratamentul pacienților cu pneumonie COVID-19 au arătat o reducere a letalității la pacienții cu forme severe de boală, cu inflamație importantă.

În cazul administrării la pacienți care nu au o afectare pulmonară importantă și nici inflamație severă, eficiența anakinra nu a fost dovedită. Nu a fost demonstrat un beneficiu al tratamentului cu anakinra nici la pacienții cu forme critice de boală, internați în servicii de terapie intensivă.

Aceste date sugerează utilizarea anakinra dacă pacientul are pneumonie care se agravează și inflamație în creștere, mai ales dacă la administrarea de corticoid nu s-a reușit controlul bolii.

3. Baricitinib (Olumiant)

Baricitinib este un inhibitor de Janus kinază 1 și 2, administrat oral și indicat în prezent în tratamentul poliartritei reumatoide și al dermatitei atopice care necesită tratament sistemic, într-o doză de 4 mg/zi.

Rezultatele a două RCT susțin utilizarea sa la pacienții cu forme severe de COVID-19; FDA a decis emiterea unei autorizări provizorii pentru baricitinib asociat cu remdesivir.

Ghidul NIH recomandă baricitinib ca o alternativă a tocilizumabului, în asociere cu dexametazonă; de asemenea, ghidul IDSA îl recomandă la pacienți cu forme severe de boală, atrăgând atenția că nu se asociază cu tocilizumab sau alți inhibitori de IL-6. Nici IDSA și nici NIH nu recomandă baricitinib la pacientul deja intubat și ventilat mecanic. Durata de tratament propusă este de 14 zile sau până la externarea pacientului. Riscul tromboembolic legat de baricitinib ar trebui să fie și el luat în calcul în evaluarea oportunității administrării sale la pacienți cu COVID-19.

4. Alte imunomodulatoare

Nu au fost publicate rezultate suficiente pentru siltuximab (o serie de 30 de cazuri tratate în Italia, cu evoluție mai bună față de pacienții cu tratament standard), sarilumab (datele utilizate de IDSA arată o tendință nesemnificativă statistic către prevenirea formelor critice și reducerea riscului de deces), fluvoxamină (administrată precoce pentru a preveni agravarea către forme severe și critice de boală).

În concluzie, tratamentul antiinflamator este indicat pacienților care se află în a doua fază a bolii, cea dominată de răspunsul inflamator, și ar trebui inițiat pe criterii de beneficiu/risc în funcție de nivelul inflamației, manifestările clinice induse și de efectele adverse posibile. Tratamentul imunomodulator este recomandat doar unor subseturi de pacienți cu răspunsuri exagerate la agresiunea infecțioasă.

O abordare terapeutică rațională ar include două etape:

- a) corticoizi în doză antiinflamatorie; și
- b) în cazul ineficienței corticoizilor și al creșterii bruște a inflamației, imunosupresoare/modulatoare.

Tabelul 2. Medicație antiinflamatorie și imunomodulatoare propusă în tratamentul COVID-19

Medicament	Doze	Durată standard	Reacții adverse posibile
Dexametazonă (alternativ metilprednisolon)	Antiinflamator: 6 - 8 mg iv/zi Imunosupresie: 16 mg/zi (24 mg/zi la persoane cu obezitate)	10 zile	Iritație mucoasă digestivă Dezechilibrare diabet
Tocilizumab	8 mg/kg perfuzie endovenoasă (maximum 800 mg per administrare)	1 - 2 administrări, de preferat la 8 - 12 ore interval între ele	Reactivări ale unor infecții: tuberculoză, hepatită cronică cu VHB, infecții herpetice Afectare hepatică până la insuficiență hepatică Perforație intestinală

			<i>Hipercolesterolemie</i>
Anakinra	Subcutan, 200 - 400 mg/zi inițial, apoi 100 mg/zi	7 - 10 zile	<i>Afectare hepatică</i>
În curs de evaluare cu rezultate preliminare favorabile	Baricitinib, siltuximab, sarilumab, fluvoxamină		

B.3. Managementul coagulopatiei

Abrevieri:

TEV = tromboembolism venos;

TVP = tromboză venoasă profundă;

HGMM = heparină cu greutate moleculară mică;

NOAC = anticoagulante orale non-antivitamine K;

ClCr = clearance creatinină.

