

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

ORDIN

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

- [ANEXĂ](#)

Văzând Referatul de aprobare al Direcției generale de asistență medicală și sănătate publică din cadrul Ministerului Sănătății nr. VSC 3.987 din 23.03.2020,

având în vedere prevederile art. 16 alin. (1) lit. g) din [Legea nr. 95/2006](#) privind reforma în domeniul sănătății, republicată, cu modificările și completările ulterioare,

ținând cont de prevederile [Decretului nr. 195/2020](#) privind instituirea stării de urgență pe teritoriul României,

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

ministrul sănătății emite următorul ordin:

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

[NOTĂ UTG: Se suspendă temporar distribuția, pe o perioadă de 6 luni de la data intrării în vigoare a Ordinului M.S. nr. 672/2020, a medicamentelor cuprinse în Protocolul de tratament al infecției cu virusul SARS - Cov - 2, aprobat prin prezentul ordin, precum și a medicamentelor cu risc crescut de discontinuitate destinate patologiilor cronice în contextul pandemiei cu virusul SARS - Cov - 2, prevăzute în anexa la Ordinul M.S. nr. 672/2020. \(Conform art. 2 alin. \(1\) din Ordinul M.S. nr. 672/2020, în vigoare de la 23 aprilie 2020\)](#)

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

Art. 3. - [Anexa](#) face parte integrantă din prezentul ordin.

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

p. Ministrul sănătății,
Horațiu Moldovan,
secretar de stat

București, 23 martie 2020.

Nr. 487.

[{*}]

[ANEXĂ](#)

(anexă înlocuită prin art. 1 din [Ordinul M.S. nr. 260/2022](#), în vigoare de la 4 februarie 2022)

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

Având în vedere acumularea de noi date clinice, precum și monitorizarea și îngrijirea în ambulatoriu a tot mai mulți pacienți, Comisia de boli infecțioase a Ministerului Sănătății propune un protocol de tratament revizuit pentru pacienții adulți.

Acest protocol de tratament al infecției cu virusul SARS - CoV - 2 abordează cazul general al pacienților cu COVID - 19, fără a detalia situații particulare. Pentru realizarea acestuia au fost analizate prevederile documentelor emise de Organizația Mondială a Sănătății și de Centrul European de Prevenire și Control al Bolilor, ale unor ghiduri terapeutice și alte materiale publicate de la realizarea versiunii anterioare.

În această ediție, sunt actualizate recomandările în ceea ce privește protocolul de tratament în infecția cu SARS - CoV - 2, respectiv reducerea duratei de tratament ambulator cu medicamentul favipiravir, precum și stabilirea duratei tratamentului cu medicamentul remdesivir, conform ultimelor date științifice disponibile.

De asemenea, se regăsesc recomandările privind tratamentul curativ cu anticorpi monoclonali în contextul circulației dominante a variantei omicron.

A. Recomandări pe scurt

1. Persoana cu infecție asimptomatică cu SARS - CoV - 2 nu necesită un tratament medicamentos.
2. Îngrijirea pacienților cu forme ușoare de boală, în cazul pacienților fără factori de risc pentru evoluție severă, recurge la medicație simptomatică; simptomaticele pot fi utile și pentru pacienți cu forme mai severe de boală.
3. Antiviralele au o eficiență cu atât mai mare cu cât sunt administrate mai devreme în cursul bolii, de preferat începând din primele zile de evoluție; raportul beneficiu/risc este cu atât mai mare, cu cât pacientul are un risc mai mare de evoluție severă. De aceea antiviralele se administrează în primul rând pacienților cu forme nonsevere de boală care au factori de risc pentru evoluția severă.
4. Dintre antivirale, remdesivir se recomandă în formele medii de boală la pacienți cu factori de risc pentru evoluție severă și în formele severe, pe criterii de disponibilitate, eficiență și riscuri. Antiviralele cu administrare orală pot fi folosite în formele ușoare și medii de boală, la pacienții evaluați clinic, imagistic și biologic. Anticorpii monoclonali neutralizanți sunt recomandați în formele ușoare și medii de boală, cât mai repede după debutul bolii; efectul benefic este mai ridicat în cazul administrării la pacienții cu factori de risc pentru evoluția severă a COVID - 19.
5. Monitorizarea pacientului este extrem de importantă pentru a surprinde o evoluție a bolii din faza inițială, de multiplicare virală, către faza inflamatorie, ceea ce impune modificarea atitudinii terapeutice.
6. Tratamentul antiinflamator cu corticoizi (de preferat dexametazonă) este indicat la pacienții cu inflamație sistemică, care necesită administrare de oxigen.
7. Imunomodulatele sunt rezervate doar cazurilor cu inflamație excesivă și deteriorare clinică rapid progresivă, necontrolată de corticoizi în doză antiinflamatorie, iar alegerea lor va depinde de eficiență, de efectele adverse posibile și de disponibilitatea lor la un moment dat.
8. Plasma de convalescent cu concentrații mari de anticorpi specifici este înlocuită în indicațiile sale de anticorpii monoclonali neutralizanți, având același mecanism de acțiune, o eficiență greu predictibilă și un risc mai ridicat de reacții adverse - accidente posttransfuzionale.
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. 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.
11. 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.
12. Antibioticele nu se utilizează în tratamentul COVID - 19. Ele ar trebui prescrise foarte rar de la începutul tratamentului, deoarece coinfecțiile bacteriene simultane infecției cu SARS - CoV - 2 sunt foarte rare; se administrează antibiotic doar dacă este demonstrată o infecție bacteriană concomitentă.

