Acte a căror acţiune de modificare este inclusă în forma actualizată

Tip	Număr	Data Emiterii	Data Aplicării	Aprobată / Respinsă
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 Sănătăţii

ORDIN Nr. 487*)
din 23 martie 2020

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

Publicat în: Baza de date "EUROLEX"

***) Notă:**
Text realizat la G&G CONSULTING, Departamentul juridic (C.G.)
Cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în:
O. Nr. 533/22.04.2021 Publicat în M.Of. Nr. 434/23.04.2021
Articolele care au suferit modificări sunt marcate cu albastru în Cuprins.
Pentru a le vizualiza, selectaţi articolul şi daţi click pe butonul Istoric.

Văzând Referatul de aprobare al Direcţiei generale de asistenţă medicală şi sănătate publică din cadrul Ministerului Sănătăţii 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 sănătăţii, republicată, cu modificările şi completările ulterioare,

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

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

ministrul sănătăţii emite următorul ordin:

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

Art. 2 - Direcţiile de specialitate ale Ministerului Sănătăţii, unităţile sanitare publice şi private, precum şi personalul medical implicat în furnizarea de servicii medicale din specialităţile 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 sănătăţii,
Horaţiu Moldovan,
secretar de stat

Anexă

PROTOCOL
de tratament al infecţiei cu virusul SARS-CoV-2

Având în vedere acumularea de noi date clinice, precum şi monitorizarea şi îngrijirea în ambulatoriu a tot mai mulţi pacienţi, Comisia de boli infecţioase a Ministerului Sănătăţii propune un protocol de tratament revizuit. În elaborarea acestui protocol, comisia de specialitate a primit sprijinul direct al Comisiei pentru managementul clinic şi epidemiologic al COVID-19.

Acest protocol de tratament al infecţiei cu virusul SARS-CoV-2 abordează cazul general al pacienţilor cu COVID-19, fără a detalia situaţii particulare. Pentru realizarea acestuia au fost analizate prevederile documentelor emise de Organizaţia Mondială a Sănătăţii şi de Centrul European de Prevenire şi Control al Bolilor, ale unor ghiduri terapeutice şi alte materiale publicate de la realizarea versiunii anterioare.

Prin recomandările privind îngrijirea pacienţilor spitalizaţi cu infecţie cu SARS-CoV-2, prezentul material reprezintă un suport pentru deciziile comisiilor medicamentului din cadrul unităţilor sanitare privind utilizarea "off-label" a unor medicamente potenţial active.

În această ediţie sunt actualizate şi recomandări pentru îngrijirea la domiciliu a persoanelor infectate cu SARS-CoV-2 şi se doreşte a fi un suport pentru utilizarea "off-label" a antiviralelor în ambulatoriu, după evaluarea pacientului cu COVID-19.

A. Recomandări pe scurt

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

2. Îngrijirea pacienţilor cu forme uşoare de boală, în cazul celor fără factori de risc pentru evoluţie severă, recurge la medicaţie simptomatică; simptomaticele pot fi utile şi pentru pacienţi cu forme mai severe de boală.

3. Antiviralele au o eficienţă cu atât mai mare cu cât sunt administrate mai devreme în cursul bolii, de preferat începând din primele zile de evoluţie; de aceea antiviralele se administrează în primul rând pacienţilor cu forme nonsevere de boală care au factori de risc pentru evoluţia severă.

4. Dintre antivirale, remdesivir se recomandă în formele medii de boală la pacienţi cu factori de risc pentru evoluţie severă şi în formele severe (cât mai rapid după instalarea necesarului de oxigen), pe criterii de disponibilitate, eficienţă şi riscuri.

5. Monitorizarea pacientului este extrem de importantă pentru a surprinde o evoluţie a bolii din faza iniţială, de multiplicare virală, către faza inflamatorie, ceea ce impune modificarea atitudinii terapeutice.

6. Tratamentul antiinflamator cu corticoizi (de preferat dexametazonă) este indicat la pacienţii cu inflamaţie sistemică, care necesită administrare de oxigen.

7. Imunomodulatoarele sunt rezervate doar cazurilor cu inflamaţie excesivă, rapid progresivă, necontrolată de corticoizi în doză antiinflamatorie, iar alegerea lor va depinde de eficienţă, de efectele adverse posibile şi de disponibilitatea lor la un moment dat.

8. Datele privind eficienţa şi riscurile plasmei de convalescent sunt contradictorii şi nu permit formularea unor indicaţii certe.

9. Administrarea profilactică de anticoagulant este indicată tuturor pacienţilor spitalizaţi, cu excepţia celor care primesc deja un tratament anticoagulant şi care vor continua să primească doze terapeutice.

10. Infecţia cu SARS-CoV-2 nu reprezintă o indicaţie suplimentară pentru administrarea de antiagregante (se menţine administrarea pentru alte indicaţii).

11. Stabilirea riscului tromboembolic se poate face cu scoruri consacrate pentru alte afecţiuni la care se adaugă şi factori de risc specifici legaţi de COVID-19.

12. Administrarea de doze terapeutice de anticoagulant se face pentru indicaţiile standard, dar şi pentru pacienţi cu COVID-19 cu risc tromboembolic mare (agravarea suferinţei respiratorii şi/sau sindrom inflamator marcat) şi risc hemoragic mic.

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

14. Iniţierea tratamentului antibiotic pe parcursul îngrijirii pacientului cu COVID-19 se face dacă s-a produs o suprainfecţie bacteriană.

15. Alegerea antibioticelor pentru situaţiile rare de infecţie bacteriană concomitentă sau supraadăugată trebuie să ţină cont de eficienţă, dar şi de riscurile de dismicrobisme: infecţii cu ***C. difficile****, selectarea de tulpini bacteriene rezistente la antibiotice.*

16. Pentru infecţii asociate asistenţei medicale de etiologie bacteriană care apar în timpul îngrijirii pacienţilor cu COVID-19 este important să fie decis tratamentul şi în raport cu circulaţia bacteriană în respectivul spital.

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

18. Pentru pacienţii monitorizaţi la domiciliu se aplică recomandările de mai sus: infectaţii asimptomatici nu primesc tratament, pacienţii cu forme uşoare de boală primesc simptomatice şi medicaţie cu efect antiviral dacă au factori de risc pentru evoluţie severă, pacienţii cu forme medii şi severe care rămân la domiciliu pot primi şi profilaxie a trombozelor dacă au şi alţi factori de risc (în primul rând imobilizarea la pat).

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

20. Utilizarea de azitromicină (şi alte antibiotice) şi de corticoizi la domiciliu în COVID-19 reprezintă de cele mai multe ori un abuz, cu consecinţe asupra pacientului, care poate dezvolta efecte colaterale ale administrării de antibiotice şi poate avea o evoluţie prelungită a bolii.

B. Categorii de medicamente utilizabile în tratamentul pacienţilor COVID-19

Prezentul protocol terapeutic include principii grupate în următoarele capitole:

B.1. Medicaţie cu acţiune antivirală

B.2. Medicaţie antiinflamatorie şi imunomodulatoare

B.3. Managementul coagulopatiei

B.4. Antibiotice şi alte medicaţii antiinfecţioase (cu excepţia celor specifice COVID-19)

B.5. Suportul funcţiilor vitale

B.6. Simptomatice şi alte măsuri terapeutice

B.7. Intervenţii terapeutice controversate

B.1. Medicaţie cu acţiune antivirală (tabelul 1)

Evoluţia infecţiei SARS-CoV-2 are o fază iniţială dominată de replicarea virală, cu o durată variabilă, în medie 6 - 7 zile; în acest interval de timp pacientul trece printr-o perioadă presimptomatică şi poate deveni simptomatic. Ulterior unii pacienţi intră într-o fază dominată de inflamaţie sistemică, care în cazuri rare poate lua chiar aspectul unei hiperinflamaţii, în care utilitatea medicaţiei cu efect antiviral este mult mai redusă/nulă.

De aceea, medicaţia antivirală ar trebui administrată cât mai precoce după stabilirea diagnosticului (de dorit, de la începutul perioadei simptomatice), în special pacienţilor cu factori de risc pentru evoluţie nefavorabilă, în perioada în care pacientul este monitorizat în ambulatoriu, urmărindu-se limitarea riscului de agravare a bolii şi reducerea duratei de evoluţie a bolii, ceea ce la nivel populaţional ar putea diminua numărul celor care necesită internare. Un argument clinic în favoarea acestei ipoteze este reprezentat de rezultatele mai multor studii, între care şi RECOVERY, în care efectele benefice ale unui antiviral (remdesivir) sunt evidente doar dacă administrarea s-a făcut mai devreme în cursul evoluţiei bolii (în primele 10 zile de boală). Durata tratamentului antiviral este una orientativă, în raport cu evoluţia pacientului, inclusiv apariţia de efecte adverse severe.

Rezultatele studiilor efectuate sunt influenţate atât de eficienţa produselor testate, cât şi de eterogenitatea loturilor de pacienţi în privinţa momentului infecţiei SARS-CoV-2 în care au fost trataţi.

Persoanele cu infecţie asimptomatică cu SARS-CoV-2 nu primesc tratament deoarece nu s-a demonstrat că ar reduce durata excreţiei virusului şi nici nu ar preveni evoluţia către forme severe de boală.

Medicamentele cu acţiune antivirală potenţial active împotriva SARS-CoV-2 sunt:

B.1.a. Remdesivir

Remdesivir este un antiviral potenţial util pentru tratamentul COVID-19, care inhibă ARN polimeraza ARN dependentă, blocând prematur transcripţia ARN. Are activitate ***in vitro*** *împotriva coronavirusurilor, inclusiv împotriva SARS-CoV-2.*

Datele obţinute în studii clinice în tratamentul COVID-19 au fost contradictorii; includerea unor procente diferite de pacienţi aflaţi în diferite faze evolutive ale COVID-19 poate fi una dintre explicaţiile majore ale acestor diferenţe. Un prim studiu randomizat, controlat, dublu orb (RCT), derulat în China, a fost întrerupt prematur din cauza lipsei de eficienţă şi a unei rate sporite de efecte adverse: 12% faţă de 5% placebo. Datele unui alt RCT, comunicate de Beigel JH şi colaboratorii, au arătat o reducere a duratei medii a simptomatologiei de la 15 zile la 10 zile şi a riscului de deces după 29 de zile de la 15,2% la 11,4% la pacienţii trataţi cu remdesivir. Datele studiului SOLIDARITY nu evidenţiază o reducere semnificativă a letalităţii şi a duratei de spitalizare, dar rezultatele au fost mai bune la pacienţii la care s-a administrat mai devreme în cursul bolii, când aveau un necesar redus de oxigen.