Teste de laborator

La pacienții nespitalizați nu există argumente pentru valoarea predictivă a markerilor de coagulare (inclusiv D-dimeri, timp de protrombină, fibrinogen, număr trombocite), motiv pentru care aceștia nu trebuie dozați de rutină.

La pacienții spitalizați se determină de rutină parametrii hematologici și de coagulare (inclusiv D-dimeri, timp de protrombină, fibrinogen, număr trombocite).

Titrul hsTn se corelează mai probabil cu un răspuns cardiac inflamator decât cu un eveniment coronarian, motiv pentru care interpretarea rezultatului trebuie făcută în contextul clinic.

Monitorizarea EKG și repetarea biomarkerilor cardiaci (hsTn, BNP) zilnică sunt indicate la pacienți cu suspiciune de afectare miocardică, din cauza probabilității de modificări în dinamică.

Terapia cronică anticoagulantă/antiplachetară

Toți pacienții care primesc o astfel de terapie pentru condiții preexistente o vor primi în continuare, inclusiv în situația în care aceste condiții sunt depistate cu ocazia infecției cu COVID-19.

La pacienții stabili cu indicație prealabilă de anticoagulare cu AVK pentru fibrilație atrială nonvalvulară sau TVP/TEV, dar la care nu se poate menține INR în intervalul terapeutic, se recomandă înlocuirea cu un NOAC, cu respectarea indicațiilor, contraindicațiilor, dozelor recomandate și cu verificarea interacțiunilor medicamentoase (tabelul B3-1).

Screening și profilaxie pentru tromboembolismul venos (TEV)

a) Nu se recomandă terapie antitrombotică (anticoagulant/antiplachetar) de prevenție a tromboembolismului venos sau arterial la pacienții nespitalizați, cu forme ușoare de COVID-19 fără necesar de oxigen, în lipsa altor indicații pentru această terapie.

b) Pacienții spitalizați pentru COVID-19, în absența unei contraindicații majore (sângerare activă, sângerare majoră în ultimele 24 - 48 de ore, trombocitopenie severă < 50.000/cmc), vor primi terapie anticoagulantă profilactică cu HGMM (sau heparină nefracționată în cazul unui Cl creatinină < 15 ml/min. sau al pacienților dializați); femeile gravide au protocol separat (a se vedea mai departe).

c) Această terapie va fi aplicată cât mai precoce după spitalizarea pacientului.

d) Administrarea profilaxiei nu va fi gestionată exclusiv după nivelul D-dimer, fără evoluția clinică.

e) Nu se va administra terapie profilactică pentru embolia arterială în afara indicațiilor standard pentru pacienți non-COVID.

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

g) Pacienții spitalizați pentru COVID-19 nu vor fi externați cu recomandarea de rutină de terapie anticoagulantă profilactică la domiciliu, cu excepția pacienților cu risc mare de tromboză și risc mic de sângerare, reprezentat de (tabelul B3-3):

- scor IMPROVE-VTE ? 4;

- scor IMPROVE-VTE ? 2 și D-dimer > 2 x limita superioară a normalului la internare.

În această situație se recomandă administrarea de enoxaparină 40 mg s.c. o dată/zi, dalteparină 5.000 UI s.c. o dată/zi; sunt în evaluare utilizarea NOAC pentru aceste indicații; durata terapiei după externare este de maximum 40 de zile.

h) Nu există suficiente argumente pentru screeningul de rutină al TVP, indiferent de valoarea markerilor trombotici, în absența semnelor sau simptomelor de TEV.

i) Evaluarea posibilității de afectare tromboembolică trebuie considerată la orice pacient cu deteriorare rapidă cardiacă, pulmonară sau neurologică și în cazul unor semne acute, localizate de hipoperfuzie periferică.

j) În cazul pacienților cu trombocitopenie heparinindusă poate fi utilizată fondaparina.

k) La pacienți cu contraindicații ferme de anticoagulare se vor folosi mijloace mecanice de profilaxie de compresie (ciorapi cu compresie gradată etc.).

