ACTE ALE ORGANELOR DE SPECIALITATE ALE ADMINISTRAȚIEI PUBLICE CENTRALE

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

ORDIN
privind modificarea anexei la Ordinul ministrului sănătății nr. 487/2020 pentru aprobarea protocolului de tratament al infecției cu virusul SARS-CoV-2

Văzând Referatul de aprobare al Direcției generale asistență medicală, medicină de urgență și programe de sănătate publică din cadrul Ministerului Sănătății nr. NT 13.064 din 27.11.2020,

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,

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. I. — Anexa la Ordinul ministrului sănătății nr. 487/2020 pentru aprobarea protocolului de tratament al infecției cu virusul SARS-CoV-2, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 242 din 24 martie 2020, cu modificările ulterioare, se modifică și se înlocuiește cu anexa care face parte integrantă din prezentul ordin.

Art. II. — Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

p. Ministrul sănătății,
Nicolae Dragoș Garofil,
secretar de stat

București, 27 noiembrie 2020.
Nr. 2.054.

autentic

ANEXĂ
(Anexa la Ordinul nr. 487/2020)

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

Având în vedere creșterea numărului de cazuri de COVID-19 pe teritoriul României, inclusiv a formelor severe de îmbolnăvire, și acumularea de noi date clinice, Comisia de boli infecțioase a Ministerului Sănătății propune un protocol de tratament revizuit. În elaborarea acestui protocol de tratament comisia a primit sprijinul direct al Comisiei științifice COVID-19 a Ministerului Sănătății.

Acest protocol abordează cazul general al pacienților cu COVID-19, fără a detalia situații particulare. În elaborarea acestui protocol au fost analizate prevederile documentelor emise de OMS și ECDC, ale unor ghiduri terapeutice (1—6) și alte materiale publicate de la realizarea versiunii anterioare.

Prin recomandările privind îngrijirea pacienților cu infecție cu SARS-CoV-2, prezentul material reprezintă un suport pentru deciziile comisiilor medicamentului din cadrul unităților sanitare privind utilizarea „off-label" a unor medicamente potențial active. În această formă, pentru prima dată sunt incluse și recomandări pentru îngrijirea la domiciliu a persoanelor infectate cu SARS-CoV-2.

Recomandări pe scurt

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

2. Monitorizarea pacientului este extrem de importantă, agravarea suferinței impunând modificarea atitudinii terapeutice legate de diferite clase terapeutice utilizate.

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

4. Antiviralele au o eficiență cu atât mai mare cu cât sunt administrate mai devreme în cursul bolii, de preferat în primele 7—10 zile; de aceea antiviralele sunt recomandate în primul rând în formele ușoare și medii ale bolii.

5. Dintre antiviralele utilizabile, remdesivirul se recomandă doar în formele cu severitate medie sau mare (forme severe/critice), pe criterii de disponibilitate, eficiență și riscuri.

6. Tratamentul antiinflamator cu corticoizi (de preferat dexametazonă) este indicat la pacienții cu inflamație sistemică și/sau care necesită administrare de oxigen.

7. Imunomodulatoarele (tocilizumab, anakinra, dexametazonă în doze imunosupresoare, altele) sunt rezervate *doar cazurilor cu inflamație excesivă, necontrolate de cor*ticoizi în doză antiinflamatorie, iar alegerea lor va depinde de efectele adverse posibile și de disponibilitatea unuia sau altuia dintre ele la un moment dat.

8. Datele privind eficiența și riscurile plasmei de convalescent sunt contradictorii și nu permit formularea unor indicații certe.

9. Administrarea profilactică de anticoagulant este indicată tuturor pacienților spitalizați, cu excepția celor care primesc deja un tratament anticoagulant și care vor continua să primească doze terapeutice.

10. Infecția cu SARS-CoV-2 nu reprezintă o indicație suplimentară pentru administrarea de antiagregante (se menține administrarea pentru alte indicații).

11. 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.

12. 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.

13. Antibioticele nu se utilizează în tratamentul COVID-19; ele se prescriu rareori, deoarece coinfecțiile cu SARS-CoV-2 sunt rare — se administrează antibiotic doar dacă se demonstrează o infecție bacteriană concomitentă sau supraadăugată.

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

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

16. Principalul suport pentru pacienții cu forme severe și critice de COVID-19 este corectarea hipoxemiei; colaborarea cu medicii de terapie intensivă este esențială în aceste situații, mai ales pentru pacienții cu hipoxemie dificil de controlat.

17. Medicația simptomatică este modalitatea majoră de tratament pentru formele ușoare de boală și poate fi utilă oricărui pacient simptomatic.

18. Pentru persoanele infectate și pacienții monitorizați la domiciliu se aplică recomandările de mai sus: infectații asimptomatici nu primesc tratament, pacienții cu forme ușoare de boală primesc simptomatice, pacienții cu forme medii și severe, care rămân la domiciliu, pot primi profilaxie a trombozelor dacă au și alți factori de risc (în primul rând, imobilizarea la pat).

19. Utilizarea de azitromicină (și alte antibiotice) și de corticoizi la domiciliu în COVID-19 reprezintă de cele mai multe ori un abuz cu consecințe asupra pacientului și asupra rezistenței bacteriene la nivel macrosocial.

Prezentul protocol terapeutic include principii grupate în următoarele capitole:

1. Medicație antivirală
2. Medicație antiinflamatorie și imunomodulatoare, inclusiv plasma de convalescent
3. Managementul coagulopatiei
4. Antibiotice și alte medicații antiinfecțioase
5. Suportul funcțiilor vitale
6. Alte măsuri terapeutice

1. Medicația antivirală (tabelul 1)

Evoluția infecției cu SARS-CoV-2 are o fază inițială dominată de replicarea virală, cu o durată variabilă; în acest interval de timp pacientul trece printr-o perioadă presimptomatică și poate deveni simptomatic. Medicația antivirală trebuie administrată cât mai precoce după stabilirea diagnosticului (de dorit, de la începutul perioadei simptomatice), urmărindu-se:

— limitarea riscului de agravare a pacientului;

— reducerea duratei de evoluție a bolii și a spitalizării pacientului, ceea ce reduce riscurile pentru siguranța pacientului și consumul de resurse pentru fiecare pacient în parte.

Persoanele cu infecție asimptomatică cu SARS-CoV-2 nu primesc tratament, deoarece nu s-a demonstrat că ar reduce durata excreției virusului.

Datele privind eficiența antiviralelor utilizate până în prezent sunt contradictorii sau insuficiente. Antiviralele potențial active împotriva SARS-CoV-2 sunt:

• Remdesivir

Remdesivirul este un antiviral potențial util pentru tratamentul COVID-19, care inhibă ARN polimeraza ARN dependentă, blocând prematur transcripția ARN (7). Are activitate *in vitro* împotriva coronavirusurilor, inclusiv împotriva SARS-CoV-2 (8, 9). Datele obținute în studii clinice în tratamentul COVID-19 au fost contradictorii; Wang Y. și colaboratorii au inclus 237 de pacienți într-un studiu comparativ remdesivir versus placebo, care a fost întrerupt prematur din cauza lipsei de eficiență și a unei rate sporite de efecte adverse: 12% față de 5% placebo (10). Beigel J. și colaboratorii, într-un studiu care include 1.063 de pacienți cu forme severe tratați cu remdesivir versus placebo, au evidențiat un beneficiu discret în termeni de mortalitate: 8% versus 11,9% (p = 0,06) și de durată până la ameliorare: 11 zile față de 15 zile, p = 0,01 (11). Goldman J.D. și colaboratorii au arătat o eficiență similară pentru durata de tratament de 5 zile și, respectiv, de 10 zile (12). Datele studiului ACTT-1, comunicate de Beigel J. și colaboratorii, au arătat o reducere a duratei medii a simptomatologiei de la 15 zile la 10 zile și a riscului de deces după 29 de zile de la 15,2% la 11,4% la pacienții tratați cu remdesivir (13).