Eficienţa remdesivirului este ca a oricărei medicaţii antivirale, cu atât mai ridicată cu cât se administrează mai precoce după debutul simptomatologiei; este mai eficient la pacienţi cu hipoxie cu necesar redus de oxigen suplimentar, faţă de cei care necesită un flux mare de oxigen, ventilaţie invazivă sau noninvazivă, ECMO.

Durata de administrare este de 5 zile şi se poate prelungi la 10 zile pentru pacienţi intubaţi, cu ECMO; Goldman JD şi colaboratorii au arătat o eficienţă similară pentru durata de tratament de 5 zile şi, respectiv, de 10 zile. Evoluţia clinică sau negativarea testelor PCR SARS-CoV-2 poate dicta modificarea acestor durate de tratament.

În prezent, remdesivir are o înregistrare provizorie pentru COVID-19 în Europa. Dozele recomandate sunt de 200 mg în prima zi (100 mg la 12 ore) şi 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 (vezi RCP).

B.1.b. Anticorpi monoclonali neutralizanţi pentru SARS-CoV-2

Anticorpii monoclonali neutralizanţi au specificitate pentru proteina S a SARS-CoV-2; asemenea altor medicaţii antivirale, eficienţa depinde de administrarea cât mai precoce după debutul bolii, nu mai târziu de primele 10 zile, când de multe ori replicarea virală a diminuat semnificativ şi începe producerea de anticorpi specifici de către pacient. Întrucât în cazul pacienţilor care evoluează spontan favorabil asumarea riscurilor legate de utilizarea lor nu se poate justifica, este necesar să fie identificaţi pacienţii cu risc important de evoluţie severă, aceştia fiind cei care ar putea avea un beneficiu din administrarea acestui tratament.

Se consideră în prezent că indicaţia de utilizare este pentru pacienţii cu forme uşoare sau medii care au factori de risc semnificativi pentru evoluţia severă a COVID-19, de preferat în primele 3 zile de la debutul simptomelor. FDA a acordat din noiembrie 2020 autorizare provizorie de urgenţă asocierilor bamlanivimab/etesevimab şi casirivimab/imdevimab pentru utilizare la pacienţi adulţi şi la copiii peste 12 ani, iar EMA are în curs de evaluare trei astfel de produse: casirivimab/imdevimab, regdanvimab, bamlanivimab/etesevimab.

Factorii de risc consideraţi relevanţi de către FDA sunt:

- obezitate, cu indice de masă corporală peste 35;
- diabet zaharat;
- insuficienţa renală cronică;
- imunodepresii semnificative;
- vârsta peste 65 de ani (sau peste 55 ani şi patologie cronică respiratorie sau cardiacă);
- copiii de 12 - 17 ani cu patologii severe asociate.

Administrarea se face în perfuzie endovenoasă unică, de minimum 60 de minute, după diluţia în ser fiziologic a câte 1.200 mg de casirivimab şi 1.200 mg de imdevimab, respectiv 700 mg de bamlanivimab şi 1.400 mg de etesevimab.

Efectele adverse descrise iniţial şi incluse în autorizaţia de utilizare sunt reacţiile anafilactice posibile şi reacţiile legate de infuzie (febră, frisoane, greaţă, cefalee, bronhospasm, hipotensiune, angioedem, exantem, prurit, mialgii, vertij). Administrarea tardivă nu este recomandată la pacienţii cu forme severe de COVID-19.

Această alternativă terapeutică este superioară administrării de plasmă de convalescent în scopul blocării replicării virale, pentru că se poate cuantifica doza de anticorpi administrată şi nu comportă unele dintre riscurile legate de administrarea plasmei.

B.1.c. Plasma de convalescent

Administrarea de plasmă de convalescent pleacă de la premisa că un pacient care nu are o imunodepresie va avea după infecţia cu SARS-CoV-2 un nivel suficient de anticorpi protectivi pentru a putea fi folosiţi în scopul limitării replicării virale la un pacient cu COVID-19. Totuşi, momentul optim al recoltării rămâne incert, având în vedere datele limitate privind dinamica anticorpilor, inclusiv scăderea rapidă a titrului IgG anti SARS-CoV-2 în primele 2 - 3 luni după vindecare.

Pentru a putea avea efect favorabil antiviral, plasma de convalescent ar trebui folosită la pacienţii cu forme uşoare şi cu risc de evoluţie severă a COVID-19:

- cât mai precoce (în primele 72 de ore de la debutul bolii);

- în cantitate de 200 - 400 ml;

- cu o concentraţie de anticorpi suficientă (FDA recomandă un titru de anticorpi neutralizanţi de minimum 1/160);

- după testarea donatorului pentru îndeplinirea criteriilor de donare de sânge: absenţa infecţiilor transmisibile prin sânge şi absenţa anticorpilor anti-HLA care cresc riscul de TRALI ***(transfusion related acute lung injury)****.*

Un RCT arată că, la pacienţi vârstnici la care s-a administrat în primele 72 de ore de la debutul bolii, plasma de convalescent a redus semnificativ riscul progresiei către forme severe de boală, proporţional cu titrul de anticorpi din unitatea de plasmă administrată. Analiza datelor acumulate arată că nu poate fi susţinută nici eficienţa şi nici siguranţa administrării plasmei de convalescent COVID-19 în scop terapeutic; există rezultate contradictorii privind eficienţa, precum şi informaţii privind decese corelabile cu administrarea de plasmă.

Apariţia TRALI la un pacient cu formă severă de COVID-19 poate agrava semnificativ disfuncţia respiratorie a unui pacient care are deja afectare respiratorie severă; de asemenea, s-au citat supraîncărcări volemice în urma transfuziei de plasmă la pacienţi cu COVID-19. Într-o bază de date de 5.000 de pacienţi care au primit plasmă de convalescent s-au înregistrat 4 decese şi alte 21 de accidente majore corelate cu administrarea: TRALI, supraîncărcare posttransfuzională şi reacţii alergice.

Plasma de convalescent reprezintă o alternativă terapeutică pentru pacienţii cu forme uşoare şi risc de evoluţie severă, în absenţa anticorpilor monoclonali neutralizanţi, dacă pacientul îşi exprimă acordul informat; totuşi, riscurile asociate cu administrarea sa îi pot contrabalansa beneficiile.

B.1.d. Favipiravir

Favipiravir este un inhibitor al ARN-polimerazei care s-a utilizat pentru gripă şi infecţia cu virusul Ebola. Din cauza efectelor teratogene, utilizarea sa a fost autorizată doar pentru situaţii speciale cum ar fi epidemii cu virusuri gripale noi.

Există date care susţin un potenţial beneficiu în cazul administrării la formele uşoare - medii de boală. O metaanaliză a studiilor publicate până în 20 august 2020 arată reducerea semnificativă a simptomatologiei şi a modificărilor radiologice la pacienţii trataţi cu favipiravir, fără a diminua necesarul de terapie intensivă sau rata deceselor. Într-un studiu randomizat, derulat în India, care a inclus 150 de pacienţi cu forme uşoare sau medii de COVID-19, favipiravir a determinat remisia semnificativ mai rapidă a simptomatologiei. Un studiu derulat în Japonia a demonstrat că favipiravir s-a asociat cu o remisie mai rapidă a febrei la pacienţii trataţi din prima zi de la diagnosticare, faţă de cei la care tratamentul s-a iniţiat din ziua a 6-a de boală.

Dozele folosite au fost cele înregistrate pentru gripă: 1.600 mg la 12 ore în prima zi, apoi 600 mg la 12 ore timp de 10 - 14 zile, administrat oral; au fost propuse şi doze mai mari în

tratamentul COVID-19 (vezi tabelul 1). Nu este indicat la copii şi a fost folosit în China la paciente din grupe de vârstă fertilă doar dacă aveau testul de sarcină negativ şi întotdeauna asociat cu medicaţie contraceptivă pe durata tratamentului şi minimum 7 zile după oprirea acestuia; bărbaţilor li s-a recomandat de asemenea utilizarea de metode contraceptive pentru cel puţin o săptămână după încheierea tratamentului cu favipiravir.

Favipiravir rămâne o alternativă terapeutică pentru formele uşoare sau medii de COVID-19, în situaţia în care toate condiţiile menţionate pentru administrarea în siguranţă sunt îndeplinite.

B.1.e. Alte antivirale de administrare orală, cu activitate insuficient demonstrată/nedemonstrată sunt:

- umifenovir: având în vedere rata redusă de efecte adverse legate de administrarea sa, umifenovirul a fost considerat o alternativă utilizabilă pentru formele uşoare sau medii de boală, fără dovezi semnificative ale eficienţei sale;

- hidroxiclorochina: datele existente arată ineficienţa sa în formele severe şi critice de boală, precum şi în profilaxia pre/postexpunere. Hidroxiclorochina a fost utilizată pe scară largă şi în tratamente de durată în reumatologie, fără a genera efecte adverse în proporţii semnificative. Utilizarea sa este încă acceptată în unele state, de exemplu, Italia, cu acordul informat al pacienţilor, pentru a încerca reducerea riscului de internare a pacienţilor cu forme uşoare - medii. Asocierea cu azitromicina creşte riscul de efecte adverse, prin alungirea semnificativă a QT la peste 10% dintre pacienţii care au primit această asociere;

- ivermectina: deşi a fost discutat un efect antiviral al ivermectinei, date publicate până în prezent nu susţin recomandarea utilizării sale, aşa cum este prevăzut în ghidul NIH.

În concluzie, tratamentul antiviral ar trebui început cât mai rapid după debutul simptomatologiei. Indicaţia de elecţie este la pacienţi cu risc de progresie către forme severe/critice de boală, iar alegerea antiviralelor va depinde de efectele adverse posibile, de afecţiunile preexistente, precum şi de disponibilitatea unuia sau altuia dintre antivirale la un moment dat.