Copiii spitalizați pentru COVID-19

Pentru copiii spitalizați cu COVID-19 indicațiile și modalitățile (medicație, doze) de profilaxie antitrombotică vor fi stabilite în baza consultului medicului de specialitate.

Doza terapeutică de anticoagulant

a) Pacienții cu COVID-19 care suferă o complicație tromboembolică sau au o suspiciune înaltă pentru o asemenea complicație vor fi tratați cu doza terapeutică de anticoagulant, conform protocoalelor pentru pacienții non-COVID (tabelul B3-2).

b) Pacienții care au nevoie de ECMO, terapie continuă de substituție renală sau care au tromboze de cateter sau filtre extracorporeale vor fi tratați cu doza terapeutică de anticoagulant conform ghidurilor pentru pacienții non-COVID.

c) Tratamentul trombolitic în cazul TEV va fi administrat cu indicațiile, preparatele și dozele folosite în cazul pacienților non-COVID.

Recomandări pentru gravide sau femei care alăptează

a) Dacă există indicații prealabile pentru terapie antitrombotică, această terapie se va continua.

b) Gravidele internate pentru forme severe de COVID-19 vor primi anticoagulare tromboprofilactică în absența contraindicațiilor, HGMM fiind preferate heparinei nefracționate.

c) Nu se recomandă continuarea de rutină a profilaxiei antitrombotice după externare.

d) Dozarea D-dimer are importanță limitată la gravide din cauza creșterii fiziologice în timpul perioadei de gestație.

e) Nu există date privind siguranța NOAC la gravide, în consecință nu se recomandă utilizarea lor.

f) Utilizarea AVK este contraindicată în principal în timpul primului trimestru, din cauza riscului teratogen.

g) HGMM și AVK nu se concentrează în laptele matern și pot fi utilizate la femeile care alăptează.

h) Anticoagularea în timpul travaliului la pacientele cu COVID-19 presupune protocol și planificare specială.

Tabel B3-1. Preparate și doze pentru NOAC în indicațiile aprobate

Anticoagulant	Fibrilație atrială	TVP/TEV
Apixaban	5 mg - 2x/zi sau 2,5 mg - 2x/zi	5 mg - 2x/zi după 6 luni, dacă se continuă în profilaxie secundară

	<i>dacă există ? 2 din următoarele condiții: vârsta ? 80 ani; G ? 60 kg; Cr serică ? 1,5 mg/dl</i>	<i>2,5 mg - 2x/zi</i>
<i>Edoxaban</i>	<i>60 mg o dată/zi sau 30 mg o dată/zi dacă există ? una din următoarele condiții: G ? 60 kg; ClCr 15 - 50 ml/min.; folosire concomitentă de inhibitor P-gp (ciclosporină, dronedaronă, eritromicină, ketoconazol)</i>	<i>60 mg o dată/zi sau 30 mg o dată/zi dacă există ? una din următoarele condiții: G ? 60 kg; ClCr 15 - 50 ml/min.; folosire concomitentă de inhibitor P-gp (ciclosporină, dronedaronă, eritromicină, ketoconazol)</i>
<i>Rivaroxaban</i>	<i>20 mg o dată/zi sau 15 mg o dată /zi dacă ClCr 15 - 49 ml/min.</i>	<i>20 mg o dată/zi după 6 luni, dacă se continuă în profilaxie secundară 10 sau 20 mg o dată/zi</i>
<i>Dabigatran</i>	<i>150 mg - 2x/zi sau 110 mg - 2x/zi la pacienții cu risc mare de sângerare</i>	<i>150 mg - 2x/zi sau 110 mg - 2x/zi la pacienții cu risc mare de sângerare</i>

NOTE:

NOAC sunt susceptibile la interacțiuni medicamentoase, relevante pentru pacienții cu COVID-19 fiind cele cu dexametazonă și posibil medicația antivirală. Este necesară consultarea datelor disponibile în acest sens pentru a stabili profilul de siguranță și dozajul adecvat.