În prezent remdesivirul are o înregistrare provizorie pentru COVID-19 în Europa (14).

Utilizarea actuală se armonizează cu principiul general al tratamentului antiviral cât mai precoce după debutul simptomatologiei, fiind mai eficient la pacienți cu hipoxie cu necesar redus de oxigen suplimentar, față de cei care necesită un flux mare de oxigen, ventilație invazivă sau noninvazivă, ECMO (6); durata de administrare este de 5 zile și se poate prelungi la 10 zile pentru pacienți intubați, cu ECMO sau corelat cu evoluția clinică și cu negativarea testelor PCR SARS-CoV-2. Dozele recomandate sunt de 200 mg în prima zi (100 mg la 12 ore) și 100 mg în zilele următoare, în perfuzie endovenoasă, după diluare în ser fiziologic; durata administrării trebuie să fie de minimum 30 de minute (14).

• Alte antivirale potențial active

Umifenovirul are efect împotriva virusurilor gripale și este utilizat în această indicație în Rusia și în China; acțiunea antivirală se bazează pe blocarea pătrunderii virusului în celule (inhibitor de fuziune) și pe efectul imunomodulator. Un avantaj al său este reprezentat de efectele adverse reduse. În cadrul epidemiei de infecții cu SARS-CoV-2 din China, umifenovirul a fost utilizat în asociere cu alte antivirale; Deng L. și colaboratorii au constatat că la pacienții cu pneumonii necomplicate în cadrul COVID-19 asocierea umifenovirului cu lopinavir/ritonavir a permis debarasarea mai rapidă de virus la nivel nazofaringian și o mai rapidă regresie a modificărilor imagistice pulmonare față de pacienții care au primit monoterapie cu lopinavir/ritonavir (15). În prezent există două studii clinice în derulare în care este evaluat efectul umifenovirului, comparat cu lopinavir/ritonavir, respectiv cu tratamentul standard fără antivirale. Umifenovirul poate fi folosit și la copii de peste 12 ani în cazul infecției cu SARS-CoV-2.

Având în vedere rezultatele favorabile comunicate și rata redusă de efecte adverse legate de administrarea sa, umifenovirul rămâne o alternativă pentru utilizarea în formele ușoare sau medii de boală.

Favipiravirul este un inhibitor al ARN-polimerazei, care s-a utilizat pentru gripă și infecția cu virus Ebola. El a fost inițial produs în Japonia, dar, din cauza efectelor teratogene, în Japonia utilizarea sa este autorizată doar pentru situații speciale, cum ar fi epidemii sau infecții emergente cu virusuri gripale. În cazul infecției cu SARS-CoV-2, favipiravirul a avut o

eficacitate superioară în privința eradicării virale și a regresiei imaginilor pulmonare atât față de lopinavir/ritonavir, cât și față de umifenovir (16). 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 7—14 zile; au fost propuse și doze mai mari în tratamentul COVID-19 (vezi tabelul 1). O metaanaliză a studiilor publicate până în 20 august 2020 arată reducerea semnificativă a simptomatologiei și a modificărilor radiologice la pacienții tratați cu favipiravir, fără a demonstra o reducere a necesarului de terapie intensivă sau a ratei deceselor (17). Nu este indicat la copii și a fost folosit în China la paciente din grupe de vârstă fertilă doar dacă aveau testul de sarcină negativ și întotdeauna asociat cu medicație contraceptivă pe durata tratamentului și minimum șapte zile după oprirea acestuia; bărbaților li s-a recomandat utilizarea prezervativului pentru cel puțin o săptămână după externare.

Favipiravirul rămâne o alternativă terapeutică pentru formele ușoare sau medii de COVID-19, în situația în care toate condițiile menționate pentru evitarea pentru administrarea în siguranță sunt îndeplinite, de exemplu, la pacientele aflate la menopauză.

• (Hidroxi) clorochina

Hidroxiclorochina a demonstrat activitate *in vitro* împotriva SARS-CoV-2, precum și unele rezultate pozitive în tratamentul pacienților cu COVID-19. Yao X. și colaboratorii au descoperit că, în comparație cu clorochina, hidroxiclorochina inhibă SARS-CoV-2 de 7,6 ori mai eficient *in vitro* (18). Hidroxiclorochina este mai bine tolerată față de clorochină și are mai puține interacțiuni medicament—medicament; în plus, a fost utilizată pe scară largă și în tratamente de durată în reumatologie, la doze mai mari chiar decât cele folosite frecvent în tratamentul COVID-19 (600 mg/zi față de 400 mg/zi), fără a genera efecte adverse în proporții semnificative. (Hidroxi)clorochina modifică pH-ul de la suprafața membranei celulare și astfel inhibă fuziunea virusului cu membrana celulară. Gautret P. și colaboratorii au evaluat 42 de pacienți și se indică o debarasare de virus mai rapidă la pacienții cu COVID-19 care au primit hidroxiclorochină (19). Balanța beneficii/riscuri posibile (eficiența *in vitro*, posibila eficiență în clinică și riscul redus de efecte adverse) a plasat hidroxiclorochina drept o alternativă terapeutică antivirală, obținându-se inclusiv autorizația provizorie de utilizare în SUA (20). Până în prezent există date contradictorii privind eficiența clinică a hidroxiclorochinei:

• ineficiență și efecte adverse: un studiu randomizat asupra a 150 de pacienți a arătat lipsa scăderii semnificative a duratei până la negativarea SARS-CoV-2 și creșterea efectelor adverse la pacienții tratați cu hidroxiclorochină (21); alte studii au arătat că nu reduce letalitatea și nici necesarul de terapie intensivă (22, 23);

• eficiență: un studiu efectuat asupra a 2.541 de pacienți în SUA arată o reducere a riscului de deces prin COVID-19 la pacienți cu formă severă de boală cu 66% în cazul tratamentului cu hidroxiclorochină, comparativ cu tratamentul standard: 13,5% versus 26,4% (24); un alt studiu retrospectiv asupra a 8.075 de pacienți îngrijiți în Belgia a arătat reducerea letalității: 17,7% față de 27,1%, indiferent de momentul inițierii tratamentului (25).