Tabelul 1 - Medicaţie cu efect antiviral propusă pentru tratamentul COVID-19

Medicament	*Doze*	*Durată standard*	*Reacţii adverse frecvente*
Remdesivir	*200 mg/zi în ziua 1, apoi 100 mg/zi* *Copii sub 40 kg: 5 mg/kgc/zi în ziua 1, apoi 2,5 mg/kgc/zi*	*5 zile (10 zile la pacient IOT sau cu ECMO)*	*Citoliză hepatică* *Flebite* *Constipaţie, greaţă* *Afectare renală*
Plasmă de convalescent	*200 - 400 ml*	*o singură administrare*	*Disfuncţie respiratorie acută (TRALI)* *Supraîncărcare posttransfuzională* *Reacţii alergice*
Favipiravir	*1.600 mg la 12 ore în prima zi, apoi 600 mg la 12 ore* *1.800 mg la 12 ore în prima zi, apoi 800 mg la 12 ore*)*	*10 - 14 zile*	*Teratogen#* *Hiperuricemie (5%)##* *Diaree (4,8%)##*

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

 # Se foloseşte doar împreună cu mijloace de contracepţie la pacientele de vârstă fertilă şi la pacienţii cu

capacitate de procreare.

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

B.2. Medicaţie antiinflamatorie şi imunomodulatoare (tabelul 2)

Faza iniţială infecţioasă este urmată la unii pacienţi de o a doua etapă, dominată de răspunsul inflamator-imun.

În plan clinic aceasta este asociată cu recrudescenţa/agravarea simptomatologiei, afectare pulmonară evidentă, iar o parte dintre pacienţi ajung la evoluţie nefavorabilă prin răspuns inflamator excesiv, de multe ori fiind adulţi fără afecţiuni anterioare semnificative. În acelaşi timp, un alt subset de pacienţi poate avea un deficit de imunitate care împiedică realizarea controlului infecţiei SARS-CoV-2 şi predispune la suprainfecţii.

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

Prin administrarea de medicaţie antiinflamatorie şi, respectiv, imunomodulatoare se încearcă reducerea riscului de evoluţie nefavorabilă, inclusiv decesul la aceste categorii de pacienţi. Efectele benefice pot fi contrabalansate de o imunodepresie prea intensă, cu întârzierea eradicării infecţiei SARS-CoV-2 şi posibile reactivări de infecţii cronice: tuberculoză, pneumocistoză, hepatite virale cronice.

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

B.2.a. Corticoizi sistemici

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

1. Utilizarea de corticoizi sistemici în doză antiinflamatorie

Un argument important în favoarea utilizării corticoizilor au fost datele studiului RECOVERY (RCT): cei 2.104 pacienţi care au primit 6 mg de dexametazonă zilnic (până la externare sau maximum 10 zile) au avut o rată a letalităţii semnificativ mai redusă: 22,9% faţă de 25,7% la ceilalţi 4.321 de pacienţi. Beneficiul s-a regăsit pentru diverse categorii de pacienţi hipoxici, dar nu şi 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 pacienţii 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 şi reducerea dozelor se decid în funcţie de evoluţia pacientului şi de produsul administrat.

Corticoizii nu sunt indicaţi la pacienţii care menţin o funcţie respiratorie satisfăcătoare fără aport suplimentar de oxigen, la care beneficiul nu este evident, dar efectele adverse sunt la fel de frecvente ca şi la alte grupe de pacienţi.

2. Utilizarea de doze mari (imunosupresoare) de corticosteroizi

Studiul DEXA-ARDS, un RCT care a inclus 277 pacienţi şi s-a derulat în Spania în perioada 2013 - 2018, a arătat că dexametazona administrată pacienţilor cu ARDS timp de 10 zile (20 mg/zi în primele 5 zile, apoi 10 mg/zi) permite reducerea letalităţii şi a duratei ventilaţiei mecanice. Urmând acelaşi protocol de tratament cu dexametazonă, studiul CoDEX, efectuat la

299 de pacienţi cu forme critice de COVID-19, a evidenţiat o ameliorare clinică mai rapidă exprimată în detubarea mai rapidă la pacienţii care au primit doze de dexametazonă de 20 mg/zi în primele 5 zile şi 10 mg/zi în următoarele 5 zile.

De aceea, la pacienţii cu detresă respiratorie acută, mai ales în cazul unei creşteri bruşte şi importante a parametrilor biologici ce indică un exces de inflamaţie, se pot lua în considerare doze zilnice de corticoid cu efect imunosupresor.

3. Alte indicaţii ale corticoterapiei sistemice

La pacienţi cu COVID-19 este justificat să se administreze corticoizi şi în alte câteva situaţii:

- în caz de şoc septic neresponsiv la amine vasopresoare (HHC, de regulă 50 mg la 6 ore);

- la pacienţii care au o altă indicaţie de utilizare a acestora, cum ar fi criza de astm bronşic, BPCO acutizat sau insuficienţa suprarenaliană.

B.2.b. Imunomodulatoare

1. Tocilizumab

Acest antagonist de receptor de IL-6 a fost folosit la un subgrup de pacienţi cu forme severe de COVID-19 la care există o activare excesivă a inflamaţiei ("furtună de citokine"). Anterior, tocilizumab a mai fost utilizat în tratamentul sindromului de eliberare de citokine.

Doza utilizată este de 8 mg/kgc (maximum 800 mg per administrare); se poate relua dacă răspunsul terapeutic lipseşte. Au fost utilizate şi doze mai mici, de 400 mg per doză la adult. Datele care sunt în favoarea utilizării tocilizumabului provin din:

- studii caz-control;

- RCT;

- Studiul COVACTA a inclus 438 de pacienţi şi a furnizat rezultate contradictorii: pacienţii cu forme severe sau critice de boală trataţi cu tocilizumab nu au avut o rată a deceselor semnificativ mai redusă, dar au avut o durată semnificativ mai redusă a internării în terapie intensivă (9,8 zile versus 15,5 zile) şi a spitalizării totale (20 de zile versus 28 de zile).

- Studiul EMPACTA a inclus 389 de pacienţi şi a arătat o proporţie semnificativ mai redusă de pacienţi care au necesitat IOT sau au decedat în rândul celor care au primit tocilizumab.

- Studiul REMAP-CAP a inclus pacienţi în prima zi de internare în terapie intensivă; 353 de pacienţi care au primit tocilizumab, 45 de pacienţi care au primit sarilumab şi 402 în grupul de control. Rata de decese şi durata suportului funcţiilor vitale au fost semnificativ mai reduse la cei trataţi cu tocilizumab sau cu sarilumab.

- Studiul RECOVERY a evaluat 4.116 de pacienţi privind eficienţa tocilizumabului, cu forme severe sau critice de boală, şi a arătat o rată de decese semnificativ statistic mai redusă la cei care au primit tocilizumab.

2. Anakinra

Anakinra este un antagonist de receptori de IL-1, înregistrat în prezent în tratamentul poliartritei reumatoide şi 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 subcutanată sau intravenoasă de 200-400 mg/zi, doze în scădere, timp de 7 - 10 zile.

Datele observaţionale publicate referitor la tratamentul în COVID-19 sunt în general favorabile:

- Navarro-Millan I. şi colaboratorii au evaluat 11 pacienţi cu sindrom inflamator important şi afectare respiratorie severă, care au primit anakinra, într-un spital din New York; cei 7 la care tratamentul s-a iniţiat în primele 36 de ore de la instalarea insuficienţei respiratorii nu au necesitat ventilaţie mecanică.

- Balkhair A. şi colaboratorii au evaluat 45 de pacienţi cu disfuncţie respiratorie cu necesar mare de oxigen care au primit anakinra subcutanat, în comparaţie cu 24 de pacienţi cu suferinţă respiratorie similară, care nu au primit anakinra, într-un spital din Oman. Pacienţii care au primit anakinra au ajuns la ventilaţie mecanică într-un procent semnificativ mai redus, 31% faţă de 75%.

- Într-un lot de 21 de pacienţi cu forme critice de COVID-19 îngrijiţi în Olanda, anakinra a determinat o regresie mult mai rapidă a modificărilor corelabile cu statusul hiperinflamator, fără un efect semnificativ asupra letalităţii.

În cazul administrării la pacienţi care nu au o afectare pulmonară importantă şi nici inflamaţie severă, eficienţa anakinra nu a fost dovedită; într-un RCT derulat în Franţa la pacienţi cu pneumonie şi hipoxemie uşoară (inadecvat etichetaţi forme uşoare sau medii de boală), nu a fost constatată nicio diferenţă în termeni de rată de decese sau acces în terapie intensivă între cei care au primit anakinra şi pacienţii cu tratament standard.

Aceste date sugerează utilizarea anakinra dacă pacientul are pneumonie şi inflamaţie în creştere, mai ales dacă administrarea de corticoid nu a reuşit controlul bolii.

3. Baricitinib

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

Un RCT care a inclus 1.033 de pacienţi cu forme severe de COVID-19 a arătat o ameliorare clinică semnificativ mai rapidă şi mai amplă la cei care au primit baricitinib 4 mg/zi şi remdesivir, faţă de pacienţii care au primit doar remdesivir. În urma publicării rezultatelor acestui studiu, FDA a decis emiterea unei autorizări provizorii pentru baricitinib asociat cu remdesivir.

Ghidul NIH recomandă baricitinib deocamdată doar ca alternativă de rezervă pentru corticosteroizi, în cazurile în care aceştia nu se pot administra. Riscul tromboembolic legat de baricitinib ar trebui să fie şi el luat în calcul în evaluarea oportunităţii administrării sale la pacienţi cu COVID-19.

4. Alte imunomodulatoare

Nu au fost publicate rezultate suficiente pentru siltuximab (o serie de 30 de cazuri tratate în Italia, cu evoluţie mai bună faţă de pacienţii cu tratament standard), sarilumab (studiu întrerupt prematur din cauza lipsei de eficienţă), rituximab.