ClCr se va estima prin formula Cockcroft-Gault.

Apixaban și rivaroxaban sunt contraindicate la un ClCr < 15 ml/min. și trebuie folosite cu precauție la ClCr 15 - 29 ml/min.; edoxaban este nerecomandat la ClCr < 30 ml/min.; dabigatran este contraindicat la ClCr < 30 ml/min.

Tabel B3-2. Preparate și doze pentru HGMM

<i>Anticoagulant</i>	<i>Doza profilactică</i>	<i>Doza terapeutică</i>
<i>Enoxaparina</i>	<i>40 mg sc o dată/zi 40 mg sc la 12 ore (IMC ? 40 kg/m² sau G ? 120 kg)</i>	<i>1 mg/kg sc la 12 ore (sau 1,5 mg/kg o dată/zi) 1 mg/kg sc o dată/zi (ClCr < 30 ml/min./m²)</i>
<i>Dalteparina</i>	<i>5.000 u sc o dată/zi 7.500 u sc o dată/zi (IMC ? 40 kg/m² sau G ? 120 kg)</i>	<i>100 u/kg sc la 12 ore sau 200 u/kg sc o dată/zi</i>
<i>Nadroparina</i>	<i>G ? 70 kg - sc 3.800 unități o dată/zi G > 70 kg - sc 5.700 unități o dată/zi</i>	<i>86 UI/kg sc la 12 ore sau 171 UI/kg sc o dată pe zi</i>
<i>Tinzaparina</i>	<i>4.500 u sc o dată/zi</i>	<i>175 u/kg sc o dată/zi</i>

	8000 u sc o dată/zi (IMC ? 40 kg/m ² sau G ? 120 kg)	
Fondaparina	2,5 mg sc o dată/zi	sc o dată/zi - 5 mg (< 50 kg) - 7,5 mg (50 - 100 kg) - 10 mg (> 100 kg)
Heparina nefracționată	5.000 u sc la 8 - 12 ore 7.500 u sc la 12 ore (IMC ? 40 kg/m ² sau G ? 120 kg)	60 - 70 UI/kg bolus, apoi perfuzie continuă 12 - 15 UI/kg/h (maximum 1.000 UI/h), aPTT 1,5 - 2,5 x valori control

Tabel B3-3. Scorul IMPROVE-VTE

Factor de risc TVE	Scor risc TVE
Antecedente TVE	3
Trombofilie cunoscută	2
Paralizie/Pareză membre inferioare	2
Istoric de cancer	2
Spitalizare în terapie intensivă (ATI/USTAC)	1
Imobilizare completă ? o zi	1
Vârsta ? 60 ani	1

B.4. Antibiotice și alte medicații antiinfecțioase (cu excepția celor antivirale specifice COVID-19)

Administrarea de antibiotice și alte antiinfecțioase nu este necesară în cadrul tratamentului pacienților cu COVID-19; ea reprezintă o atitudine de excepție, indicată în situații bine definite:

- tratarea infecțiilor concomitente COVID-19 (de exemplu, pneumonii bacteriene);
- tratarea infecțiilor asociate asistenței medicale ce apar la pacienții cu COVID-19 în timpul îngrijirii lor în spitale, mai frecvent respiratorii (pneumonii asociate asistenței medicale), dar și cu alte localizări: de părți moi, septicemii sau șoc septic, infecții cu **C. difficile**;
- reactivarea unor infecții la pacienții care primesc tratament imunosupresor (tuberculoză, infecții herpetice, pneumocistoză etc.).