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

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

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

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

17. Pentru pacienții monitorizați la domiciliu se aplică recomandările de mai sus: infecții asimptomatici nu primesc tratament, pacienții cu forme ușoare de boală primesc simptomate și medicație cu efect antiviral, mai ales dacă au factori de risc pentru evoluție severă, 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).

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

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 nedorite asupra evoluției pacientului, care poate dezvolta efecte colaterale ale administrării de antibiotice și poate avea o evoluție prelungită a bolii.

Recomandări particulare legate de cazurile pediatrice

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

2P. Există date limitate privind patogeneza, tabloul clinic și terapia bolii COVID - 19 la copii. În absența unor date adecvate privind tratamentul copiilor cu COVID - 19 acut, recomandările se bazează pe rezultatele și datele de siguranță pentru pacienții adulți și riscul de progresie a bolii la copil.

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

- forma ușoară: simptome generale și/sau de tract respirator superior, fără manifestări evocatorii de pneumonie, fără afectare pulmonară;
- forma medie: pacienți cu pneumonie confirmată imagistic, dar fără hipoxemie (dacă nu există afectare respiratorie anterioară bolii actuale);
- forma severă: detresă respiratorie cu SaO₂ sub 94% în aerul atmosferic și anomalii imagistice de afectare pulmonară;
- forma critică: pacienți care prezintă insuficiență respiratorie severă cu necesar de suport ventilator, șoc septic și/sau disfuncție multiplă de organe.

4P. Conform datelor actuale din literatură copiii care prezintă în antecedente afecțiuni cronice (patologie neurologică, sindroame genetice - inclusiv trisomia 21, obezitate, boli cardiopulmonare cronice), imunocompromiși, precum și adolescenții mai mari (vârsta peste 16 ani) pot fi considerați cu risc crescut de boală severă.

5P. Terapie specifică

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

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

cu **Clostridioides difficile**.

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

d) Remdesivir este recomandat pentru:

- copii cu vârsta \geq 12 ani, spitalizați, care au factori de risc pentru boli severe și necesită oxigenoterapie;
- copii cu vârsta \geq 16 ani, spitalizați, care necesită oxigenoterapie, indiferent de prezența factorilor de risc pentru boala severă.

Remdesivirul poate fi luat în considerare pentru copiii cu COVID - 19 spitalizați, indiferent de vârstă, dar cu greutate peste 3,5 kg, în situațiile în care necesită oxigenoterapie și la recomandarea medicului specialist de boli infecțioase.

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

f) Nu există dovezi suficiente pentru sau împotriva utilizării produselor de anticorpi monoclonali anti - SARS - CoV - 2 pentru copiii cu COVID - 19 care nu sunt spitalizați, dar care au factori de risc pentru boli severe. Pe baza studiilor la adulți, bamlanivimab plus etesevimab sau casirivimab plus imdevimab pot fi luați în considerare de la caz la caz pentru copiii cu vârstă peste 12 ani și care prezintă risc crescut pentru forma severă de boală. FDA a acordat autorizare provizorie de urgență asocierilor bamlanivimab/etesevimab și casirivimab/imdevimab pentru utilizare la pacienți adulți și la copiii peste 12 ani, iar EMA a emis opinii către statele membre ale UE privind utilizarea acestor produse. Se recomandă consultarea unui specialist în boli infecțioase în astfel de cazuri.

g) Nu se recomandă utilizarea plasmei convalescente la pacienții pediatrici cu COVID - 19 care sunt ventilați mecanic.

h) Nu există dovezi suficiente pentru sau împotriva utilizării baricitinibului în asociere cu remdesivir pentru tratamentul COVID - 19 la copiii spitalizați la care corticosteroizii nu pot fi utilizați.

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

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

Strategie terapeutică în funcție de forma de boală pentru cazurile pediatrice

1. Forma ușoară:

- simptomatice;
- antiinflamator nesteroidian.

2. Forma medie (fără oxigenoterapie):

- simptomatice;
- antiinflamator nesteroidian sau corticoterapie (la latitudinea medicului curant);
- antibioticoterapie (doar când există dovezi de asociere a unei infecții bacteriene), folosindu-se

antibioticele indicate în pneumonia comunitară (în conformitate cu recomandările specifice pentru vârsta pacientului).

3. Forma severă (cu necesar de oxigenoterapie):

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

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

- simptomatice;
- antibioticoterapie adaptată;
- corticoterapie iv (dexametazonă, metil - prednisolon);
- anticoagulant în doza curativă (enoxaparină);
- antiviral (remdesivir) - cu eventuala recomandare a medicului specialist de boli infecțioase;
- imunomodulator (tocilizumab) - cu eventuala recomandare a medicului specialist de boli infecțioase;
- tratamentul șocului și al disfuncțiilor de organ.