Un impact important asupra percepției asupra eficienței hidroxiclorochinei au avut trei decizii:

— întreruperea înrolării de pacienți, în cadrul studiului RECOVERY derulat în Marea Britanie, în grupul celor care primeau hidroxiclorochină, din cauza lipsei de eficiență în reducerea mortalității prin COVID-19 (4 iunie 2020);

— suspendarea la 15 iunie a autorizației provizorii acordate de FDA pentru utilizarea hidroxiclorochinei în tratamentul COVID-19;

— întreruperea înrolării de pacienți, în cadrul studiului SOLIDARITY organizat de OMS, în grupul celor care primeau hidroxiclorochină, din cauza lipsei de eficiență în reducerea mortalității prin COVID-19 (17 iunie 2020).

În România, hidroxiclorochina a fost folosită pe scară largă în scop terapeutic și uneori pentru prevenirea apariției de forme severe de COVID-19; datele negative și efectele adverse înregistrate au limitat prescrierea sa. Având în vedere existența de date contradictorii, acest medicament rămâne o alternativă doar pentru formele ușoare și medii și doar în absența unor antivirale mai eficiente, de preferat în cadrul unor studii clinice dedicate acestor categorii de pacienți.

Un aspect particular dezbătut este asocierea hidroxiclorochinei cu azitromicina. Datele inițiale au sugerat o potențare importantă a eficienței clinice; ulterior, au fost publicate rezultate care nu au sugerat un asemenea beneficiu. Administrarea concomitentă a două medicamente care pot alungi QT pledează împotriva acestei asocieri; două studii au găsit o alungire semnificativă a QT la mai mult de 10% dintre pacienții tratați cu această asociere (26). Situația rezistenței bacteriene în România reprezintă un contraargument suplimentar la utilizarea azitromicinei. Societatea Americană de Boli Infecțioase recomandă evitarea asocierii dintre hidroxiclorochină și azitromicină (6). Administrarea azitromicinei poate fi considerată inutilă și chiar riscantă, atât în asociere cu hidroxiclorochina, cât și în monoterapie.

• Inhibitorii de protează

Lopinavirul este un inhibitor de protează utilizat pentru a trata infecția cu HIV, asociat cu ritonavir pentru creșterea disponibilității sale. Lopinavirul are activitate *in vitro* împotriva coronavirusurilor, inclusiv împotriva SARS-CoV-2 (27). Datele clinice publicate până în prezent sunt în general nefavorabile. Într-un studiu clinic randomizat, efectuat asupra a 199 de pacienți cu forme medii și severe, Cao B. și colaboratorii au arătat că lopinavir/ritonavir a determinat o regresie mai rapidă a simptomelor și a redus rata de decese fără ca diferența să atingă pragul semnificației statistice; de menționat totuși că inițierea tratamentului viral s-a făcut relativ tardiv în acest studiu (28). Într-un alt studiu simplu-orb (ELACOI Trial) cu 44 de pacienți cu forme ușoare-medii de boală, lopinavir/ritonavir a generat mai multe efecte adverse și nu a redus durata de excreție virală în comparație cu umifenovir sau cu placebo (29). Efectele adverse au determinat întreruperea administrării sale în 14% din cazuri în studiul lui Cao B. și colaboratorii (28).

Aceste rezultate au determinat un recul al utilizării lopinavir/ritonavir pentru tratamentul COVID-19. În prezent, considerăm că lopinavir/ritonavir, prin profilul de siguranță redus, nu mai poate fi recomandat în tratamentul COVID-19. În mod excepțional, acest medicament mai poate fi luat în discuție pentru categorii restrânse de pacienți la care administrarea oricărui alt antiviral nu este posibilă, de preferat în cadrul unor studii clinice, recomandare similară celei a Societății Americane de Patologie Infecțioasă, IDSA (6).

Darunavir/Cobicistat a fost utilizat ca alternativă la pacienții care nu tolerează lopinavir/ritonavir, dar experiența cu el este mult mai limitată (4, 5); producătorul darunavir/cobicistat afirmă lipsa de eficiență *in vitro* a acestuia împotriva SARS-CoV-2 și nu recomandă folosirea la pacienți cu COVID-19 (30), așa încât utilizarea sa nu mai este justificată.

În concluzie, tratamentul antiviral ar trebui început cât mai rapid după debutul simptomatologiei. Alegerea antiviralelor va depinde de efectele adverse posibile, de patologiile pacientului, precum și de disponibilitatea unuia sau altuia dintre antivirale la un moment dat.

Tabel 1 — Medicație cu efect antiviral propusă pentru tratamentul COVID-19

Medicament	Doze	Durată standard	Reacții 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 Constipație, greață
Umifenovir	3 x 200 mg/zi	10 zile	
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%)##
Hidroxiclorochină**	2 x 400 mg/zi în prima zi (2 x 2 tb/zi), apoi 2 x 200 mg/zi (2 x 1 tb/zi) Copii 5 mg/kgc/zi în 2 prize	5—7 zile	Tulburări de ritm/conducere

2. **Medicație antiinflamatorie și imunomodulatoare (tabelul 2)**

Faza inițială infecțioasă este urmată la unii pacienți de o a doua etapă, dominată de răspunsul inflamator-imun; în plan clinic aceasta este asociată cu recrudescența/apariția/agravarea simptomatologiei, mai ales a celei pulmonare, și o parte dintre cazurile cu evoluție nefavorabilă sunt reprezentate de pacienți cu răspuns inflamator excesiv („furtună de citokine"), de multe ori adulți fără afecțiuni anterioare semnificative. În același timp, un alt subset de pacienți poate avea un deficit de imunitate care împiedică realizarea controlului infecției cu SARS-CoV-2 și predispune la suprainfecții (mai frecvent, pacienți din grupele clasice de risc). Este importantă monitorizarea biologică cât mai amplă pentru a surprinde momentul accentuării reacției inflamatorii (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 și, respectiv, imunomodulatoare se încearcă reducerea riscului de evoluție nefavorabilă, inclusiv decesul la aceste categorii de pacienți. Efectele benefice pot fi contrabalansate de o imunodepresie prea intensă, cu întârzierea eradicării infecției cu 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, imunosupresoare/modulatoare, plasmă de convalescent.

Corticoizi sistemici

Corticoizii reprezintă un tratament important în controlul sindromului de eliberare excesivă de citokine. Utilizați la pacienți cu detresă respiratorie acută în cadrul COVID-19, corticoizii au permis reducerea semnificativă a letalității, la 46% față de 62% la cei care nu au primit corticoizi (31). Un argument important în favoarea utilizării lor au fost datele preliminare ale studiului RECOVERY: cei 2.104 pacienți care au primit 6 mg de dexametazonă zilnic (până la externare sau maximum 10 zile) au avut o rată a letalității semnificativ mai redusă: 22,9% față de 25,7% la ceilalți 4.321 pacienți; beneficiul s-a regăsit pentru diverse categorii de pacienți hipoxici, dar nu și pentru cei care nu necesitau oxigen suplimentar (32).