În concluzie, tratamentul antiinflamator este indicat pacienţilor care se află în a doua fază a bolii, cea dominată de răspunsul inflamator, şi ar trebui iniţiat cât mai rapid după debutul fazei inflamatorii, pe criterii de beneficiu/risc în funcţie de nivelul inflamaţiei, manifestările clinice induse şi de efecte adverse posibile. Tratamentul imunomodulator este recomandat unor subseturi de pacienţi cu răspunsuri particulare la agresiunea infecţioasă, dar indicaţiile nu sunt încă bine definite. O abordare terapeutică raţională ar include două etape: a) corticoizi în doză antiinflamatorie; şi b) în cazul ineficienţei corticoizilor şi al creşterii bruşte a inflamaţiei, imunosupresoare/modulatoare.

Tabelul 2 - Medicaţie antiinflamatorie şi imunomodulatoare propusă în tratamentul COVID-19

Medicament	*Doze*	*Durată standard*	

Dexametazonă (alternativ - metilprednisolon)	*Antiinflamator: 6 - 8 mg iv/zi* *Imunosupresie: 16 mg/zi (24 mg/zi la persoane cu obezitate)*	*10 zile*	*Iritaţie mucoasă digestivă* *Dezechilibrare diabet*
Tocilizumab	*8 mg/kg (maximum 800 mg per administrare)*	*1 - 2 administrări, de preferat la 8 - 12 ore interval între ele*	*Reactivări ale unor infecţii: tuberculoză, hepatită cronică cu VHB, infecţii herpetice* *Afectare hepatică până la insuficienţă hepatică* *Perforaţie intestinală* *Hipercolesterolemie*
Anakinra	*200 - 400 mg/zi iniţial, apoi 100 mg/zi*	*7 - 10 zile*	*Afectare hepatică*
În curs de evaluare cu rezultate preliminare favorabile	*Baricitinib (doar în asociere cu remdesivir), siltuximab*		

B.3. Managementul coagulopatiei

Tromboembolismul venos (TEV)

Tromboembolismul venos (TEV), incluzând tromboza venoasă profundă (TVP) şi embolia pulmonară (EP), reprezintă o complicaţie comună în bolile infecţioase acute, aceste afecţiuni crescând riscul de TEV de 2 - 32 ori.

Există numeroase argumente care demonstrează prezenţa unui status de hipercoagulabilitate crescută suplimentar la pacienţii cu COVID-19 comparativ cu alte infecţii virale acute, ceea ce transformă afecţiunea într-una diferită faţă de alte infecţii severe, inclusiv în privinţa recomandărilor de tratament anticoagulant. Pe lângă hipercoagulabilitatea legată de sindromul inflamator sistemic, există mecanisme specifice determinate de infecţia cu SARS-CoV-2 ce produc disfuncţie endotelială/endotelită, creşterea nivelului de factor VIII şi factor von Willebrand, activare plachetară, sindrom ce este desemnat prin sintagma ***coagulopatie asociată COVID-19****. Leziunea endotelială mediată de complement are un rol important, studii* ***in vitro*** *demonstrând că proteina spike a SARS-CoV-2 activează calea alternă a complementului. Nivelurile de complement au fost mai mari la persoanele cu forme severe de boală comparativ cu cei cu forme medii şi la persoanele care au necesitat ventilaţie mecanică în comparaţie cu cei la care nu a fost necesară. Riscul de tromboză creşte în cazul asocierii de factori adiţionali de risc: sarcina, imobilizarea prelungită, deshidratarea, vârsta, consumul de anticoncepţionale, obezitatea, bolile asociate, chimioterapie, intervenţii chirurgicale, terapia cu steroizi, cateterizarea vaselor mari.*

Incidenţa tulburărilor de coagulare la pacienţii cu COVID-19 a fost raportată în procente diferite în studiile publicate până acum, dar este recunoscută în mod unanim ca fiind mult crescută faţă de cea documentată în cohortele de pacienţi cu alte afecţiuni medicale. Riscul de TEV este prezent la toţi pacienţii cu COVID-19 spitalizaţi şi creşte semnificativ pentru cei cu forme critice (internaţi în terapie intensivă), incidenţa evenimentelor tromboembolice venoase şi arteriale variind între 25% şi peste 70% în funcţie de metodologia de screening şi de criteriile de

diagnostic. Un studiu retrospectiv care a inclus 1.240 de pacienţi care nu au necesitat terapie intensivă a documentat TEP utilizând angio-CT pulmonar în 103 cazuri (8,3%); analiza multivariată a arătat că factorii de risc pentru TEP au inclus sexul masculin, proteina C-reactivă crescută şi durata mare de timp între debutul simptomelor şi spitalizare.

Anticoagularea în doze de profilaxie este asociată cu reducerea riscului de TEP, dar nu cu înlăturarea completă a acestuia. Într-un studiu care a inclus peste 3.000 de pacienţi spitalizaţi, dintre care majoritatea au primit anticoagulare în doze profilactice, factorii de risc pentru TEV la analiza multivariată au fost: vârsta mai mare, sexul masculin, etnia hispanică, boala coronariană, infarctul miocardic anterior şi nivelul crescut de D-dimeri (> 500 ng/ml) la prezentare; TEV a fost asociat cu o rată crescută a mortalităţii.

La pacienţii cu stare gravă care au primit doza standard de anticoagulare profilactică, riscul evenimentelor tromboembolice rămâne semnificativ crescut. Astfel, Klok demonstrează într-un studiu pe 184 de pacienţi internaţi în terapie intensivă în martie - aprilie 2020 o incidenţă crescută a complicaţiilor trombotice, de 31%, în toate grupele de vârstă, indicând necesitatea anticoagulării terapeutice. Un studiu mai recent care a inclus 829 de pacienţi cu COVID-19 ce au necesitat admisie în terapie intensivă a raportat TEV la 13,6%, TEP în 6,2% şi TVP în 9,4%.

Incidenţa TEV este mai mică conform datelor mai noi comparativ cu ceea ce s-a raportat anterior. Nu se cunoaşte motivul incidenţei mai scăzute a TEV în etapele ulterioare ale pandemiei; ar putea fi explicată atât prin eficacitatea superioară a terapiilor folosite, inclusiv utilizarea anticoagulării pe scară largă, cât şi prin evaluarea redusă pentru TEV datorită unui volum mare de pacienţi.

Datele de incidenţă pentru TEV sunt limitate pentru pacienţii cu COVID-19 care nu au fost internaţi la spital, fiind trataţi la domiciliu, dar cu certitudine aceste evenimente există şi la acest grup. Datele dintr-un registru important arată că la pacienţii cu infecţie SARS-CoV-2 care nu necesită spitalizare incidenţa complicaţiilor tromboembolice este rară. Cu toate acestea, într-un studiu care a evaluat 72 de pacienţi trataţi ambulatoriu cu pneumonie COVID-19, pentru care s-au prezentat la unitatea de urgenţe, examenul angio-CT pulmonar a identificat tromboembolismul pulmonar în 13 cazuri (18%).

Tromboembolismul arterial

Complicaţiile tromboembolice arteriale sunt mai rare, dar de obicei mai dramatice ca manifestare clinică, dintre acestea cel mai grav fiind accidentul vascular cerebral ischemic prin ocluzia unor ramuri arteriale mari, având ca substrat procesul generalizat de endotelită. Fenomenul atrage atenţia asupra unor posibile consecinţe ulterioare, generatoare de complicaţii pe termen lung (stenoze, anevrisme şi pseudoanevrisme).

Cel mai mare studiu asupra trombozei arteriale, care a inclus 3.334 de pacienţi cu COVID-19 (829 spitalizaţi în ATI şi 2.505 în secţii non-ATI), a raportat o incidenţă a accidentului vascular cerebral de 1,6% şi a infarctului miocardic de 8,9%. Factorii de risc pentru tromboza arterială au inclus: vârsta, sexul masculin, etnia hispanică, istoricul bolilor coronariene şi un nivel al D-dimerilor > 230 ng/ml la prezentare. Evenimente trombotice arteriale au fost asociate cu creşterea mortalităţii, HR 1,99; IC 95% 1,65 - 2,40.

O altă manifestare posibilă a tromboembolismului arterial o constituie ischemia acută periferică ce apare cu o incidenţă de 3 până la 15% la pacienţii cu COVID-19 spitalizaţi în ATI.

Sângerările

Deşi cu mult mai puţin frecvente decât evenimentele trombotice, evenimentele hemoragice sunt şi ele prezente în contextul tulburărilor de coagulare induse de COVID-19, mai ales în situaţiile în care pacienţii sunt sub tratament anticoagulant. Trebuie să acordăm atenţie

trombocitopeniei induse de heparină (HIT), dar şi trombocitopeniei asociate trombozei induse de infecţia SARS-CoV-2 printr-un mecanism similar celui din HIT cu activarea factorului 4 plachetar. Într-o serie de pacienţi cu suspiciune de trombocitopenie indusă de heparină (HIT), 3 din 5 care au fost trataţi cu un inhibitor direct de trombină directă administrat parenteral au avut evenimente majore hemoragice.

Ulterior această complicaţie a fost descrisă la persoanele vaccinate cu preparatul Oxford - Astra Zeneca.

În concluzie, tratamentul anticoagulant face parte din terapiile salvatoare de viaţă în COVID-19, o metaanaliză a 3 studii care au inclus 5.279 de pacienţi a demonstrat că folosirea acestuia determină o reducere a mortalităţii cu 15% (IC 0,41 - 0,99, p < 0,05).

Având în vedere aceste evidenţe, obiectivul documentului prezent este să asigure medicului clinician care tratează pacienţi cu COVID-19 un set de recomandări generale şi specifice privind anomaliile de coagulare şi terapia anticoagulantă.

B.3.a. Recomandări generale privind anomaliile de coagulare şi terapia anticoagulantă

Pacienţii cu COVID-19 asimptomatici nu necesită anticoagulare de rutină. Fac excepţie pacienţii anticoagulaţi cronic (la care se va continua terapia curentă, urmărind ca aceasta să fie administrată în dozele optime şi monitorizându-i eficienţa acolo unde este necesar) şi pacienţii cu risc tromboembolic înalt generat de alte condiţii medicale (vezi mai jos, scorul PADUA, tabelul 3).