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

Prezentul protocol terapeutic include principii grupate în următoarele capitole:

B.1. Medicație cu acțiune antivirală

B.2. Medicație antiinflamatorie și imunomodulatoare

B.3. Managementul coagulopatiei

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

B.5. Suportul funcțiilor vitale

B.6. Simptomatice și alte măsuri terapeutice

B.7. Intervenții terapeutice controversate

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

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

De aceea, medicația antivirală ar trebui administrată cât mai precoce după stabilirea diagnosticului (de dorit, de la începutul perioadei simptomatice), în special pacienților cu factori de risc pentru evoluție nefavorabilă, urmărindu-se limitarea riscului de agravare a bolii și reducerea duratei de evoluție a bolii, ceea ce ar putea diminua numărul celor care necesită internare.

Persoanele cu infecție asimptomatică cu SARS - CoV - 2 nu primesc tratament deoarece nu s-a demonstrat că ar reduce durata excreției virusului și nici că ar preveni evoluția către forme severe de boală.

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

B.1.a. Remdesivir

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

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

În prezent, remdesivir are o înregistrare provizorie pentru COVID - 19 în Europa. Dozele recomandate sunt de 200 mg în prima zi și 100 mg în zilele următoare, în perfuzie endovenoasă, după diluare în ser fiziologic; durata administrării trebuie să fie de minimum 30 de minute. Nu se administrează în caz de afectare renală sau hepatică semnificativă (a se vedea RCP). Durata de administrare este de 5 zile și se poate prelungi la 10 zile pentru pacienți intubați, cu ECMO. Evoluția clinică sau negativarea testelor PCR SARS - CoV - 2 poate dicta modificarea duratei de tratament.

Tratamentul cu remdesivir în cazul pacienților fără necesar suplimentar de oxigen, dar cu risc de evoluție către forme severe de boală va fi de 3 zile (200 mg în prima zi, urmată de administrarea a câte 100 mg în zilele 2 și 3), în cazul în care tratamentul este inițiat în primele 7 zile de la debutul simptomatologiei.

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

Anticorpii monoclonali neutralizanți au specificitate pentru proteina S a SARS - CoV - 2; asemenea altor medicații antivirale, eficiența depinde de administrarea cât mai precoce după debutul bolii, în faza de replicare virală, când nu a început producerea de anticorpi specifici de către pacient. Întrucât în cazul pacienților care evoluează spontan favorabil asumarea riscurilor/costurilor legate de utilizarea lor nu se justifică, este necesar să fie identificați pacienții cu risc important de evoluție severă, aceștia fiind cei care ar avea un beneficiu maxim din administrarea acestui tratament.

Se consideră în prezent că indicația de utilizare este pentru pacienții cu forme ușoare sau medii care au factori de risc semnificativi pentru evoluția severă a COVID - 19, de preferat în primele 3 - 4 zile de la debutul simptomelor. FDA a acordat autorizare provizorie de urgență asocierilor bamlanivimab/ etesevimab și casirivimab/imdevimab pentru utilizare la pacienți adulți și la copiii peste 12 ani, iar EMA a emis opinii către statele membre ale UE privind utilizarea a patru produse: bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab, regdanvimab și sotrovimab. Eficiența unui anumit produs poate fi influențată de varianta virusului care generează infecția pacientului; nu se justifică utilizarea de produse inactivate împotriva variantei/ variantelor virale dominante în circulație la un moment dat, așa cum este bamlanivimab față de varianta delta sau bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab, regdanvimab în situația unei circulații dominante a variantei omicron.

Criteriile de includere pentru tratamentul cu anticorpi monoclonali neutralizanți sunt:

1. semnarea consimțământului informat;
2. durata simptomatologiei de cel mult șapte zile;
3. nu necesită tratament cu oxigen;
4. prezența cel puțin a unui factor de risc pentru evoluție severă a COVID - 19.

Factorii de risc considerați relevanți includ:

- obezitate, cu indice de masă corporală peste 30;

- diabet zaharat tip 1 și tip 2;
- boli cardiovasculare cronice, inclusiv hipertensiunea arterială;
- boli respiratorii cronice, inclusiv astmul bronșic;
- insuficiență renală cronică, inclusiv pacienții cu dializă cronică;
- hepatopatii cronice;
- imunodepresii semnificative, inclusiv boli neoplazice, transplant de organ sau de celule stern, talasemie, anemie falcipară, terapie imunosupresoare sau SIDA;
- vârsta peste 65 de ani.

În aceste condiții, excluderea de la administrare de anticorpi monoclonali neutralizanți se face în cazul în care este îndeplinit oricare dintre criteriile:

1. durata simptomatologiei peste 7 zile;
2. forme severe de boală, care necesită terapie cu oxigen;
3. utilizarea anterioară a plasmei de convalescent.

Administrarea se face în perfuzie endovenoasă unică, de minimum 60 de minute, după diluția în ser fiziologic a câte 600 mg de casirivimab și 600 mg de imdevimab, 700 mg de bamlanivimab și 1.400 mg de etesevimab, 500 mg de sotrovimab sau 40 mg/kg de regdanvimab.