De aceea, indicația specifică este în cazurile de COVID-19 cu sindrom inflamator biologic (valori crescute/în creștere ale parametrilor de inflamație monitorizați, vezi *supra*) și eventual cu pneumonie în evoluție (polipnee, scăderea SpO2 sub 93% și a presiunii arteriale de oxigen), când administrarea ar trebui să se inițieze cât mai rapid: dexametazonă, iv, 6—8 mg/zi; în cazul unei creșteri bruște și importante a parametrilor biologici ce indică un exces de inflamație (de exemplu: proteina C reactivă, feritină), se vor utiliza doze mai mari de dexametazonă, de 16—24 mg/zi. În cazul în care dexametazona nu este disponibilă sau nu se poate utiliza la un pacient, se poate folosi metilprednisolon. Durata și reducerea dozelor se decid în funcție de evoluția pacientului. Corticoizii nu sunt indicați la pacienții care mențin o funcție respiratorie satisfăcătoare fără aport suplimentar de oxigen, la care beneficiul nu este evident, dar efectele adverse sunt la fel de frecvente ca și la alte grupe de pacienți (6).

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

— la pacienții care au o altă indicație de utilizare a acestora, cum ar fi criza de astm bronșic, BPCO acutizat sau insuficiența suprarenaliană;

— în caz de șoc septic neresponsiv la amine vasopresoare (HHC, de regulă 50 mg la 6 ore).

Imunomodulatoare

• Tocilizumab

Acest antagonist de receptor de IL-6 a fost folosit la un subgrup de pacienți cu forme severe de COVID-19 la care exista o activare excesivă a inflamației („furtună de citokine"). Identificarea pacienților care ar beneficia de administrarea de tocilizumab se poate face pe baza unor parametri cum ar fi creșterea nivelului feritinei, scăderea numărului de limfocite și de trombocite, creșterea proteinei C reactive, a fibrinogenului și a nivelului de D-dimeri (33). Există date comunicate de Xu X. și colaboratorii privind eficiența tocilizumabului la o serie de 21 de pacienți din China; în urma administrării a 1—2 doze de tocilizumab s-a obținut afebrilitate la toți pacienții, scăderea necesarului de oxigen și corecția parțială a limfopeniei (34). Somers E.C. și colaboratorii, într-un studiu observațional asupra a 154 de pacienți cu COVID-19 care necesitau ventilație mecanică, au evidențiat o scădere a letalității cu 45%, în pofida unei dublări a riscului de suprainfecție bacteriană (54% față de 26%) (35). Rojas-Marte G. și colaboratorii au efectuat un studiu caz-control în care au fost incluși 193 de pacienți cu forme

* Pentru aceste doze, toxicitatea favipiravirului nu este suficient studiată.

**De efectuat EKG zilnic pentru evaluare QT; contraindicații: QT > 500 msec; analiza beneficiu-risc în cazul gravidelor.

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

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

severe de COVID-19; a fost evidențiată o letalitate mai redusă la pacienții care au primit tocilizumab (52% vs 62%), iar diferența a fost semnificativă pentru pacienții care nu au avut ventilație mecanică, 6% vs 27% (36). Într-un alt studiu de tip caz-control efectuat la 246 de pacienți cu formă severă de boală, Rossi B. și colaboratorii au găsit o rată semnificativ mai redusă a deceselor și a indicelui cumulat decese și IOT după 28 de zile de boală la pacienții tratați cu o doză de 400 mg de tocilizumab (37). Un prim studiu de tip RCT (COVACTA Trial) a inclus 438 de pacienți și a furnizat rezultate contradictorii: pacienții cu forme severe sau critice de boală tratați cu tocilizumab nu au avut o rată a deceselor semnificativ mai redusă, dar au avut o durată semnificativ mai redusă a șederii în terapie intensivă (9,8 zile vs 15,5 zile) și a spitalizării (20 de zile versus 28 de zile) (38). Un al doilea studiu randomizat (EMPACTA), ale cărui rezultate preliminare au fost comunicate în septembrie 2020 de către producător, a inclus 389 de pacienți și a regăsit o proporție semnificativ mai redusă de pacienți care au evoluat către necesitatea IOT sau deces în rândul celor care au primit tocilizumab (39).

În experiența clinică a autorilor rezultatele obținute cu tocilizumab asociat cu corticoizi au fost favorabile, în urma administrării unor doze de 8 mg/kgc, repetat la 8—12 ore, până la maximum 3 administrări.

• Anakinra

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. Pentru tratamentul sepsisului sever au fost folosite off-label doze de până la 3.600 mg/zi în perfuzie continuă, timp de câteva zile, fără reacții adverse mai frecvente în raport cu dozele standard. Primele date publicate sunt favorabile. Navarro-Millan I. și colaboratorii au evaluat 11 pacienți care au primit anakinra într-un spital din New York; cei 7 la care tratamentul s-a inițiat în primele 96 de ore de la instalarea insuficienței respiratorii nu au ajuns la ventilație mecanică, iar din ceilalți 4 pacienți, la care prima doză s-a administrat după mai mult de 4 zile de hipoxie, au supraviețuit 3 (40). Într-un alt studiu derulat în Franța, din 52 de pacienți tratați cu anakinra, 25% au necesitat terapie intensivă, față de 73% într-un grup control de 44 pacienți tratați anterior în același spital (41).

În cazul COVID-19 s-a recurs la utilizarea subcutanată sau intravenoasă de 200—400 mg/zi, doze zilnice în scădere, timp de 7—10 zile.

Nu au fost publicate rezultate suficiente pentru alte imunomodulatoare: siltuximab (o serie de 30 de cazuri tratate în Italia, cu evoluție mai bună față de pacienții cu tratament standard), baricitinib (o serie de 12 pacienți cu pneumonie COVID-19, cu ameliorări clinice la toți pacienții), sarilumab studiu întrerupt prematur din cauza lipsei de eficiență), tuximab.

Plasmă de convalescent

Administrarea de plasmă de convalescent pleacă de la premisa că fostul pacient imunocompetent după infecția cu SARS-CoV-2 va avea un nivel suficient de anticorpi protectivi pentru a putea fi folosiți în scopul limitării replicării virale și a atenuării răspunsului inflamator excesiv la un pacient cu COVID-19. O foarte recentă analiză Cochrane, din 12 octombrie 2020, arată că datele existente nu pot susține eficiența și/sau siguranța administrării plasmei de convalescent COVID-19 în scop terapeutic, constatând existența unei reduceri a numărului de decese prin boală, dar și existența unor decese corelabile cu administrarea de plasmă, ambele fără semnificație statistică (42).

Pentru a folosi plasma pacientului sunt necesare:

— obținerea acordului donatorului după confirmarea vindecării sale;

— prezența de anticorpi anti SARS-CoV-2 în titru suficient; FDA recomandă un titru de anticorpi neutralizanți de minimum 1/160. Întrucât determinarea de anticorpi neutralizanți nu este de multe ori disponibilă, se recurge la determinarea titrului de anticorpi IgG prin metodă ELISA; un titru de peste 1/1350 se corelează în peste 80% dintre situații cu un titru suficient de anticorpi neutralizanți (43);

— testarea donatorului pentru îndeplinirea criteriilor de donare de sânge: absența infecțiilor transmisibile prin sânge și absența anticorpilor anti-HLA care cresc riscul de TRALI (*transfusion related acute lung injury*).

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. Într-o bază de date de 5.000 de pacienți care au primit plasmă de convalescent s-au înregistrat 4 decese și alte 21 de accidente majore corelate cu administrarea: TRALI, supraîncărcare posttransfuzională și reacții alergice (44).