În prezent nu există date pentru a susţine folosirea de rutină a antiagregantelor plachetare la pacienţii cu COVID-19 pentru profilaxia evenimentelor tromboembolice. Fac excepţie pacienţii care primesc tratament antiagregant cronic în mono- sau dublă terapie, pentru condiţii medicale preexistente, la care se va continua terapia curentă, şi pacienţii cu risc tromboembolic înalt generat de alte condiţii medicale, dar la care nu este indicat sau nu se poate administra tratament anticoagulant.

La majoritatea pacienţilor cu COVID-19 cu forme uşoare, care nu necesită spitalizare, nu este necesar tratament anticoagulant decât la indicaţia medicului care prescrie şi monitorizează tratamentul. Fac excepţie pacienţii anticoagulaţi cronic (la care se va continua terapia curentă, urmărind ca aceasta să fie administrată în dozele optime şi monitorizându-i eficienţa acolo unde este necesar) şi pacienţii cu risc tromboembolic înalt generat de alte condiţii medicale (vezi mai jos, scorul PADUA, tabelul 3). Dacă tromboprofilaxia este considerată necesară la această categorie de pacienţi cu COVID-19 trataţi ambulatoriu, se poate folosi o schemă terapeutică simplă, cum ar fi rivaroxaban 10 mg pe zi, timp de 31 până la 39 de zile, apixaban 5 mg sau 10 mg, enoxaparinum sau nadroparină în doză profilactică în funcţie de greutatea corporală; durata tratamentului anticoagulant este variabilă în funcţie de riscurile tromboembolice şi modificările probelor de coagulare.

Toţi pacienţii cu COVID-19 simptomatici internaţi au indicaţie de anticoagulare de rutină. Regimul terapeutic recomandat în mod uzual este cel profilactic, dar poate fi necesar şi cel curativ, această alegere urmând să fie făcută de către medicul curant, în mod individual, în funcţie de clasa de risc tromboembolic, suspiciunea clinică şi paraclinică a prezenţei unui eveniment tromboembolic şi luând în considerare severitatea afecţiunii, particularităţile individuale şi riscul hemoragic.

Pentru calcularea riscului tromboembolic pot fi folosite scorurile consacrate pentru pacienţii internaţi cu alte afecţiuni medicale. Dintre acestea, se recomandă utilizarea de rutină a scorului PADUA (tabelul 3) pentru toţi pacienţii spitalizaţi, dar în evaluarea individuală trebuie să fie luaţi în considerare şi factorii de risc specifici pentru pacienţii cu COVID-19: simptome de

insuficienţă respiratorie (frecvenţa respiratorie > 24 respiraţii/minut, SaO_2 < 90%), valori crescute ale PCR şi fibrinogen, valori în creştere ale D-dimerilor (pornind de la valori de peste două ori mai mari decât limita superioară a normalului) - prezenţa acestora încadrând pacienţii în clasa de risc mare.

Au indicaţie de anticoagulare curativă pacienţii la care există o suspiciune ridicată de eveniment tromboembolic, chiar dacă nu poate fi evidenţiat, şi care au risc hemoragic mic.

Pentru pacienţii internaţi în terapie intensivă este de preferat alegerea heparinei nefracţionate (HNF) cu un APTT ţintă de 60 - 85 secunde sau ca alternativă enoxaparina 1 mg/kgc x 2/zi. Pentru ceilalţi pacienţi spitalizaţi în alte secţii este de preferat enoxaparina 1 mg/kgc x 2/zi (sau altă heparină cu greutate moleculară mică - HGMM în doză echivalentă) sau HNF cu APTT ţintă de 60 - 85 secunde.

Clasa de risc pentru TEV se reevaluează periodic, modificarea tabloului clinic, biologic sau imagistic generând necesitatea ajustării deciziilor terapeutice.

Pacienţii cu indicaţie de anticoagulare orală cronică necesită evaluarea interacţiunilor medicamentoase, în prezenţa acestora fiind recomandată trecerea la anticoagulant injectabil (HNF sau HGMM) în doză terapeutică. La pacienţii cu proteze valvulare metalice, cu proteze vasculare sau cu dispozitive cardiace implantabile, alegerea tratamentului anticoagulant va fi decisă în urma unui consult cardiologic.

Tabelul 3 - Scorul Padua, conform Barbar S. şi colaboratorii; risc crescut pentru TEV la scor ≥ 4

Caracteristici clinice	*Scor*
Cancer activ)*	*3*
Istoric de embolie pulmonară/tromboză venoasă profundă	*3*
*Mobilitate redusă**)*	*3*
*Trombofilie diagnosticată***)*	*3*
Traumatisme/intervenţii chirurgicale recente (≤ 1 lună)	*2*
Vârsta > 70 ani	*1*
Insuficienţă cardiacă/respiratorie	*1*
Infarct miocardic/accident vascular cerebral ischemic	*1*
Infecţie acută şi/sau boli reumatologice	*1*
Obezitate (IMC ≥ 30)	*1*
Tratament hormonal	
Risc crescut pentru TEV	*scor ≥ 4*

**) Pacienţi cu metastaze şi/sau la care s-a efectuat chimioterapie sau radioterapie în ultimele 6 luni.*

***) Imobilizare la pat (cu posibilitatea deplasării la baie), fie datorită limitărilor pacientului, fie la recomandare medicală, timp de cel puţin 3 zile.*

****) Deficit de antitrombină, proteină C sau proteină S, factor V Leiden, mutaţia protrombinei G20210A, sindrom antifosfolipidic.*

B.3.b. Recomandări specifice privind anomaliile de coagulare şi terapia anticoagulantă

1. Teste de coagulare la internare

- D-dimeri, timpul de protrombina, numărul de trombocite

Aceşti parametri sunt folosiţi pentru stratificarea pe grupe de risc a pacienţilor cu COVID-19. Medicul clinician trebuie să ştie că există mai multe instrumente de determinare a D-dimerilor şi implicit există mare diversitate în ceea ce înseamnă intervalul de referinţă, respectiv unităţile de măsură pentru nivelul D-dimerilor. De aceea, nivelul D-dimerilor care indică un prognostic negativ nu este unanim agreat, în funcţie de studiu, instrumentul utilizat, unităţile de măsură. În general, o creştere de 3 - 4 ori a D-dimerilor faţă de valoarea normală reprezintă un prognostic negativ, conform ghidului ISTH.

- Alte teste de coagulare necesare: APTT, fibrinogen, INR, timpul de trombină, PDF

O parte din pacienţi pot avea APTT prelungit din cauza prezenţei anticoagulantului lupic, frecvent întâlnit în infecţiile virale. APTT prelungit nu reduce riscul de tromboză.

Este foarte important istoricul pacientului, deoarece prezenţa unor boli poate fi o explicaţie pentru anumite anomalii observate în coagulare: hemofilia, trombofilia, purpura trombocitopenică imună, ciroza hepatică, istoricul de tromboze, terapia anticoagulantă/antiagregantă, diabetul zaharat, colagenozele, vasculitele.

2. Teste de coagulare care se monitorizează

Este nevoie de repetarea regulată a următoarelor analize: număr de trombocite, timp de protrombină/AP/INR, D-dimeri, APTT, fibrinogen, nivel antitrombină (dacă este posibil).

Prelungirea PT, APTT, creşterea D-dimerilor, scăderea fibrinogenului şi a trombocitelor indică evoluţie spre coagulare intravasculară diseminată (CID).

Pentru diagnosticul de CID se recomandă scorul ISTH (International Society of Thrombosis and Haemostasis) - tabelul 4.

Evoluţia spre CID reprezintă un factor de prognostic negativ. Conform studiului lui Tang N. şi colaboratorii, 71,4% dintre pacienţii care au decedat au dezvoltat CID în timpul internării şi numai 0,6% dintre supravieţuitori au avut această complicaţie. De asemenea, autorii au observat un prognostic negativ la pacienţii care au prezentat creşterea semnificativă a nivelului de D-dimeri, prelungirea TP şi scăderea fibrinogenului în ziua a 10-a, respectiv în ziua a 14-a.

Dacă există suspiciune de CID, sunt necesare şi frotiul de sânge periferic (pentru schizocite) şi numărul de reticulocite, pentru a demonstra anemia hemolitică microangiopatică.

Tabelul 4 - Diagnosticul CID, conform ISTH

Parametrii de monitorizat	*Scor*
Nr. trombocite	
> 100 x 10⁹/L	*0*
50 - 100 x 10⁹/L	*1*
< 50 x 109/L	*2*
D-dimer:	
- normal	*0*
- creştere moderată (1 - 10 ori limita superioară a normalului)	*2*
- creştere importantă (> 10 ori limita superioară a normalului)	*3*
Fibrinogen:	

> 1,0 g/L *≤ 1,0 g/L*	*0* *1*
Timp de protrombină prelungit cu: *< 3 secunde* *3 - 6 secunde* *> 6 secunde*	 *0* *1* *2*
Diagnostic cert de CID Minimum 5 puncte	

3. Anticoagularea profilactică la pacienţii simptomatici internaţi cu COVID-19

Societatea Americană de Hematologie şi Societatea Internaţională de Hemostază şi Tromboză recomandă anticoagulare cu doze profilactice de HGMM la toţi pacienţii spitalizaţi pentru COVID-19, dacă nu există contraindicaţii majore (sângerare activă). Prelungirea TP/INR sau APTT nu este contraindicaţie pentru anticoagulare, dar aceasta se va opri dacă numărul de trombocite scade sub 25 x 10^9/L (25.000/mmc) şi/sau fibrinogenul scade sub 0,5 g/L.

Doza echivalentă de administrare subcutanată a HGMM pentru tromboprofilaxia pacienţilor cu risc mic sau intermediar, la decizia medicului curant, este:

- enoxaparin, pentru pacienţii cu clearance creatinine (ClCr) > 30 mL/min, o singură doză de 40 mg/zi; pentru ClCr 15 - 30 mL/min, o singură doză de 30 mg/zi;

- dalteparin, o doză de 5.000 unităţi/zi;

- nadroparin, pentru pacienţii cu G ≤ 70 kg, o singură doză de 3.800 - 4.000 unităţi antifactor Xa/zi; pentru pacienţii cu G > 70 kg, o singură doză de 5.700 unităţi/zi;

- tinzaparin, o singură doză de 4.500 unităţi anti- Xa/zi.