Efectele adverse descrise inițial și incluse în autorizația de utilizare sunt reacțiile anafilactice posibile și reacțiile legate de infuzie (febră, frisoane, greață, cefalee, bronhospasm, hipotensiune, angioedem, exantem, prurit, mialgii, vertij). Administrarea nu este recomandată la pacienții cu forme severe de COVID - 19. Varianta delta a virusului SARS - CoV - 2 are rezistență intrinsecă la bamlanivimab, așa încât acesta este inefficient asupra acestei variante dacă nu se asociază cu etesevimab; balanivimab nu trebuie folosit în monoterapie în condițiile în care varianta circulantă dominantă este delta.

Apariția cazurilor determinate de varianta omicron limitează utilitatea produselor existente; datele preliminare arată reducerea drastică a capacității de neutralizare a acestor anticorpi față de varianta omicron. Datele existente arată că dintre produsele avizate de EMA doar sotrovimab are un efect notabil împotriva variantei omicron a virusului, astfel încât să poată fi folosit în tratamentul pacienților infectați cu această variantă. Bamlanivimab/Etesevimab, casirivimab/imdevimab și regdanvimab sunt virtual inactive in vitro împotriva variantei omicron, așa încât utilizarea lor nu se justifică la pacienți în cadrul unui val de îmbolnăviri determinate de această variantă. În cazurile în care se demonstrează prin tehnici de diagnostic molecular implicarea unei variante virale, alta decât omicron, susceptibilă la unul din aceste produse, se poate administra produsul activ.

Anticorpii monoclonali neutralizanți au eficiență superioară plasmei de convalescent în blocarea replicării virale, pentru că se poate cuantifica doza de anticorpi administrată și nu comportă unele dintre riscurile legate de administrarea plasmei.

B.1.c. Plasma de convalescent

Odată cu introducerea în utilizarea clinică a anticorpilor monoclonali neutralizanți, indicațiile plasmei de convalescent s-au restrâns întrucât la aceleași potențiale beneficii riscurile sunt mai mari. Momentul optim al recoltării plasmei este incert, având în vedere datele limitate privind dinamica anticorpilor.

Pentru a putea avea efect favorabil antiviral, plasma de convalescent ar trebui folosită la pacienții cu forme ușoare și cu risc de evoluție severă a COVID - 19; o altă posibilă utilizare este la pacienții cu forme severe de boală, cu imunitatea umorală deprimată, la care se constată persistența prezenței virusului mai mult de 30 de zile.

Analiza datelor acumulate arată că nu pot fi susținute nici eficiența și nici siguranța administrării plasmei

de convalescent COVID - 19 în scop terapeutic; există rezultate contradictorii privind eficiența, precum și informații privind decese corelabile cu administrarea de plasmă. Apariția TRALI la un pacient cu formă severă de COVID - 19 poate agrava semnificativ disfuncția respiratorie a unui pacient care are deja afectare respiratorie severă; de asemenea, s-au citat supraîncărcări volemice în urma transfuziei de plasmă la pacienți cu COVID - 19.

B.1.d. Favipiravir

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

Există date care susțin un potențial beneficiu în cazul administrării la formele ușoare - medii de boală, întrucât se pare că reduce semnificativ durata de excreție virală, durata simptomatologiei și a modificărilor radiologice, cu diferențe față de comparator/placebo la 7 și la 14 zile de administrare, fără o scădere a proporției de pacienți care ajung în terapie intensivă sau care decedează. În condițiile actuale se justifică scurtarea duratei de tratament cu favipiravir de la 10 - 14 zile la 7 zile. Această recomandare se bazează pe lipsa unor dovezi științifice cu privire la capacitatea acestui medicament de a împiedica evoluția bolii spre forme severe și ținând cont de faptul că actualmente este preponderentă varianta omicron a SARS - CoV - 2, care are o evoluție mai scurtă a excreției virale și a simptomatologiei clinice.

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, administrat oral; au fost propuse și doze mai mari în tratamentul COVID - 19 (vezi tabelul 1). Nu este indicat la copii și a fost folosit în China la pacienți din grupe de vârstă fertilă doar dacă aveau testul de sarcină negativ și întotdeauna asociat cu medicație contraceptivă pe durata tratamentului și minimum 7 zile după oprirea acestuia; bărbaților li s-a recomandat de asemenea utilizarea de metode contraceptive pentru cel puțin o săptămână după încheierea tratamentului cu favipiravir.

Favipiravir rămâne o alternativă terapeutică pentru formele ușoare sau medii de COVID - 19, în situația în care toate condițiile menționate pentru administrarea în siguranță sunt îndeplinite; beneficiul așteptat este cel de posibilă reducere a duratei simptomatologiei.

B.1.e. Molnupiravir

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

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

B.1.f. Paxlovid

Paxlovidul este o asociere a unei substanțe (PF07321332) cu ritonavir; efectul antiviral al PF07321332 se exercită prin inhibarea efectului unei proteaze specifice coronavirusurilor, iar ritonavirul inhibă metabolizarea sa, prelungind timpul de acțiune. Există date care susțin un beneficiu în cazul administrării precoce, în primele cinci zile de boală, la pacienți cu factori de risc pentru evoluție severă, reducând semnificativ riscul de agravare și de deces.