Legat de utilizarea plasmei de convalescent există incertitudini legate de:

— momentul optim al recoltării — 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 (45, 46);

— calitatea testelor de detecție de anticorpi;

— doza de plasmă eficientă; au fost folosite doze de 200—400 ml.

Această metodă terapeutică ar trebui folosită cât mai precoce la pacienții cu forme potențial severe de COVID-19; întrucât disponibilul de plasmă de convalescent eficientă este limitat în perioada actuală, considerăm că această metodă terapeutică ar trebui să fie utilizată prioritar la pacienți la care profilul de răspuns inflamator-imun este unul deficitar, la care imunosupresia este contraindicată. În prezent administrarea plasmei de convalescent se face în România conform Ordinului ministrului sănătății nr. 654/2020 privind aprobarea Metodologiei pentru colectarea, testarea, procesarea, stocarea și distribuția plasmei de la donator vindecat de COVID-19 și utilizarea monitorizată pentru pacienții critici cu COVID-19 din secțiile ATI, cu modificările ulterioare.

În concluzie, tratamentul antiinflamator și imunomodulator este indicat unui subset de pacienți cu forme severe de boală și ar trebui inițiat cât mai rapid după debutul fazei inflamatorii, pe criterii de beneficiu/risc în funcție de nivelul eliberării de citokine, de riscul de infecții și alte efecte adverse asociate. O abordare *terapeutică rațională ar include două etape: a) corticoizi* în doză antiinflamatorie și b) în cazul ineficienței corticoizilor și a creșterii bruște a inflamației, imunosupresoare/modulatoare. Tratamentul cu plasmă de convalescent se recomandă în prezent cu prioritate la pacienți cu forme severe, eventual cu infecții asociate COVID-19 și răspuns inflamator redus, pentru a compensa deficitul de răspuns imun. Alegerea imunosupresoarelor va depinde de efectele adverse posibile și de disponibilitatea unuia sau altuia dintre imunomodulatoare la un moment dat.

Tabel 2 — Medicație imunomodulatoare propusă pentru tratamentul COVID-19

Medicament	Doze	Durată standard	Reacții adverse frecvente
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 (maximum 800 mg per administrare)	1—3 administrări 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, hipercolesterolemie
Anakinra	200—400 mg/zi inițial, apoi 100 mg/zi	7—10 zile	Afectare hepatică
Plasmă de convalescent	200—400 ml	o singură administrare	Disfuncție respiratorie acută (TRALI), supraîncărcare posttransfuzională, reacții alergice
În curs de evaluare cu rezultate preliminare favorabile: siltuximab, baricitinib			

3. **Managementul coagulopatiei**

Tromboembolismul venos (TEV), incluzând tromboza venoasă profundă (TVP) și embolia pulmonară (EP), reprezintă o complicație comună în bolile infecțioase acute, aceste afecțiuni crescând riscul de TEV de 2—32 ori (47—49).

Există numeroase argumente care demonstrează prezența unui status de hipercoagulabilitate crescut suplimentar la pacienții cu COVID-19 comparativ cu alte infecții virale acute (50), ceea ce transformă afecțiunea într-una diferită față de alte infecții severe inclusiv în privința recomandărilor de tratament anticoagulant (51). Pe lângă hipercoagulabilitatea legată de sindromul inflamator sistemic, există mecanisme specifice determinate de infecția cu SARS-CoV-2 ce produc disfuncție endotelială/endotelită, creșterea nivelului de factor VIII și factor von Willebrand, activare plachetară, sindrom ce este desemnat prin termenul de „coagulopatie asociată COVID-19" (52, 53). La acest status hipercoagulant, riscul de tromboză crește prin asocierea de factori adiționali de risc: sarcina, imobilizarea prelungită, deshidratarea, vârsta, consumul de anticoncepționale, obezitatea, bolile asociate, chimioterapie, intervenții chirurgicale, terapia cu steroizi.

Incidența tulburărilor de coagulare la pacienții cu COVID-19 a fost raportată în procente diferite în studiile publicate până acum, dar este recunoscută în mod unanim ca fiind mult crescută față de cea documentată în cohortele de pacienți cu alte afecțiuni medicale. Riscul de tromboembolism venos (TEV) este prezent la toți pacienții cu COVID-19 spitalizați și crește semnificativ pentru cei cu forme critice (internați în terapie intensivă), incidența evenimentelor tromboembolice venoase și arteriale variind între 25% și peste 70%, în funcție de metodologia de screening și de criteriile de diagnostic (50, 54, 55).

La pacienții 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 pacienți internați în terapie intensivă în martie—aprilie 2020, o incidență crescută a complicațiilor trombotice, de 31%, în toate grupele de vârstă, indicând necesitatea anticoagulării terapeutice (56). În schimb, date dintr-un registru important, publicate recent, arată că la pacienții cu infecție SARS-CoV-2 care nu necesită spitalizare incidența complicațiilor tromboembolice venoase și arteriale este rară (57).

O complicație tromboembolică arterială mai rară, dar dramatică ca manifestare clinică o constitule accidentul vascular cerebral ischemic prin ocluzia unor ramuri arteriale mari, având ca substrat procesul generalizat de endotelită, fenomen ce atrage atenția asupra unor posibile consecințe ulterioare, generatoare de complicații pe termen lung: stenoze, anevrisme și pseudo-anevrisme (58).

În concluzie, tratamentul anticoagulant face parte din terapiile salvatoare de viață în COVID-19; o metaanaliză a trei studii care au inclus 5.279 de pacienți a demonstrat că folosirea acestuia determină o reducere de mortalitate cu 15% (IC 0,41—0,99, $p < 0,05$) (59).

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

Recomandări generale

• Pacienții cu COVID-19 asimptomatici nu necesită anticoagulante. Fac excepție pacienții anticoagulați cronic (la care se va continua terapia curentă, urmărind ca aceasta să fie administrată în dozele optime și monitorizându-i eficiența acolo unde este necesar) și pacienții cu risc tromboembolic înalt generat de alte condiții medicale (vezi mai jos scorul PADUA, tabelul 3).

• În prezent nu există date pentru a susține folosirea de rutină a antiagregantelor plachetare la pacienții cu COVID-19 pentru profilaxia evenimentelor tromboembolice. Fac excepție pacienții care primesc tratament antiagregant cronic în mono- sau dublă terapie, pentru condiții medicale preexistente, la care se va continua terapia curentă, și pacienții cu risc tromboembolic înalt generat de alte condiții medicale, dar la care nu este indicat sau nu se poate administra tratament anticoagulant (51).

• La majoritatea pacienților cu COVID-19 cu forme ușoare, care nu necesită spitalizare, nu este indicată anticoagularea. Fac excepție pacienții anticoagulați cronic (la care se va continua terapia curentă, urmărind ca aceasta să fie administrată în dozele optime și monitorizându-i eficiența acolo unde este necesar) și pacienții cu risc tromboembolic înalt generat de alte condiții medicale (vezi mai jos scorul PADUA, tabelul 3).

• Toți pacienții cu COVID-19 simptomatici, internați, au indicație de anticoagulare. Regimul terapeutic (profilactic sau curativ) va fi selectat în mod individual, în funcție de clasa de risc tromboembolic, luând în considerare severitatea afecțiunii, particularitățile individuale și riscul hemoragic (60, 61).