În prima perioadă de evoluție a bolii, pacientul cu COVID-19 poate avea infecții bacteriene concomitente, într-o proporție care nu depășește 10% în mai multe studii publicate; riscul de infecții bacteriene concomitente pare să fie semnificativ mai mic decât la pacienții cu gripă. Infecțiile concomitente COVID-19 sunt de regulă pneumonii bacteriene, care asociază frecvent procalcitonină serică crescută sau în creștere, leucocitoză cu neutrofilie, aspect radiologic de opacități pulmonare alveolare. În cazul unor astfel de manifestări este util un screening bacteriologic cu testarea prezenței urinare de antigene de pneumococ sau de **Legionella**, serologii pentru bacterii atipice, hemoculturi.

Antibioticele recomandate în pneumonie bacteriană precoce instalată sunt cele recomandate pentru pneumoniile comunitare:

- amoxicilină clavulanat la 8 ore + doxiciclină 100 mg la 12 ore;
- pentru gravide: ceftriaxonă + azitromicină;
- pentru alergici la beta-lactamine: moxifloxacină 400 mg/zi.

*Durata de administrare nu va depăși 5 - 7 zile. În mod anecdotic doxiciclinei i-a fost atribuit un rol favorabil suplimentar, de posibil inhibitor al IL-6. Fluorochinolona și macrolidele (inclusiv azitromicina) trebuie evitate la pacienții cunoscuți cu tulburări de ritm sau de conducere, din cauza riscului de a declanșa asemenea manifestări prin alungirea intervalului QT. Nu se poate susține includerea azitromicinei în tratamentul standard al COVID-19 și/sau al coinfecțiilor bacteriene în condițiile rezistenței frecvente a pneumococilor și posibil și a **Mycoplasma pneumoniae** la macrolide în România.*

Apariția pneumoniei asociate ventilației mecanice a fost rară la pacienții cu COVID-19, de la mai puțin de 10% la 20%, chiar dacă durata medie de ventilație a fost de aproximativ 3 săptămâni. În cazul apariției unei pneumonii asociate ventilației mecanice se va utiliza o schemă de tratament adaptată circulației microbiene din respectivul serviciu de terapie intensivă.

După administrarea de imunosupresoare pentru controlul inflamației excesive, pacientul trebuie supravegheat pentru riscul de suprainfecții bacteriene și de reactivare a unor infecții latente. Pentru a putea evalua cât mai corect aceste riscuri, recomandăm alături de anamneză și recoltarea și stocarea unei probe de sânge anterior primei administrări de imunosupresor, din care să se poată efectua teste serologice (HSV), Quantiferon TB-Gold, alte teste.

În concluzie, administrarea de medicație antiinfecțioasă, în afara celei specifice pentru COVID-19, nu este indicată în general, ci doar selectiv și bine justificat. Utilizarea corectă a anamnezei, a examenului fizic, a testelor biologice (procalcitonina și hemoleucograma), a explorărilor imagistice și a testelor microbiologice permite identificarea pacienților care necesită antibiotice pentru rezolvarea problemelor infecțioase asociate COVID-19. Având în vedere relativa raritate a infecțiilor asociate acestui sindrom, situația actuală ar putea să aibă o consecință neintenționată favorabilă, și anume limitarea presiunii de selecție de bacterii rezistente la antibiotice și restrângerea circulației acestor microorganisme.

B.5. Suportul funcțiilor vitale

Îngrijirea pacienților cu forme critice de COVID-19 se va face de către medici de terapie intensivă.

Deși există multiple sindroame care pot pune în pericol prognosticul pacientului cu COVID-19 (disfuncții hemodinamice, insuficiență renală acută, suprainfecții bacteriene severe), principalul risc vital rămâne afectarea respiratorie severă și de aceea o atenție deosebită trebuie acordată monitorizării și susținerii funcției respiratorii la pacientul cu COVID-19. Scăderea saturației de O₂ sub 94% în aerul atmosferic la pacienți în repaus, fără suferință respiratorie anterioară, impune evaluarea rapidă a gazometriei arteriale și îmbogățirea aerului inspirat cu oxigen. Măsuri suplimentare pentru reducerea hipoxemiei pot fi oricând decise în funcție de dificultatea de a corecta hipoxemia. Obiectivul este de a evita agravarea hipoxiei tisulare care determină leziuni greu reversibile.