Se recomandă adaptarea dozelor de HGMM în funcţie de anumite situaţii clinice particulare (boli asociate precum boala renală, obezitatea). Pentru pacienţii cu ClCr sub 15 mL/min sau în program de dializă se recomandă HNF. La pacienţii cu obezitate importantă sau în alte circumstanţe clinice şi biologice particulare (la decizia medicului curant) doza de HGMM poate fi crescută - enoxaparină 40 mg s.c. de două ori pe zi.

Dacă sub terapia anticoagulantă în doze profilactice pacientul prezintă agravarea tabloului biologic (creştere semnificativă a nivelului de D-dimeri, tendinţă de trombocitopenie) se ridică suspiciunea de TVP, EP sau CID. În această situaţie, decizia de anticoagulare în doze terapeutice sau schimbarea pe heparină nefracţionată în doze terapeutice se va lua în discuţie, în consult cu colegii din ATI, hematologie şi cardiologie.

La pacienţii cu istoric de trombocitopenie indusă de heparină se recomandă fondaparina, 2,5 mg o dată pe zi s.c.

La pacienţii cu contraindicaţie de anticoagulare se recomandă tromboprofilaxie mecanică.

Nu se recomandă folosirea anticoagulantelor orale (în special DOAC - anticoagulante directe) din cauza unor posibile interacţiuni cu alte medicamente administrate pacientului cu COVID-19, prezenţa acestora în tratamentul curent al pacienţilor COVID-19 necesitând trecerea la anticoagulare parenterală în doză curativă HGMM sau HNF.

4. Anticoagularea curativă la pacienţii simptomatici internaţi cu COVID-19

Anticoagularea cu doză terapeutică (de exemplu, enoxaparină 1 mg/kg la fiecare 12 ore) este recomandată în situaţia unui TEV documentat sau cu suspiciune diagnostică înaltă şi în situaţia

trombozării dispozitivelor de acces vascular sau a circuitelor de circulaţie extracorporală. Fac excepţie de la aceste indicaţii cazurile în care există o contraindicaţie pentru anticoagulare (de exemplu, sângerări active sau sângerări grave în ultimele 24 până la 48 de ore) sau pentru utilizarea heparinei (de exemplu, antecedente de trombocitopenie indusă de heparină, caz în care poate fi utilizat un agent alternativ precum fondaparinux). Întrucât nu există date suficiente, nu se recomandă ca rutină trecerea de la regimul de anticoagulare profilactică la cel curativ la toţi pacienţii cu forme severe sau care necesită suport de terapie intensivă.

5. Anticoagularea profilactică la pacienţii externaţi

La pacienţii care au fost diagnosticaţi cu un episod tromboembolic de-a lungul spitalizării se recomandă minimum 3 luni de tratament anticoagulant în doză curativă.

Se recomandă continuarea anticoagulării profilactice la toţi pacienţii cu COVID-19 şi risc crescut de TEV: externare din terapie intensivă, mobilizare limitată, istoric de TEV, cancer activ, obezitate, trombofilie, nivel crescut de D-dimeri.

Se poate administra HGMM sau anticoagulant oral direct - apixaban 2,5 mg x 2 pe zi sau rivaroxaban 10 mg PO zilnic, pentru o perioadă de 15 - 45 de zile. În toate cazurile se va lua în discuţie riscul hemoragic.

Nu se recomandă anticoagularea de rutină, la externare, pentru toţi pacienţii COVID-19.

6. Managementul CID/EP/TVP

Tratamentul acestor complicaţii se va face în colaborare cu specialiştii de cardiologie şi terapie intensivă.

O particularitate interesantă a CID care complică evoluţia pacienţilor cu COVID-19 este că sângerările apar rar, deşi tulburările de coagulare sunt severe. Pentru a evita complicaţiile trombotice (care sunt mult mai frecvente), se recomandă ca terapia de substituţie (ME, PPC, preparate trombocitare) să fie bine individualizată. Această terapie de substituţie nu trebuie administrată numai pe baza analizelor de coagulare, ci numai la pacienţii cu sângerare activă, risc crescut de sângerare sau cei care urmează să facă proceduri cu risc de sângerare. Rolul acidului tranexamic nu este cunoscut şi nu se recomandă utilizarea lui.

7. Anticoagularea în sarcină (în acord cu recomandările Societăţii de Obstetrică şi Ginecologie din România - SOGR)

Gravidele care primesc tratament anticoagulant pentru variate condiţii medicale vor continua această medicaţie şi dacă au COVID-19. Gravidelor spitalizate cu formă medie sau severă de COVID-19 li se recomandă terapie profilactică anticoagulantă în timpul spitalizării dacă nu există contraindicaţii. Decizia de a continua această terapie după externare trebuie să fie individualizată.

În timpul travaliului şi al naşterii terapia anticoagulantă la gravida cu COVID-19 are aceleaşi recomandări ca şi pentru gravida non-COVID-19 şi necesită management specializat. Pacientele cu COVID-19 care alăptează au recomandare de tratament anticoagulant pentru profilaxia TEV în aceleaşi condiţii cu femeile care nu au COVID-19 şi alăptează.

Trebuie să avem în vedere că nu au fost publicate rezultate ale numeroaselor studii randomizate aflate în desfăşurare care să ofere informaţii cu grad înalt de recomandare şi că, de asemenea, cunoştinţele noastre şi managementul în COVID-19 sunt într-o evoluţie rapidă.

B.4. Antibiotice şi alte medicaţii antiinfecţioase (cu excepţia celor specifice COVID-19)

Administrarea de antibiotice şi alte antiinfecţioase la pacienţii cu COVID-19 poate fi necesară pentru:

- tratarea infecţiilor iniţiale asociate COVID-19 (de exemplu, pneumonii bacteriene);

- tratarea infecţiilor asociate asistenţei medicale, mai frecvent respiratorii (pneumonii asociate asistenţei medicale), dar şi cu alte localizări: de părţi moi, septicemii sau şoc septic, infecţii cu ***C. difficile****;*

- o situaţie aparte reprezentată de reactivarea unor infecţii la pacienţii care primesc tratament imunosupresor (tuberculoză, infecţii herpetice, pneumocistoză etc.).

În prima perioadă de evoluţie a bolii, pacientul cu COVID-19 poate avea infecţii bacteriene concomitente, de regulă respiratorii, care asociază frecvent procalcitonină serică crescută sau în creştere, leucocitoză cu neutrofilie, aspect radiologic de opacităţi pulmonare alveolare, D-dimeri > 1 μg/ml. Riscul de infecţii bacteriene concomitente pare să fie semnificativ mai mic decât la pacienţii cu gripă. În cazul unor astfel de manifestări este util un screening bacteriologic cu testarea prezenţei 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 depăşi 5 - 7 zile. În mod anecdotic doxiciclinei i-a fost atribuit un rol favorabil suplimentar, de posibil inhibitor al IL-6. Fluorochinolona şi macrolidele (inclusiv azitromicina) trebuie evitate la pacienţii cunoscuţi cu tulburări de ritm sau de conducere, din cauza riscului de a declanşa asemenea manifestări prin alungirea intervalului QT. Nu se poate susţine includerea azitromicinei în tratamentul standard al COVID-19 şi/sau al coinfecţiilor bacteriene în condiţiile rezistenţei frecvente a pneumococilor şi probabil şi a ***Mycoplasma pneumoniae*** *la macrolide în România.*

Apariţia pneumoniei asociate ventilaţiei mecanice a fost rară la pacienţii cu COVID-19, chiar dacă durata medie de ventilaţie a fost de aproximativ 3 săptămâni. Într-o analiză a 150 de cazuri îngrijite la Wuhan, suprainfecţia bacteriană a fost consemnată la 1% dintre cei care au supravieţuit şi la 16% dintre cei care au decedat. În cazul apariţiei unei pneumonii asociate ventilaţiei mecanice se va utiliza o schemă de tratament adaptată circulaţiei microbiene din respectivul serviciu de terapie intensivă.

După administrarea de imunosupresoare pentru controlul inflamaţiei excesive, pacientul trebuie supravegheat pentru riscul de suprainfecţii bacteriene şi de reactivare a unor infecţii latente. Pentru a putea evalua cât mai corect aceste riscuri, recomandăm alături de anamneză şi recoltarea şi 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 medicaţie antiinfecţioasă, în afara celei specifice pentru COVID-19, nu este indicată în general, ci selectiv şi bine documentat. Utilizarea corectă a anamnezei, a examenului fizic, a testelor biologice (procalcitonina şi hemoleucograma), a explorărilor imagistice şi a testelor microbiologice permite identificarea pacienţilor care necesită antibiotice pentru rezolvarea problemelor infecţioase asociate COVID-19. Având în vedere relativa raritate a infecţiilor asociate acestui sindrom, situaţia actuală ar fi putut să aibă o consecinţă neintenţionată favorabilă, şi anume limitarea presiunii de selecţie de bacterii rezistente la antibiotice şi restrângerea circulaţiei acestor microorganisme.

B.5. Suportul funcţiilor vitale

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

Deşi există multiple sindroame care pot pune în pericol prognosticul pacientului cu COVID-19 (disfuncţii hemodinamice, insuficienţă renală acută, suprainfecţii bacteriene severe), principalul risc vital rămâne afectarea respiratorie severă şi de aceea o atenţie deosebită trebuie acordată monitorizării şi susţinerii funcţiei respiratorii la pacientul cu COVID-19. Scăderea saturaţiei de O_2 sub 94% în aerul atmosferic la pacienţi în repaus, fără suferinţă respiratorie anterioară, impune evaluarea rapidă a gazometriei arteriale şi îmbogăţirea aerului inspirat cu oxigen. Măsuri suplimentare pentru reducerea hipoxemiei pot fi oricând decise în funcţie de dificultatea de a corecta hipoxemia. Obiectivul este de a evita agravarea hipoxiei tisulare care determină leziuni greu reversibile.

Elementele de detaliu în această privinţă depăşesc scopul acestui protocol terapeutic. Un protocol privind tratamentul cu oxigen este elaborat pentru a detalia intervenţiile necesare la diferite categorii de pacienţi.