• Pentru calcularea riscului tromboembolic pot fi folosite scorurile consacrate pentru pacienții internați cu alte afecțiuni medicale. Dintre acestea, se recomandă utilizarea de rutină a scorului PADUA (tabelul 3) pentru toți pacienții spitalizați, 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 fibrinogenului, valori în creştere ale D-dimerilor (pornind de la valori de peste trei ori mai decât limita superioară a normalului) — prezenţa acestora încadrând pacienţii în clasa de risc mare (62, 63, 67).

• Au indicaţie de anticoagulare curativă pacienţii cu risc tromboembolic mare şi 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 secţiile de boli infecţioase sau alte secţii medicale 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 (63).

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

• Pacienţii cu anticoagulare orală cronică necesită evaluarea interacţiunilor medicamentoase, în prezenţa acestora fiind recomandată trecerea la anticoagulant injectabil (HNF sau HGMM) în doza terapeutică (64). 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 (65); 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	1

Recomandări specifice

• Teste de coagulare la internare:

— D-dimeri, timpul de protrombină, numărul de trombocite: aceşti parametri sunt folosiţi pentru stratificarea pe grupe de risc a pacienţilor cu COVID-19. În general, la prezentare o creştere de 3—4 ori a D-dimerilor faţă de valoarea normală reprezintă un prognostic negativ, conform ghidului ISTH (67);

— alte teste de coagulare necesare: APTT, fibrinogen, INR, timpul de trombină, PDF.

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 (68).

• 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.

Tabelul 4 — Diagnosticul CID, conform ISTH

Parametrii de monitorizat	Scor
Nr. trombocite	
> 100 x 10^9/L	0
50—100 x 10^9/L	1
< 50 x 10^9/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	0
≤ 1,0 g/L	1
Timp de protrombină prelungit cu:	
< 3 secunde	0
3—6 secunde	1
> 6 secunde	2
Diagnostic cert de CID	Minimum 5 puncte

Evoluţia spre CID reprezintă un factor de prognostic negativ. Conform studiului lui Tang W. 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 (69). 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.

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

• 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 sunt contraindicaţii 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 (53).

*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.

Doza echivalentă de administrare subcutanată a HGMM pentru tromboprofilaxia pacienților cu risc mic sau intermediar, la decizia medicului curant (60):

— enoxaparin, pentru pacienții cu clearance creatinine (ClCr) >30 mL/min, o singură doză de 40 mg/zi; pentru ClCr între 15 și 30 mL/min, o singură doză de 30 mg/zi;

— dalteparin, o doză de 5.000 unități/zi;

— nadroparin, pentru pacienții cu G ≤ 70 kg, o singură doză de 3.800—4.000 unități anti factor Xa/zi; pentru pacienții cu G >70 kg, o singură doză de 5.700 unități/zi;

— tinzaparin, o singură doză de 4.500 unități anti- Xa/zl.

Se recomandă adaptarea dozelor de HGMM în funcție de anumite situații clinice particulare (boli asociate precum boala renală, obezitatea). La pacienții cu obezitate importantă sau în alte circumstanțe clinice și biologice particulare (la decizia medicului curant) doza de HGMM poate fi crescută — enoxaparină 40 mg subcutanat de două ori pe zi (70, 71).

Pentru pacienții cu ClCr sub 15 mL/min. sau în program de dializă — se recomandă HNF.

Dacă sub terapia anticoagulantă în doze profilactice pacientul prezintă agravarea tabloului biologic (creștere semnificativă a nivelului de D-dimeri, tendință la trombocitopenie) se ridică suspiciunea de TVP, EP sau CID. În această situație, decizia de anticoagulare la doze terapeutice sau schimbarea pe heparină nefracționată în doze terapeutice se va lua în discuție, în consult cu colegii din ATI, hematologie și cardiologie.

La pacienții cu istoric de trombocitopenie indusă de heparină se recomandă fondaparina, 2,5 mg o dată pe zi subcutanat.

La pacienții cu contraindicație de anticoagulare se recomandă tromboprofilaxie mecanică.

Nu se recomandă folosirea anticoagulantelor orale (în special DOAC — anticoagulante directe) din cauza unor posibile interacțiuni cu alte medicamente administrate pacientului cu COVID-19, prezența acestora în tratamentul curent al pacienților cu COVID-19 necesitând trecerea la anticoagulare parenterală în doză curativă HGMM sau HNF (64).

• Anticoagularea profilactică la pacienții externați

Se recomandă continuarea anticoagulării profilactice la toți pacienții cu COVID-19 și risc crescut de TEV: pacienți care au avut forme critice de boală, 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 zile. În toate cazurile se va lua în discuție riscul hemoragic (66, 70, 71).

La pacienții care au fost diagnosticați cu un episod tromboembolic de-a lungul spitalizării se recomandă minimum 3 luni de tratament anticoagulant în doză curativă (72).

• Managementul CID/EP/TVP

Tratamentul acestor complicații se va face în colaborare cu specialiștii de cardiologie și terapie intensivă.

O particularitate interesantă a CID-ului care complică evoluția pacienților cu COVID-19 este că sângerările apar rar, deși tulburările de coagulare sunt severe. Pentru a evita complicațiile trombotice (care sunt mult mai frecvente), se recomandă ca terapia de substituție (ME, PPC, preparate trombocitare) să fie bine individualizată. Această terapie de substituție nu trebuie administrată numai pe baza analizelor de coagulare, ci numai la pacienții cu sângerare activă, risc crescut de sângerare sau cel care urmează să facă proceduri cu risc de sângerare (21, 23).

Rolul acidului tranexamic nu este cunoscut și nu se recomandă utilizarea lui.

Trebuie să avem în vedere că nu au fost publicate rezultate ale studiilor randomizate aflate în desfășurare care să ofere informații cu grad înalt de recomandare și că, de asemenea, cunoștințele noastre și managementul în COVID-19 sunt într-o evoluție rapidă.

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

Administrarea de antibiotice și alte antiinfecțioase la pacienții cu COVID-19 are ca obiective:

— tratarea infecțiilor inițiale asociate COVID-19 (de exemplu, pneumonii bacteriene);

— tratarea infecțiilor asociate asistenței medicale, mai frecvent respiratorii (pneumonii asociate asistenței medicale), dar și cu alte localizări: de părți moi, infecții sistemice și șoc septic, a infecțiilor cu *Clostridium difficile*;

— o situație aparte o reprezintă 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, de regulă respiratorii, procalcitonină serică crescută de la început sau în creștere, leucocitoză cu neutrofilie, aspect radiologic de opacități pulmonare alveolare, D-dimeri < 1 µg/ml (73). Riscul de infecții bacteriene concomitente pare să fie semnificativ mai mic decât la pacienții cu gripă. În cazul unor astfel de manifestări sunt utile un screening bacteriologic prin testarea prezenței în urină 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 (74). Fluorochinolona și macrolidele (inclusiv azitromicina) trebuie evitate la pacienții cu tulburări de ritm sau de conducere din cauza riscului de a declanșa asemenea manifestări prin alungirea intervalului QT. Nu se poate susține includerea acestui antibiotic în tratamentul standard al COVID-19 și/sau al coinfecțiilor bacteriene în condițiile rezistenței frecvente a pneumococilor și probabil și a *Mycoplasma pneumoniae* la macrolide în România (75).