Elementele de detaliu în această privință depășesc scopul acestui protocol terapeutic. Un protocol privind tratamentul cu oxigen este elaborat pentru a detalia intervențiile necesare la diferite categorii de pacienți.

B.6. Simptomatice și alte măsuri terapeutice care pot fi utile în majoritatea cazurilor:

- combaterea febrei (acetaminofen), a mialgiilor;
- combaterea insomniilor;
- limitarea anxietății pentru ameliorarea stării generale - lorazepam;
- combaterea greței, vărsăturilor - metoclopramid, ondasetron, eventual dexametazonă;
- fluidifierea secrețiilor respiratorii prin hidratare corespunzătoare, nebulizare cu soluție hipertona 3%, nebulizări cu betamimetice;
- profilaxia escarelor la pacientul imobilizat/sever;
- profilaxia ulcerului de stres prin antisecretoarii gastrice și nutriție enterală;
- în formele cu inflamație importantă și/sau hipoxemie la pacienți diabetici riscul de cetoacidoză este mai mare și se recomandă corectare cu insulină cu acțiune rapidă;
- întreruperea fumatului.

B.7. Opțiuni terapeutice care și-au pierdut eficiența odată cu apariția variantei/subvariantelor Omicron sau care au fost înlocuite cu opțiuni terapeutice noi, cu eficiență superioară.

B.7.1. Anticorpi monoclonali neutralizanți pentru SARS-CoV-2

Apariția cazurilor determinate de varianta omicron a limitat utilitatea produselor existente; datele preliminare arată reducerea drastică a capacității de neutralizare a acestor anticorpi față de varianta omicron.

Bamlanivimab/Etesevimab, casirivimab/imdevimab, tixagevimab/cilgavimab și regdanvimab sunt inactice împotriva variantei omicron, așa încât utilizarea lor nu se justifică la pacienți în cadrul valului de îmbolnăviri determinate de această variantă. În cazurile în care se demonstrează prin tehnici de diagnostic molecular implicarea unei variante virale, alta decât omicron, susceptibilă la unul din aceste produse, se poate administra produsul activ.

B.7.2. Plasma de convalescent

Analiza datelor acumulate arată că nu poate fi susținută nici eficiența și nici siguranța administrării plasmei de convalescent COVID-19 în scop terapeutic; există rezultate contradictorii privind eficiența, precum și informații privind decese corelabile cu administrarea de plasmă. Apariția TRALI la un pacient cu formă severă de COVID-19 poate agrava semnificativ disfuncția respiratorie a unui pacient care are deja afectare respiratorie severă; de asemenea, s-au citat supraîncărcări volemice în urma transfuziei de plasmă la pacienți cu COVID-19. Actualmente, plasma de convalescent nu mai este recomandată în ghidurile terapeutice pentru COVID-19.

B.7.3. Favipiravir

Favipiravir este un inhibitor al ARN-polimerazei care s-a utilizat pentru gripă și infecția cu virusul Ebola. Din cauza efectelor teratogene, utilizarea sa a fost autorizată doar pentru situații speciale cum ar fi epidemii cu virusuri gripale noi. În contextul paucității tratamentului antiviral eficient la nivel global, până când au fost disponibile antiviralele orale noi cu eficiență superioară, favipiravirul a reprezentat singura opțiune terapeutică orală disponibilă.

Rezultatele unor studii publicate în ultimul an au arătat eficiența scăzută a tratamentului cu favipiravir pentru cazurile moderate sau medii în infecția SARS-CoV2, în paralel cu apariția unor noi molecule antivirale cu eficiență superioară^[8,9], care sunt recomandate actualmente ca medicație de primă alegere/medicație alternativă (vezi tabel 1).