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

- combaterea febrei (acetaminofen), a mialgiilor;

- combaterea insomniilor;

- limitarea anxietăţii pentru ameliorarea stării generale - lorazepam;

- combaterea greţei, vărsăturilor - metoclopramid, ondasetron, eventual dexametazonă;

- fluidifierea secreţiilor respiratorii prin hidratare corespunzătoare, nebulizare cu soluţie hipertonă 3%, nebulizări cu beta-mimetice;

- profilaxia escarelor la pacientul imobilizat/sever;

- profilaxia ulcerului de stres prin antisecretorii gastrice şi nutriţie enterală;

- în formele cu inflamaţie importantă şi/sau hipoxemie la pacienţi diabetici riscul de cetoacidoză este mai mare şi se recomandă corectare cu insulină cu acţiune rapidă;

- întreruperea fumatului.

Monitorizarea pacientului se face clinic şi biologic:

- biochimie zilnic la pacientul cu forme medii-severe-critice;

- repetarea imagisticii şi a testelor biologice se face obligatoriu în regim de urgenţă în caz de agravare clinică.

B.7. Intervenţii terapeutice controversate

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

A existat o reticenţă privind utilizarea AINS în tratamentul COVID-19, legată de inhibarea efectului benefic al inflamaţiei, susţinută de date clinice restrânse. Este raţional să se administreze în scop simptomatic fie antitermice, fie AINS, ţinându-se cont de contraindicaţii generale şi de efectele adverse posibile ale fiecărei categorii de medicamente. Pacienţii aflaţi în tratament cu AINS pentru diverse afecţiuni pot continua dacă nu există interacţiuni medicamentoase majore cu medicaţia pentru COVID-19, cu monitorizarea efectelor adverse.

Sunt considerate inutile şi chiar nocive: imunoglobuline de administrare intravenoasă, refacerea volemiei cu soluţii coloidale (discutabil pentru albumină), bilanţul hidric pozitiv la cazurile severe. La pacienţii cu pneumonie severă nu se justifică hidratarea parenterală, inclusiv administrarea de vitamine în perfuzie.

C. Recomandări privind tratamentul cazurilor spitalizate

Sumarul recomandărilor privind tratamentul cazurilor de COVID-19 spitalizate în funcţie de severitatea bolii este prezentat în tabelul nr. 5.

Tabelul 5 - Tratament propus în funcţie de severitatea cazului de COVID-19 la pacienţii spitalizaţi

Forma de boală (severitate)	Tratament recomandat	Durata recomandată
Asimptomatic	Nu	-
Uşoară	Simptomatice Antiviral pentru pacientul cu factori de risc evolutiv sever Profilaxie anticoagulantă recomandată în cazul în care pacientul nu are în curs tratament anticoagulant	Depinde de evoluţia pacientului.
Medie Pneumonie fără criterii de severitate	Simptomatice Antiviral de administrat cât mai precoce Anticoagulante - profilaxie sau terapie	Depinde de evoluţia pacientului.
Severă[a])/Critică[b])	Antivirale (rol clinic discutabil dincolo de 14 zile de la debutul simptomelor; posibilă limitare a transmiterii) + anticoagulant - profilaxie sau terapie + dexametazonă (corticoid), 10 zile sau în funcţie de evoluţie + imunomodulare în cazuri selectate În indicaţii selective: plasmă de convalescent, antibiotice	Depinde de evoluţia pacientului.

[a]) Sever = minimum unul dintre: frecvenţa respiratorie ≥ 30/min (≥ 40/min la preşcolar); $SaO_2 \leq 93\%$; PaO2/FiO2 < 300; infiltrate pulmonare care cresc cu mai mult de 50% în 24 - 48 ore.

[b]) Critic = minimum unul dintre: detresă respiratorie acută; sepsis; alterarea conştienţei; MSOF.

D. Recomandări pentru pacientul îngrijit la domiciliu

1. Pentru pacientul asimptomatic:

- nu necesită tratament, chiar dacă are factori de risc asociaţi în general cu evoluţie mai severă a COVID-19;
- de confirmat diagnosticul de infecţie SARS-CoV-2.

2. Pentru pacientul simptomatic:

- simptomaticele sunt permise - a se vedea capitolul B.6. Simptomatice şi alte măsuri terapeutice (atenţie la contraindicaţiile fiecărui produs!);
- profilaxia anticoagulantă: se are în vedere dacă: 1) pacientul cu infecţie SARS-CoV-2 are şi o mobilitate redusă; sau 2) dacă are o formă medie-severă de COVID-19;
- nu se administrează antibiotice (de exemplu, azitromicina) pentru a trata o viroză, aşa cum este COVID-19;
- este contraindicată administrarea de dexametazonă sau de alţi corticosteroizi în formele uşoare de COVID-19 (faza iniţială a bolii) pentru că poate stimula replicarea virală şi agrava evoluţia bolii;
- antiviralele descrise sunt utilizate off-label, aşa încât se pot prescrie pentru administrare ambulatorie doar dacă sunt îndeplinite simultan următoarele condiţii:

• dacă pacientul este de acord;
• se iniţiază la pacienţi în primele 7 zile de boală (faza virală a bolii);
• sunt prescrise de către medicul care a evaluat pacientul (medic de familie sau medic de la centrul de evaluare), după evaluare corespunzătoare: clinică, biologică, imagistică;
• cu continuarea monitorizării pacientului pe parcursul tratamentului şi ulterior până la vindecare;
- medicaţia antivirală de administrare parenterală este de utilizat doar în mediul spitalicesc.

Observaţie: În ultimele luni se prescriu foarte mult la domiciliu în formele uşoare, inutil şi cu riscuri: azitromicina, anticoagulante şi corticoizi (medrol, dexametazonă)!

3. Pacientul monitorizat la domiciliu trebuie trimis rapid într-o unitate spitalicească dacă are una dintre următoarele manifestări:
- dispnee;
- febră care reapare după o perioadă de afebrilitate sau care persistă mai mult de 5 - 6 zile;
- tuse care apare sau care persistă dincolo de zilele 5 - 6 de boală;
- $SpO_2 \leq 94\%$ la pacientul care nu avea probleme respiratorii cronice.

Tabelul 6 - Tratament propus în funcţie de severitatea cazului de COVID-19 la pacienţii îngrijiţi la domiciliu

Forma de boală (severitate)	Tratament recomandat	Durata recomandată
Asimptomatic	Nu	-
Uşoară	Simptomatice Un antiviral disponibil pentru cei cu factori de risc evolutiv sever	Depinde de evoluţia pacientului.
Medie	Pneumonie fără criterii de severitate Antivirale de administrat cât mai precoce Anticoagulante - profilaxie sau terapie	Depinde de evoluţia pacientului.
Severă[a])/Critică[b])	Nu există condiţii de îngrijire la domiciliu!	

[a]) Sever = minimum unul dintre: frecvenţa respiratorie ≥ 30/min (≥ 40/min la preşcolar); $SaO_2 \leq 93\%$; $PaO_2/FiO_2 < 300$; infiltrate pulmonare care cresc cu mai mult de 50% în 24 - 48 ore.

[b]) Critic = minimum unul dintre: detresă respiratorie acută; sepsis; alterarea conştienţei; MSOF.

Acest protocol se bazează pe următoarele referinţe bibliografice*):

*) Referinţele bibliografice sunt reproduse în facsimil.

1. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020. Acces la https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19

2. European Centre for Disease Prevention and Control. Infection prevention and control and preparedness for COVID-19 în healthcare settings, 9 February 2021. Stockholm: ECDC; 2021

3. Interim clinical guidance for adults with suspected or confirmed with COVID-19 în Belgium, 9 March 2021; Version 17. https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf

4. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Treatment Guidelines. Acces la https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/

5. IDSA guidelines on the tratament and management of patients with COVID-19 https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/(accesat la 4 aprilie 2021).

6. Al-Tawfiq JA, Al-Homoud AH, Memish ZA. Remdesivir as a possible therapeutic option for the COVID-19. Travel Medicine and Infectious Disease. 2020 Mar 5: 101615

7. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. Nat Commun. 2020; 11: 222.

8. Wang M, Cao R, Zhang L et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) în vitro. Cell Res. 2020; 30: 269-271. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0. Epub 2020 Feb 4.

9. Wang Y, Zhang D, Guanghua D et al. Remdesivir în adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. The Lancet, published online 29 april 2020, doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9

10. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. N Engl J Med. 2020: NEJMoa2007764. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.

11. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. N Engl J Med. 2020 Dec 2. doi: 10.1056/NEJMoa2023184.

12. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days în Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med 2020 May 27. doi: 10.1056/NEJMoa2015301

13. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_ro.pdf (accesat la 18.07.2020)

14. Emergency use authorization (EUA) of casirivimab and imdevimab. casirivimab and imdevimab EUA Letter of Authorization (fda.gov)

15. Emergency use authorization (EUA) of bamlanivimab and etesevimab. Bamlanivimab and Etesevimab EUA Letter of Authorization February 25 2021 (fda.gov)

16. Du Z, Zhu F, Guo F, Yang B, Wang T. Detection of antibodies against SARS_CoV_2 în patients with COVID_19 J Med Virol. 2020 Apr 3. doi: 10.1002/jmv.25820.

17. Long, Q., Tang, X., Shi, Q. et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. Nat Med (2020). https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6

18. Salazar E, Kuchipudi SV, Christensen PA, et al. Relationship between Anti-Spike Protein Antibody Titers and SARS-CoV-2 in Vitro Virus Neutralization in Convalescent Plasma. bioRxiv 2020.

19. Chai KL, Valk SJ, Piechotta V et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. Cochrane Database Syst Rev. 2020; 10: CD013600. doi: 10.1002/14651858.CD013600.pub3.

20. Libster R, Pérez Marc G et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 în Older Adults. N Engl J Med. 2021 Feb 18;384(7):610-618. doi: 10.1056/NEJMoa2033700.

21. Joyner M, Wright RS, Fairweather D et al. Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma în 5,000 patients. J Clin Invest. 2020. https://doi.org/10.1172/JCI140200.

22. Shrestha DB, Budhathoki P, Khadka S et al. Favipiravir versus other antiviral or standard of care for COVID-19 treatment: a rapid systematic review and meta-analysis. Virol J. 2020; 17:141. doi: 10.1186/s12985-020-01412-z.