Dozele folosite au fost de 300 mg asociat cu 100 mg de ritonavir la fiecare 12 ore pentru 5 zile, administrat

oral. Doza de paxlovid se înjumătățește la pacienții cu insuficiență renală medie; la pacienții cu eFGR sub 30 ml/min. și la pacienții cu disfuncție hepatică severă produsul este complet interzis. O problemă importantă este riscul de reacții adverse determinate de medicația concomitentă, întrucât ritonavirul poate modifica dinamica metabolizării ei. Nu există date privind utilizarea la gravide, în timpul lactației, sau la copii și de aceea nu se recomandă prescrierea sa la paciente însărcinate sau din grupe de vârstă fertile.

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

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

Medicament	Doze	Durață 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	3 zile la pacienți fără necesar de oxigen suplimentar 5 zile la pacienți cu necesar de oxigen suplimentar (10 zile la pacient IOT sau cu ECMO)	Citoliză hepatică Flebite Constipație, greață Afectare renală
Anticorpi monoclonali neutralizanți	Variabil, în funcție de produs (a se vedea textul)	O administrare	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*)	7 zile	Teratogen**) Hiperuricemie (5%***) Diaree (4,8%***)
Molnupiravir	800 mg la 12 ore	5 zile	Tulburări digestive Cefalee Amețeli Posibil teratogen**)
Paxlovid	300 mg nirmatrelvir + 100 mg ritonavir la 12 ore	5 zile	Diaree, vărsături Mioartralgii, astenie fizică Eruptii, inclusiv sindrom Stevens - Johnson

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

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

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

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

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

În plan clinic aceasta este asociată cu recrudescența/ agravarea simptomatologiei, afectare pulmonară

evidentă, iar o parte dintre pacienți ajung la evoluție nefavorabilă prin răspuns inflamator excesiv, uneori fără a exista factori de risc semnificativ. În același timp, un alt subset de pacienți poate avea un deficit de imunitate care împiedică realizarea controlului infecției SARS - CoV - 2 și predispune la suprainfecții.

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

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

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

B.2.a. Corticoizi sistemici

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

1. Utilizarea de corticoizi sistemici în doză antiinflamatorie

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

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

2. Utilizarea de doze mari (imunosupresoare) de corticosteroizi

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

3. Alte indicații ale corticoterapiei sistemice

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

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

B.2.b. Imunomodulatoare

1. Tocilizumab

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

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

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

2. 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.

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

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

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

3. Baricitinib

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

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

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

4. Alte imunomodulatoare

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

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

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

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

Medicament	Doze	Durată standard	Reacții adverse posibile
Dexametazonă (alternativ metilprednisolon)	Antiinflamator: 6 - 8 mg iv/zi Imunosupresie: 16 mg/zi (24 mg/zi la persoane cu obezitate)	10 zile	Iritație mucoasă digestivă Dezechilibrare diabet
Tocilizumab	8 mg/kg perfuzie endovenoasă (maximum 800 mg per administrare)	1 - 2 administrări, de preferat la 8 - 12 ore interval între ele	Reactivări ale unor infecții: tuberculoză, hepatită cronică cu VHB, infecții herpetice Afectare hepatică până la insuficiență hepatică Perforație intestinală Hipercolesterolemie
Anakinra	Subcutan, 200 - 400 mg/zi inițial, apoi 100 mg/zi	7 - 10 zile	Afectare hepatică
În curs de evaluare cu rezultate preliminare favorabile	Baricitinib, siltuximab, sarilumab, fluvoxamină		

B.3. Managementul coagulopatiei

Abrevieri: **TEV** = trombembolism venos; **TVP** = tromboză venoasă profundă; **HGMM** = heparină cu greutate moleculară mică; **NOAC** = anticoagulante orale non - antivitamină K; **CICr** = clearance creatinină.

Teste de laborator

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

- a) La pacienții spitalizați se determină de rutină parametrii hematologici și de coagulare (inclusiv D - dimeri, timp de protrombină, fibrinogen, număr trombocite).
- b) Titrul hsTn se corelează mai probabil cu un răspuns cardiac inflamator decât eveniment coronarian, motiv pentru care interpretarea rezultatului trebuie făcută în contextul clinic.
- c) Monitorizarea ECG și repetarea biomarkerilor cardiaci (hsTn, BNP) zilnică sunt indicate la pacienți cu suspiciune de afectare miocardică, din cauza probabilității de modificări în dinamică.