B.8. Intervenții terapeutice controversate

Deși s-a discutat necesitatea înlocuirii inhibitorilor ACE și/sau a sartanilor din tratamentul pacientului cu COVID-19, Societatea Europeană de Cardiologie a emis la 13 martie 2020 o recomandare de a fi menținuți în schemele de tratament. O recomandare identică a fost emisă în SUA în 17 martie 2020 de către Asociația Americană de Cardiologie.

A existat o reticență privind utilizarea AINS în tratamentul COVID-19, legată de inhibarea efectului benefic al inflamației, susținută de date clinice restrânse. Este rațional să se administreze în scop simptomatic fie antitermice, fie AINS, ținându-se cont de contraindicații generale și de efectele adverse posibile ale fiecărei categorii de medicamente. Pacienții aflați în tratament cu AINS pentru diverse afecțiuni pot continua dacă nu există interacțiuni medicamentoase majore cu medicația pentru COVID-19, cu monitorizarea efectelor adverse.

Sunt considerate inutile și chiar nocive: imunoglobuline de administrare intravenoasă, refacerea volemiei cu soluții coloidale (discutabil, pentru albumină), bilanțul hidric pozitiv la cazurile severe.

C. Recomandări privind tratamentul cazurilor spitalizate

Sumarul recomandărilor privind tratamentul cazurilor de COVID-19 spitalizate în funcție de severitatea bolii este prezentat în tabelul 4.

Tabelul 4. Tratament propus în funcție de severitatea cazului de COVID-19 la pacienții spitalizați

<i>Forma de boală (severitate)</i>	<i>Tratament recomandat</i>	<i>Durata recomandată</i>
<i>Asimptomatic</i>	<i>Nu</i>	<i>-</i>
<i>Ușoară</i> <i>Manifestări de IACRS</i>	<i>Simptomatice</i> <i>Antiviral pentru pacientul cu factori de risc evolutiv sever</i> <i>Profilaxie anticoagulantă recomandată în funcție de scorul de risc de tromboză</i>	<i>Depinde de evoluția pacientului.</i>
<i>Medie</i> <i>Pneumonie fără necesar de oxigenoterapie</i>	<i>Simptomatice</i> <i>Antiviral de administrat cât mai precoce</i> <i>Anticoagulante - profilaxie dacă au și altă indicație sau continuarea tratamentului cronic</i>	<i>Depinde de evoluția pacientului.</i>
<i>Severă*)/Critică**)</i>	<i>Antivirale (rol clinic discutabil dincolo de 14 zile de la debutul simptomelor; poate favoriza limitarea transmiterii)</i> <i>+ anticoagulant - profilaxie sau terapie</i> <i>+ dexametazonă (corticoid), 10 zile sau în funcție de evoluție</i> <i>+ imunomodulare în cazuri selectate</i> <i>În caz de coinfecții sau suprainfecții bacteriene: antibiotice</i> <i>Discutabil: plasma de convalescent la pacienți cu deficit de imunitate umorală</i>	<i>Depinde de evoluția pacientului.</i>

**) Severă = minimum unul dintre: frecvența respiratorie ? 30/min. (? 40/min. la preșcolar); SaO₂ ? 93%; PaO₂/FiO₂ < 300; infiltrate pulmonare care cresc cu mai mult de 50% în 24 - 48 de ore.*

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

D. Recomandări pentru pacientul îngrijit la domiciliu

1. Pentru pacientul asimptomatic:

- nu necesită tratament, chiar dacă are factori de risc asociați în general cu evoluție mai severă a COVID-19;*
- monitorizare la două zile.*

2. Pentru pacientul simptomatic:

- simptomaticele sunt permise - a se vedea capitolul B.6 Simptomatice și alte măsuri terapeutice;*

- profilaxia anticoagulantă: pacienții cu forme medii și severe care rămân la domiciliu pot primi profilaxie a trombozelor dacă au și alți factori de risc pentru tromboze, de exemplu, imobilizarea la pat.