Apariția pneumoniei asociată ventilației mecanice a fost rară la pacienții cu COVID-19, chiar dacă durata medie de ventilație a fost de aproximativ trei săptămâni; într-o analiză a 150 de cazuri îngrijite la Wuhan, suprainfecția bacteriană a fost consemnată la 1% dintre cei care au supraviețuit și la 16% dintre cei care au decedat. În cazul apariției unei pneumonii asociate ventilației mecanice se va utiliza o schemă de tratament adaptată circulației microbiene din respectivul serviciu de terapie intensivă (76).

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 cu prudență și selectiv. 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 fi trebuit să aibă o consecință neintenționată favorabilă, și anume limitarea presiunii de selecție de bacterii rezistente la antibiotice și restrângerea circulației acestor microorganisme.

5. Suportul funcțiilor vitale

Îngrijirea pacienților cu forme severe și critice de COVID-19 se va face de către medici de terapie intensivă. Deși în cele câteva luni care au trecut de la debutul pandemiei au fost

descrise 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 funcției respiratorii la pacientul cu COVID-19. Scăderea saturației de O_2 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 sunt decise de medicul de terapie intensivă. Obiectivul este de a evita agravarea hipoxiei tisulare fără a recurge pe cât posibil la intervenții mai invazive precum ventilația mecanică cu IOT sau oxigenarea extracorporeală. Dintre metodele posibile de intervenție este de avut în vedere că ventilația noninvazivă este o procedură care comportă un risc ridicat de aerosolizare de SARS-CoV-2, mai ales în varianta de ventilație pe mască.

6. **Alte măsuri terapeutice** care pot fi utile în majoritatea cazurilor sunt:

— 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 nebulizări cu beta-mimetice;

— profilaxia escarelor la pacientul imobilizat/sever;

— profilaxia ulcerului de stres prin antisecretorii 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.

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 menținute în schemele de tratament; o recomandare identică a fost emisă în SUA în 17 martie 2020 de către Asociația Americană de Cardiologie (77, 78).

• A existat o reticență privind utilizarea AINS în tratamentul COVID-19, legată de inhibarea efectului benefic al inflamației, susținută de date clinice restrânse (79); 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.

• Există de asemenea date contradictorii privind utilizarea preferențială a blocantelor H2 sau a inhibitorilor de pompă de protoni în profilaxia ulcerului de stress (80, 81).

• Sunt considerate inutile sau chiar nocive: imunoglobuline de administrare intravenoasă, refacerea volemiei cu soluții coloidale (discutabil pentru albumină) (77).

Tabelul 3 — Tratament propus în funcție de severitatea cazului de COVID-19 la pacienții spitalizați

Forma de boală (severitate)	Tratament recomandat	Durata recomandată
Asimptomatic	NU	—
Ușoară — pacient internat	Un antiviral disponibil Profilaxie anticoagulantă recomandată în cazul în care nu au tratament anticoagulant deja în curs pentru alte indicații	Depinde de evoluția pacientului.
Medie Pneumonie fără criterii de severitate	Antivirale de administrat cât mai precoce Anticoagulante — profilaxie sau terapie (vezi text) Dexametazonă (sau metilprednisolon) 10 zile	Depinde de evoluția pacientului.
Severă[a]/critică[b]	Antivirale (rol clinic discutabil dincolo de 12—14 zile de la debutul simptomelor; se menține indicație epidemiologică) + anticoagulant — profilaxie sau terapie + dexametazonă (corticoid), 10 zile sau în funcție de evoluție + imunomodulare în cazuri selectate În indicații selective: plasmă de convalescent, antibiotice	Depinde de evoluția pacientului.

Durata de tratament antiviral este una orientativă, ea se poate prelungi sau scurta în raport cu evoluția pacientului, fără a se reduce sub 5 zile (cu condiția să nu apară efecte adverse severe). Monitorizarea pacientului se face clinic și biologic — biochimie zilnic la pacientul cu forme medii-severe-critice; repetarea imagisticii și a testelor biologice se face obligatoriu în regim de urgență în caz de agravare clinică.

Pentru pacientul îngrijit la domiciliu:

— asimptomatic: nu necesită tratament, chiar dacă are factori de risc asociați în general cu o evoluție mai severă a COVID-19;

— forme ușoare: vezi mai sus;

— simptomaticele sunt permise (dacă nu există alergii sau contraindicații la unul sau altul dintre ele);

— nu este cazul pentru administrare de dexametazonă sau antibiotice (de exemplu, azitromicina) pentru a trata formele ușoare de COVID-19;

— antiviralele descrise sunt utilizate off-label, așa încât se recomandă să nu fie prescrise la domiciliu, fără monitorizare clinică și biologică.

Pacientul monitorizat la domiciliu trebuie trimis rapid la evaluare 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;

— $SpO_2 \leq 94\%$, dacă pacientul nu avea probleme respiratorii cronice.

[a] Sever = minim unul dintre: frecvența respiratorie ≥ 30/min. (≥ 40/min. la preșcolar); $SaO_2 \leq 93\%$; $PaO_2/FIO_2 < 300$; infiltrate pulmonare care cresc cu mai mult de 50% în 24—48 de ore.

[b] Critic = minim unul dintre: detresă respiratorie acută; sepsis; alterarea conștienței; MSOF.

Acest protocol se bazează pe următoarele referințe*):

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 in healthcare settings, 6 October 2020. Stockholm: ECDC; 2020
3) Interim clinical guidance for adults with suspected or confirmed with COVID-19 in Belgium, 16 october 2020; Version 14. https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf
4) CDC. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19) Acces la https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html
5) Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Treatment Guidelines. Acces la https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/
6) 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 26 octombrie 2020)
7) 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
8) 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
9) Wang M, Cao R, Zhang L et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020; 30: 269-271. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0. Epub 2020 Feb 4
10) Wang Y, Zhang D, Guanghua D et al. Remdesivir in 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
11) https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19
12) Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med 2020 May 27. doi: 10.1056/NEJMoa2015301
13) 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
14) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_ro.pdf (accesat la 18.07.2020)
15) Deng L, Li C, Zeng Q. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study. Journal of Infection, https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.002
16) Cai Q, Yang M, Liu D et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. Engineering https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007
17) 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
18) Yao X, Ye F, Zhang M et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) *Clinical Infectious Diseases*, 2020 Mar 9. pii: ciaa237
19) Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020; 105949. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
20) https://www.fda.gov/media/136537/download (accesat la 12.04.2020)
21) Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ*. 2020;369:m1849. Published 2020 May 14. doi:10.1136/bmj.m1849

*) Referințele sunt reproduse în facsimil.

22) Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3(4):e208857. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8857
23) Magagnoli J, Narendran S, Pereira F et al. Outcomes of Hydroxychloroquine Usage in US Veterans Hospitalized with COVID19, Med (2020), https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.06.001
24) Arshada S, Kilgoreb P, Chaudhry ZS. Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19. Int J Infec Dis, 2020, 97: 396-403
25) 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
26) Chorin E, Dai M, Shulman E, et al. The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. medRxiv 2020
27) Choy KT, Wong AYL, Kaewpreedee P et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. Antiviral Res. 2020 Jun; 178: 104786.
28) Cao B, Wang Y, Wen D et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 N Engl J Med. 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMoa2001282
29) Li Y, Xie Z, Lin W, et al. An exploratory randomized, controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI). *medRxiv* 2020 doi: 10.1101/2020.03.19.20038984
30) https://www.ini.com/lack-of-evidence-to-support-darunavir-based-hiv-treatments-for-coronavirus
31) Wu C, Chen X, Cai Y et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. 2020
32) The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. NEJM. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
33) Mehta P, McAuley DF, Brown M et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. The Lancet, online March 13, 2020. https://doi.org/10.1016/ S0140-6736(20)30628-0
34) Xu X, M Han, Li T et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with tocilizumab. In press.
35) Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19, Clinical Infectious Diseases, ciaa954, https://doi.org/10.1093/cid/ciaa954
36) Rojas-Marte G, Khalid M, Mukhtar O et al. Outcomes in patients with severe COVID-19 disease treated with tocilizumab: a case–controlled study, QJM: An International Journal of Medicine, hcaa206, https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa206
37) Rossi B, Nguyen LS, Zimmermann P et al. Effect of Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe COVID-19 Pneumonia: A Case-Control Cohort Study. Pharmaceuticals (Basel). 2020;13: 317. doi: 10.3390/ph13100317
38) 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
39) F Hoffman-La Roche Ltd. Roche's phase III EMPACTA study showed Actemra/RoActemra reduced the likelihood of needing mechanical ventilation in hospitalised patients with COVID-19 associated pneumonia. Published September 18, 2020. https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-09-18.htm
40) Navarro-Millán I, Sattui SE, Lakhanpal A et al. Use of Anakinra to Prevent Mechanical Ventilation in Severe COVID-19: A Case Series Arthritis Rheumatol. 2020;10.1002/art.41422
41) Huet T, Beaussier H, Voisin O et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. Lancet Rheumatol 2020; 2: e393–400
42) 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
43) 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**
44) Joyner M, Wright RS, Fairweather D et al. Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5,000 patients. J Clin Invest. 2020. https://doi.org/10.1172/JCI140200
45) Du Z, Zhu F, Guo F, Yang B, Wang T. Detection of antibodies against SARS-CoV-2 in patients with COVID-19 J Med Virol. 2020 Apr 3. doi: 10.1002/jmv.25820
46) Long, Q., Tang, X., Shi, Q. et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. Nat Med (2020)

47) https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6Smeeth L, Cook C, Thomas S et al. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. Lancet 2006; 367: 1075– 9
48) Schmidt M, Horvath-Puho E, Thomsen RW et al. Acute infections and venous thromboembolism. J Intern Med 2012; 271: 608– 18
49) Rogers MA, Levine DA, Blumberg N et al. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. Circulation 2012; 125: 2092– 9.
50) Cui S. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. J. Thromb. Haemost. 2020; 18: 1421–4
51) Hadid T, Kafri Z, Al-Katib A. Coagulation and anticoagulation in COVID-19. Blood Rev. 2020: 100761. doi: 10.1016/j.blre.2020.100761
52) Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et. Al. Hypercoagulability of COVID-19 Patients in Intensive Care Unit. A Report of Thromboelastography Findings and Other Parameters of Hemostasis J Thromb Haemost. 2020;10.1111/jth.14850
53) Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. J Thromb Thrombolysis. 2020; 50: 54-67. doi: 10.1007/s11239-020-02134-3
54) Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. J Thromb Haemost 2020; 18: 1743-6
55) Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy . Thromb Res 2020; 191: 9-14
56) Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res. 2020; S0049-3848(20)30120-1
57) Piazza G, Campia U, Hurwitz S, et al. Registry of arterial and venous thromboembolic complications in patients with COVID-19. J Am Coll Cardiol 2020; 76: 2060-72
58) Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. J Thromb Thrombolysis. 2020; 50: 54-67. doi: 10.1007/s11239-020-02134-3
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) Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E et al. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. Br J Haematol. 2020; 189: 846-7. doi: 10.1111/bjh.16727
61) Kang Y, Chen T, Mui D et al. Cardiovascular manifestations and treatment considerations in COVID-19. Heart. 2020; 106: 1132-41. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317056
62) 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
63) Atallah B, Mallah SI, AlMahmeed W. Anticoagulation in COVID-19. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2020; 6: 260-1. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa036
64) Testa S, Prandoni P, Paoletti O et al. Direct oral anticoagulant plasma levels' striking increase in 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
65) 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
66) https://www.hematology.org/covid-19
67) Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. published: 25 March 25, 2020 10.1111/jth.14810
68) Song JC, Wang G, Zhang W et al.Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19. Military Medical Research (2020) 7:19 https://doi.org/10.1186/s40779-020-00247-7
69) Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia, J Thromb Haemost. 2020; 18: 844-847. doi: 10.1111/jth.14768
70) 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
71) Goldhaber S.Z., Leizorovicz A., Kakkar A.J., et al.ADOPT Trial Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. N Engl J Med 2011; 365: 2167-77
72) 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

73) 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
74) Conforti C, Giuffrida R, Zalaudek I, Di Meo N. Doxycycline, a widely used antibiotic in dermatology with a possible anti-inflammatory action against IL-6 in COVID-19 outbreak. Dermatologic Therapy, https://doi.org/10.1111/dth.13437
75) European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. Stockholm: ECDC; 2019
76) 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/
77) https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang
78) 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 in 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/
79) Expertise pharmacovigilance AINS et COVID-19, Mai 2020
80) Kow CS, Hasan SS. Use of proton pump inhibitors and risk of adverse clinical outcomes from COVID-19: a meta-analysis. J Intern Med. 2020. doi: 10.1111/joim.13183
81) Ray A, Sharma S, Sadasivam B. The Potential Therapeutic Role of Proton Pump Inhibitors in COVID-19: Hypotheses Based on Existing Evidences. Drug Res (Stuttg). 2020; 70: 484-8

autentic
monitor

0023567204122020

EDITOR: PARLAMENTUL ROMÂNIEI — CAMERA DEPUTAȚILOR

„Monitorul Oficial" R.A., Str. Parcului nr. 65, sectorul 1, București; C.I.F. RO427282,
IBAN: RO55RNCB0082006711100001 Banca Comercială Română — S.A. — Sucursala „Unirea" București
și IBAN: RO12TREZ7005069XXX000531 Direcția de Trezorerie și Contabilitate Publică a Municipiului București
(alocat numai persoanelor juridice bugetare)
Tel. 021.318.51.29/150, fax 021.318.51.15, e-mail: marketing@ramo.ro, internet: www.monitoruloficial.ro
Adresa pentru publicitate: Centrul pentru relații cu publicul, București, șos. Panduri nr. 1,
bloc P33, parter, sectorul 5, tel. 021.401.00.73, fax 021.401.00.71 și 021.401.00.72
Tiparul: „Monitorul Oficial" R.A.

MONITORUL OFICIAL

5 948493 253259

Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 1167/3.XII.2020 conține 16 pagini. Prețul: 3,20 lei ISSN 1453—4495