Terapia cronică anticoagulantă/antiplachetară

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

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

Screening și profilaxie pentru tromboembolismul venos (TEV)

- a) Nu se recomandă terapie antitrombotică (anticoagulant/ antiplachetar) de prevenție a tromboembolismului venos sau arterial la pacienții nespitalizați, cu forme ușoare de COVID - 19 fără necesar de oxigen, în lipsa altor indicații pentru această terapie.
- b) Pacienții spitalizați pentru COVID - 19, în absența unei contraindicații majore (sângerare activă, sângerare majoră în ultimele 24 - 48 de ore, trombocitopenie severă $< 50.000/\text{cmc}$), vor primi terapie anticoagulantă profilactică cu HGMM (sau heparină nefracționată în cazul unui CI creatinină < 15 ml/min. sau a pacienților dializați). Femeile gravide au protocol separat (vezi mai departe).
- c) Această terapie va fi aplicată cât mai precoce după spitalizarea pacientului.
- d) Administrarea profilaxiei nu va fi gestionată exclusiv după nivelul D - dimer, fără evoluția clinică.
- e) Nu se va administra terapie profilactică pentru embolia arterială în afara indicațiilor standard pentru pacienți non - COVID.
- f) Pentru profilaxia TVP/TEP la pacientul cu COVID - 19 nu se recomandă anticoagularea cu dozele terapeutice.
- g) Pacienții spitalizați pentru COVID - 19 nu vor fi externați cu recomandarea de rutină de terapie anticoagulantă profilactică la domiciliu, cu excepția pacienților cu risc mare de tromboză și risc mic de sângerare, reprezentat de (tabelul B3 - 3):
 - scor IMPROVE - VTE ≥ 4 ;
 - scor IMPROVE - VTE ≥ 2 și D - dimer $> 2x$ limita superioară a normalului la internare.

În această situație se recomandă administrarea de enoxaparină 40 mg s.c. o dată/zi, dalteparină 5000 UI s.c. o dată/zi; sunt în evaluare utilizarea NOAC pentru aceste indicații; durata terapiei după externare este de maximum 40 de zile.

- h) Nu există suficiente argumente pentru screeningul de rutină al TVP, indiferent de valoarea markerilor trombotici, în absența semnelor sau simptomelor de TEV.
- i) Evaluarea posibilității de afectare tromboembolică trebuie considerată la orice pacient cu deteriorare rapidă cardiacă, pulmonară sau neurologică și în cazul unor semne acute, localizate de hipoperfuzie periferică.
- j) În cazul pacienților cu trombocitopenie heparin - indusă poate fi utilizată fondaparina.
- k) La pacienți cu contraindicații ferme de anticoagulare se vor folosi mijloace mecanice de profilaxie de compresie (ciorapi cu compresie gradată etc.).

Copiii spitalizați pentru COVID - 19

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

Doza terapeutică de anticoagulant

- a) Pacienții cu COVID - 19 care suferă o complicație tromboembolică sau au o suspiciune înaltă pentru o asemenea complicație vor fi tratați cu doza terapeutică de anticoagulant, conform protocoalelor pentru pacienții non - COVID (tabelul B3 - 2).
- b) Pacienții care au nevoie de ECMO, terapie continuă de substituție renală sau care au tromboze de cateter sau filtre extracorporeale vor fi tratați cu doza terapeutică de anticoagulant conform ghidurilor pentru pacienții non - COVID.
- c) Tratamentul trombolitic în cazul TEV va fi administrat cu indicațiile, preparatele și dozele folosite în cazul pacienților non - COVID.

Recomandări pentru gravide sau femei care alăptează

- a) Dacă există indicații prealabile pentru terapie antitrombotică, această terapie se va continua.
- b) Gravidele internate pentru forme severe de COVID - 19 vor primi anticoagulare tromboprotectivă în absența contraindicațiilor, HGMM fiind preferate heparinei nefracționate.
- c) Nu se recomandă continuarea de rutină a profilaxiei antitrombotice după externare;
- d) Dozarea D - dimer are importanță limitată la gravide din cauza creșterii fiziologice în timpul perioadei de gestație.
- e) Nu există date privind siguranța NOAC la gravide, în consecință nu se recomandă utilizarea lor.
- f) Utilizarea AVK este contraindicată în principal în timpul primului trimestru, din cauza riscului teratogen.
- g) HGMM și AVK nu se concentrează în laptele matern și pot fi utilizate la femeile care alăptează.
- h) Anticoagularea în timpul travaliului la pacientele cu COVID - 19 presupune protocol și planificare specială.

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

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

NOTE:

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

ClCr se va estima prin formula Cockcroft - Gault.

Apixaban, edoxaban și rivaroxaban sunt contraindicate la un ClCr < 15 ml/min.; dabigatran este contraindicat la ClCr < 30 ml/min.

Tabelul B3 - 2. Preparate și doze pentru HGMM

Anticoagulant	Doza profilactică	Doza terapeutică
Enoxaparină	40 mg sc o dată/zi 40 mg sc la 12 ore (IMC \geq 40 kg/m ² sau G \geq 120 kg)	1 mg/kg sc la 12 ore (sau 1,5 mg/kg o dată/zi) 1 mg/kg sc o dată/zi (ClCr < 30 ml/min./m ²)
Dalteparină	5.000 u sc o dată/zi 7.500 u sc o dată/zi (IMC \geq 40 kg/m ² sau G \geq 120 kg)	100 u/kg sc la 12 ore sau 200 u/kg sc o dată/zi
Nadroparină	G \leq 70 kg - sc 3.800 unități o dată/zi G > 70 kg - sc 5.700 unități o dată/zi	86 UI/kg sc la 12 ore sau 171 UI/kg sc o dată pe zi
Tinzaparină	4.500 u sc o dată/zi 8.000 u sc o dată/zi (IMC \geq 40 kg/m ² sau G \geq 120 kg)	175 u/kg sc o dată/zi
Fondaparină	2,5 mg sc o dată/zi	sc o dată/zi - 5 mg (< 50 kg) - 7,5 mg (50 - 100 kg) - 10 mg (> 100 kg)
Heparină nefracționată	5.000 u sc la 8 - 12 ore 7.500 u sc la 12 ore (IMC \geq 40 kg/m ² sau G \geq 120 kg)	60 - 70 UI/kg bolus, apoi perfuzie continuă 12 - 15 UI/kg/h (maximum 1.000 UI/h), aPTT 1,5 - 2,5 x valori control