23. Udwadia ZF, Singh P, Barkate H et al. Efficacy and Safety of Favipiravir, an Oral RNA-Dependent RNA Polymerase Inhibitor, în Mild-to-Moderate COVID-19: A Randomized, Comparative, Open-Label, Multicenter, Phase 3 Clinical Trial. Int J Infect Dis. 2020: S1201-9712(20)32453-X. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.142.

24. Catteau L, Dauby N, Montourcy M, et al. Low-dose hydroxychloroquine therapy and mortality in hospitalised patients with COVID-19: a nationwide observational study of 8075 participants. Int J Antimicrob Agents. 2020; 56: 106144.

25. Chorin E, Dai M, Shulman E, et al. The QT Interval în Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. medRxiv 2020.

26. Ivermectin | COVID-19 Treatment Guidelines (nih.gov)

27. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone în Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. NEJM. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436

28. Villar J, Belda J, Añón JM et al. Evaluating the efficacy of dexamethasone in the treatment of patients with persistent acute respiratory distress syndrome: study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2016; 17: 342. doi: 10.1186/s13063-016-1456-4.

29. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020; 324: 1307-16. doi: 10.1001/jama.2020.17021.

30. Rosas IO, Brau N, Waters M et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with COVID-19 Pneumonia. Accesat la https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.27.20183442v2.article-metrics

31. F Hoffman-La Roche Ltd. Roche's phase III EMPACTA study showed Actemra/RoActemra reduced the likelihood of needing mechanical ventilation în hospitalised patients with COVID-19 associated pneumonia. Published September 18, 2020. ***https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-09-18.htm***

32. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19 - Preliminary report. medRxiv. 2021: 2021.2001.2007.21249390

33. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab în patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. doi: https://doi.org/10.1101/2021.02.11.21249258

34. Navarro-Millán I, Sattui SE, Lakhanpal A et al. Use of Anakinra to Prevent Mechanical Ventilation în Severe COVID-19: A Case Series Arthritis Rheumatol. 2020;10.1002/art.41422.

35. Balkhair A, Al-Zakwani I, Al Busaidi M et al. Anakinra în hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia requiring oxygen therapy: results of a prospective, open-label, interventional study. Int J Infect Dis. 2020: S1201-9712(20)32458-9. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.149.

36. Kooistra EJ, Waalders NJB, Grondman I et al. Anakinra treatment în critically ill COVID-19 patients: a prospective cohort study. Crit Care. 2020; 24: 688. doi: 10.1186/s13054-020-03364-w.

37. CORIMUNO-19 Collaborative group. Effect of anakinra versus usual care în adults în hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2021; 9: 295-304. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30556-7.

38. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. N Engl J Med. 2020 Dec 11:NEJMoa2031994. doi: 10.1056/NEJMoa2031994.

39. US Food and Drug Administration. Letter of authorization: Emergency use authorization (EUA) for emergency use of baricitinib, în combination with remdesivir, for treatment of suspected or laboratory confirmed coronavirus disease 2019 (COVID-19) în hospitalized adults and pediatric patients 2 years of age or older, requiring supplemental oxygen, invasive mechanical ventilation, or extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). 2020 Nov 19.

40. Smeeth L, Cook C, Thomas S et al. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection în a community setting. Lancet 2006; 367: 1075-9.

41. Schmidt M, Horvath_Puho E, Thomsen RW et al. Acute infections and venous thromboembolism. J Intern Med 2012; 271: 608-18.

42. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N et al. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. Circulation 2012; 125: 2092-9.

43. Cui S. Prevalence of venous thromboembolism în patients with severe novel coronavirus pneumonia. J. Thromb. Haemost. 2020; 18: 1421-4.

44. Hadid T, Kafri Z, Al-Katib A. Coagulation and anticoagulation în COVID-19. Blood Rev. 2020: 100761. doi: 10.1016/j.blre.2020.100761.

45. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et. Al. Hypercoagulability of COVID-19 Patients în Intensive Care Unit. A Report of Thromboelastography Findings and Other Parameters of Hemostasis J Thromb Haemost. 2020;10.1111/jth.14850.

46. Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. J Thromb Thrombolysis. 2020; 50: 54-67. doi: 10.1007/s11239-020-02134-3.

47. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis în the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. Transl Res. 2020; 220:1-13. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.

48. Yu J, Yuan X, Chen H et al. Direct activation of the alternative complement pathway by SARS-CoV-2 spike proteins is blocked by factor D inhibition. Blood. 2020 Oct 29;136(18):2080-2089. doi: 10.1182/blood.2020008248.

49. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C et al. High incidence of venous thromboembolic events în anticoagulated severe COVID-19 patients. J Thromb Haemost 2020; 18: 1743-6.

50. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L et al. Venous and arterial thromboembolic complications în COVID-19 patients admitted to an academic hospital în Milan, Italy . Thromb Res 2020; 191: 9-14.

51. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM et al. Incidence of thrombotic complications în critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res. 2020; S0049-3848(20)30120-1

52. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings în lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. Histopathology. 2020; 77: 198-209. doi: 10.1111/his.14134.

53. Piazza G., Campia U., Hurwitz S., et al. "Registry of arterial and venous thromboembolic complications în patients with COVID-19" . J Am Coll Cardiol 2020; 76: 2060-72

54. Gervaise A, Bouzad C, Peroux E, Helissey C. Acute pulmonary embolism în non-hospitalized COVID-19 patients referred to CTPA by emergency department. Eur Radiol. 2020; 30: 6170-7. doi: 10.1007/s00330-020-06977-5.

55. Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. J Thromb Thrombolysis. 2020; 50: 54-67. doi: 10.1007/s11239-020-02134-3.

56. Etkin Y, Conway AM, Silpe J et al. Acute Arterial Thromboembolism în Patients with COVID-19 în the New York City Area. Ann Vasc Surg. 2021; 70: 290-4. doi: 10.1016/j.avsg.2020.08.085.

57. Nazy I, Jevtic SD, Moore JC et al. Platelet-activating immune complexes identified în critically ill COVID-19 patients suspected of heparin-induced thrombocytopenia. J Thromb Haemost. 2021

58. Patell R, Khan AM, Bogue T et al. Heparin induced thrombocytopenia antibodies în Covid-19. Am J Hematol. 2020: 10.1002/ajh.25935. doi: 10.1002/ajh.25935.

59. Ho KS, Herrera Y, Pattupara A et al. Anticoagulation And Covid-19: A Meta-Analysis. Chest. 2020; 158: A2205. doi:10.1016/j.chest. 2020.08.1885.

60. Eriksson B., Borris L., Friedman R., Haas S., Huisman M., Kakkar A., et al. (2008) Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. N Engl J Med 358: 2765-2775

61. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E et al. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy în COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. Br J Haematol. 2020; 189: 846-7. doi: 10.1111/bjh.16727.

62. Kang Y, Chen T, Mui D et al. Cardiovascular manifestations and treatment considerations în COVID-19. Heart. 2020; 106: 1132-41. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317056.

63. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2020; 75: 2950-73. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.

64. Atallah B, Mallah SI, AlMahmeed W. Anticoagulation în COVID-19. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2020; 6: 260-1. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa036.

65. Fauvel C, Weizman O, Trimaille A et al. Pulmonary embolism în COVID-19 patients: a French multicentre cohort study. Eur Heart J. 2020 Jul 1;41(32):3058-3068. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa500.

66. Testa S, Prandoni P, Paoletti O et al. Direct oral anticoagulant plasma levels' striking increase în severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents: The Cremona experience. J Thromb Haemost. 2020; 18: 1320-3. doi: 10.1111/jth.14871.

67. Barbar S, Noventa F, Rossetto V et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. J Thromb Haemost. 2010; 8: 2450-7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x.

68. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy în COVID-19. published: 25 March 25, 2020 10.1111/jth.14810

69. Song JC, Wang G, Zhang W et al.Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction în COVID-19. Military Medical Research (2020) 7:19 https://doi.org/10.1186/s40779-020-00247-7

70. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis în patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020; 18: 844-847. doi: 10.1111/jth.14768

71. Ma L, Sahu SK, Cano M et al. Increased complement activation is a distinctive feature of severe SARS-CoV-2 infection. bioRxiv. 2021 Feb 23:2021.02.22.432177. doi: 10.1101/2021.02.22.432177.

72. www.uptodate.com Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Hypercoagulability, last updated: Apr 08, 2021.

73. Pannucci CJ, Fleming KI, Holoyda K et al. Enoxaparin 40 mg per Day Is Inadequate for Venous Thromboembolism Prophylaxis After Thoracic Surgical Procedure. Ann Thorac Surg 2018; 106: 404-11.

74. Goldhaber S.Z., Leizorovicz A., Kakkar A.J., et al.ADOPT Trial Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis în medically ill patients. N Engl J Med 2011; 365: 2167-77.

75. Barnes GD, Burnett A, Allen A et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. J Thromb Thrombolysis. 2020; 50: 72-81. doi: 10.1007/s11239-020-02138-z.

76. Barnes GD, Burnett A, Allen A et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. J Thromb Thrombolysis. 2020; 50: 72-81. doi: 10.1007/s11239-020-02138-z.

77. Ruan Q, Yang K, Wang W et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med, 2020, Mar 3. https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x

78. Conforti C, Giuffrida R, Zalaudek I, Di Meo N. Doxycycline, a widely used antibiotic în dermatology with a possible anti_inflammatory action against IL_6 în COVID_19 outbreak. Dermatologic Therapy, https://doi.org/10.1111/dth.13437

79. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance în Europe 2018. Stockholm: ECDC; 2019.

80. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Intensive Care Medicine. Accesat la https://www.esicm.org/ssc-covid19-guidelines/

81. https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang

82. Patients taking ACE-i and ARBs who contract COVID-19 should continue treatment, unless otherwise advised by their physician. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists în COVID-19. https://www.hfsa.org/patients-taking-ace-i-and-arbs-who-contract-covid-19-should-continue-treatment-unless-otherwise-advised-by-their-physician/

83. Expertise pharmacovigilance AINS et COVID-19, Mai 2020