- nu se administrează antibiotice (de exemplu, azitromicină) pentru a trata o viroză, așa cum este COVID-19;

- este contraindicată administrarea de dexametazonă sau de alți corticosteroizi în perioada inițială a bolii, cu manifestări ale formelor ușoare sau medii de COVID-19 (fără necesar de oxigenoterapie) pentru că poate stimula replicarea virală și agravează evoluția bolii;

- antiviralele de administrare orală se pot prescrie pentru administrare în regim ambulatoriu doar dacă sunt îndeplinite simultan următoarele condiții:

- se inițiază la pacienți în primele 5 zile de boală (faza virală a bolii);*
- pacientul este evaluat coresponsător pentru excluderea contraindicațiilor: clinic, biologic, imagistic;*
- sunt prescrise de către medicul care a evaluat pacientul.*

Medicul de familie are obligația de a continua monitorizarea pacientului pe parcursul tratamentului și ulterior până la vindecare.

Medicația antivirală orală se va recomanda la indicația medicului curant din centrele de evaluare, care după evaluarea pacientului va elibera medicația antivirală pentru a fi administrată ambulatoriu.

Medicația antivirală de administrare parenterală se utilizează doar în mediul spitalicesc, în regim de spitalizare continuă.

Observație:

La pacienții cu COVID-19 îngrijiți ambulatoriu se prescriu în mod nejustificat antibiotice, antigripale și corticoizi de către medicii care îi evaluează și/sau îi monitorizează. Trebuie știut că:

- utilizarea de azitromicină și de alte antibiotice la pacientul cu COVID-19 îngrijit la domiciliu reprezintă de cele mai multe ori un abuz, cu consecințe 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 COVID-19 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 SARS-CoV-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-apărută sau accentuarea unei dispneei preexistente;
- dureri toracice la inspirul profund;
- astenie marcată;
- mialgii intense.

Pacienții cu COVID-19 monitorizați la domiciliu vor fi îndrumați de urgență pentru investigare în centrele de evaluare, a căror listă este publicată pe pagina web a Ministerului Sănătății și a direcțiilor de sănătate publică județene și a municipiului București.

Modificările aduse protocolului se bazează pe următoarele referințe bibliografice:*)

*) Referințele bibliografice sunt reproduse în facsimil.

1. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury> (accesat 18/05/2023)

2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/paxlovid> (accesat 18/05/2023)

3. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/lagevrio> (accesat 18/05/2023)

4. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Casirivimab plus imdevimab, nirmatrelvir plus ritonavir, sotrovimab and tocilizumab for treating COVID-19. Technology appraisal guidance [TA878] **Published: 29 March 2023 Last updated: 05 April 2023.** <https://www.nice.org.uk/guidance/TA878/chapter/l-Recommendations>

5. WHO: Clinical management of COVID-19: **Living guideline, 13 January 2023** <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2023.1>

6. IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. **Published by IDSA, 5/27/2021. Last updated, 5/15/2023**

7. National Institute of Health (NIH): COVID-19 Treatment Guidelines: Clinical Management of Adults Summary. **Last updated: April 20, 2023**

8. James H. McMahon, Jillian S.Y. Lau Anna Coldham Janine Roney Michelle Hagenauer Sally Price et al. Favipiravir in early symptomatic COVID-19, a randomised placebo-controlled trial. *E-Clinical Medicine*. Volume 54, 101703, December 2022; DOI:<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101703>

9. Pallav L Shah, Christopher M Orton, Beatriz Grinsztejn, Gavin C Donaldson, Brenda Crabtree Ramírez, James Tonkin, et al. Favipiravir in patients hospitalised with COVID-19 (PIONEER trial): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial of early intervention versus standard care. *The Lancet Respiratory medicine*; December 14, 2022 DOI:[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00412-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00412-X)