Tabelul B3 - 3. Scorul IMPROVE VTE

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

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

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

- tratarea infecțiilor concomitente COVID - 19 (de exemplu, pneumonii bacteriene);

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

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

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

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

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

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

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

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

B.5. Suportul funcțiilor vitale

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

Deși există multiple sindroame care pot pune în pericol prognosticul pacientului cu COVID - 19 (disfuncții hemodinamice, insuficiență renală acută, suprainfecții bacteriene severe), principalul risc vital rămâne afectarea respiratorie severă și de aceea o atenție deosebită trebuie acordată monitorizării și susținerii funcției respiratorii la pacientul cu COVID - 19. Scăderea saturației de O₂ sub 94% în aerul atmosferic la pacienți în

repaus, fără suferință respiratorie anterioară, impune evaluarea rapidă a gazometriei arteriale și îmbogățirea aerului inspirat cu oxigen. Măsuri suplimentare pentru reducerea hipoxemiei pot fi oricând decise în funcție de dificultatea de a corecta hipoxemia. Obiectivul este de a evita agravarea hipoxiei tisulare care determină leziuni greu reversibile.

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

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

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

B.7. 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.

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

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

C. Recomandări privind tratamentul cazurilor spitalizate

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

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

Forma de boală (severitate)	Tratament recomandat	Durata recomandată
Asimptomatic	Nu	-
Ușoară Manifestări de IACRS	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 evoluția pacientului.
Medie Pneumonie fără criterii de formă severă	Simptomatice Antiviral de administrat cât mai precoce Anticoagulante - profilaxie dacă au și altă indicație sau continuarea tratamentului cronic	Depinde de evoluția pacientului.
Severă*)/Critică**)	Antivirale (rol clinic discutabil dincolo de 14 zile de la debutul simptomelor; poate favoriza limitarea transmiterii) + anticoagulant - profilaxie sau terapie + dexametazonă (corticoid), 10 zile sau în funcție de evoluție + imunomodulare în cazuri selectate În caz de coinfecției sau suprainfecției bacteriene: antibiotice Discutabil: plasma de convalescent la pacienți cu deficit de imunitate umorală	Depinde de evoluția pacientului.

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

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

D. Recomandări pentru pacientul îngrijit la domiciliu (tabelul 5)

1. Pentru pacientul asimptomatic:

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

2. Pentru pacientul simptomatic:

- simptomaticele sunt permise - a se vedea capitolul B.6. Simptomatice și alte măsuri terapeutice;
- profilaxia anticoagulantă: pacienții cu forme medii și severe care rămân la domiciliu pot primi profilaxie a trombozelor dacă au și alți factori de risc pentru tromboze, de exemplu imobilizarea la pat;
- nu se administrează antibiotice (de exemplu: azitromicină) pentru a trata o viroză, așa cum este COVID - 19;
- este contraindicată administrarea de dexametazonă sau de alți corticosteroizi în perioada inițială a bolii, cu manifestări ale formelor ușoare sau medii de COVID - 19 (fără necesar de oxigenoterapie), pentru că poate stimula replicarea virală și agravează evoluția bolii;

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

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

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

Antiviralele orale se pot administra în regim ambulatoriu și pot fi eliberate prin farmaciile cu circuit deschis doar pe bază de prescripție medicală.

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

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

- utilizarea de azitromicină și de alte antibiotice la pacientul cu COVID - 19 îngrijit la domiciliu reprezintă de cele mai multe ori un abuz, cu consecințe asupra pacientului, care poate dezvolta efecte colaterale ale administrării de antibiotice (diaree cu **C. difficile**, candidoze, selectare de bacterii rezistente);
- inițierea unui tratament cu corticoizi la pacientul cu COVID - 19 aflat la domiciliu în primele zile de boală (fără necesar de oxigenoterapie) reprezintă de regulă un abuz și poate avea drept consecință o evoluție prelungită sau agravată a bolii;
- oseltamivirul nu este eficient în cazul infecției cu SARS - CoV - 2, ci în tratamentul și profilaxia gripei.

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

- febră înaltă persistentă mai mult de 5 zile sau care reapare după o perioadă de afebrilitate;
- tuse seacă intensă sau care se accentuează;
- SaO₂ < 94% la pacientul fără afectări respiratorii anterioare COVID - 19;
- dispnee nou - apărută sau accentuarea unei dispnee preexistente;
- dureri toracice la inspirul profund;
- astenie marcată;
- mialgii intense.

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

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

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

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

Acest protocol se bazează pe următoarele referințe bibliografice:

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, 9 February 2021. Stockholm: ECDC; 2021
3. Interim clinical guidance for adults with suspected or confirmed with COVID - 19 in Belgium, October 2021; Version 23. COVID - 19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf (sciensano.be)
4. COVID - 19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID - 19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Accesat octombrie 2021. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
5. IDSA guidelines on the treatment and management of patients with COVID - 19 <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> (accesat la 28 octombrie 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) in 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 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
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. Mozaffari E, Chandak A, Zhang Z et al. Remdesivir treatment in hospitalized patients with COVID -

19: a comparative analysis of in - hospital all - cause mortality in a large multi - center observational cohort. Clin Infect Dis. 2021 Oct 1:ciab875. doi: 10.1093/cid/ciab875.

13. 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

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

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

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

17. COVID - 19 treatments | European Medicines Agency (europa.eu)

18. Variant Therapeutic in vitro Activity Visualization (nih.gov)

19. Planas D, Saunders N, Maes P et al. Considerable escape of SARS - CoV - 2 variant Omicron to antibody neutralization. bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.14.472630>.

20. 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>

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

22. 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>.

23. 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.

24. Udawadia ZF, Singh P, Barkate H et al. Efficacy and Safety of Favipiravir, an Oral RNA - Dependent RNA Polymerase Inhibitor, in 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.

25. Doi Y, Hibino M, Hase R, Yamamoto M et al. A Prospective, Randomized, Open - Label Trial of Early versus Late Favipiravir Therapy in Hospitalized Patients with COVID - 19. Antimicrob Agents Chemother. 2020; 64: e01897 - 20. doi: 10.1128/AAC.01897 - 20.

26. Khamis F, Al Naabi H, Al Lawati A et al. Randomized controlled open label trial on the use of favipiravir combined with inhaled interferon beta - 1b in hospitalized patients with moderate to severe COVID - 19 pneumonia. Int J Infect Dis. 2021; 102: 538 - 543. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.008.

27. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid - 19 in Nonhospitalized Patients. N Engl J Med. 2021 Dec 16. doi: 10.1056/NEJMoa2116044

28. Merck and Ridgeback's Investigational Oral Antiviral Molnupiravir Reduced the Risk of Hospitalization or Death by Approximately 50 Percent Compared to Placebo for Patients with Mild or Moderate COVID - 19 in Positive Interim Analysis of Phase 3 Study - Merck.com

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

30. Villar J, Belda J, Anon 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.

31. 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.

32. 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>

33. Salama C, Han J, Yau L et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid - 19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021; 384: 20 - 30. doi: 10.1056/NEJMoa2030340

34. 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

35. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in 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>

36. Navarro - Millan 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.

37. Balkhair A, Al - Zakwani I, Al Busaidi M et al. Anakinra in 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.

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

39. CORIMUNO - 19 Collaborative group. Effect of anakinra versus usual care in adults in 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.

40. Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H et al. Early treatment of COVID - 19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double - blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med.* 2021; 27: 1752 - 1760. doi: 10.1038/s41591 - 021 - 01499 - z.

41. Kyriazopoulou E, Huet T, Cavalli G, et al. Effect of anakinra on mortality in patients with COVID - 19: a systematic review and patient - level meta - analysis. *Lancet Rheumatol.* 2021; 3: e690 - e697. doi:10.1016/S2665 - 9913(21)00216 - 2

42. The REMAP - CAP Investigators and Derde L. Effectiveness of Tocilizumab, Sarilumab, and Anakinra for critically ill patients with COVID - 19 The REMAP - CAP COVID - 19 Immune Modulation Therapy Domain Randomized Clinical Trial. *medRxiv.* 2021:2021.2006.2018.21259133. DOI: 10.1101/2021.06.18.21259133.

43. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid - 19. *N Engl J Med.* 2021; 384: 795 - 807. doi: 10.1056/NEJMoa2031994.

44. US Food and Drug Administration. Letter of authorization: Emergency use authorization (EUA) for emergency use of baricitinib, in combination with remdesivir, for treatment of suspected or laboratory confirmed coronavirus disease 2019 (COVID - 19) in 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.

45. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID - 19 (COV - BARRIER): a randomised, double - blind, parallel - group, placebo - controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021:S2213 - 2600(21)00331 - 3. doi: 10.1016/S2213 - 2600(21)00331 - 3.

46. Olumiant, INN - baricitinib (europa.eu)

47. COVID - 19 rapid guideline: Managing COVID - 19, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - ediția 13.0, 4 octombrie 2021. Available at <https://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases/respiratory-conditions/covid19>

48. American Society of Hematology. Should DOACs, LMWH, UFH, Fondaparinux, Argatroban, or Bivalirudin at intermediate - intensity or therapeutic - intensity vs. prophylactic intensity be used for patients with COVID - 19 related critical illness who do not have suspected or confirmed VTE? 2020. Available at: <https://guidelines.ash.gradepro.org/profile/3CQ7J0SWt58>.

- 49.** Scientific and Standardization Committee communication: clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID - 19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(8):1859 - 1865
- 50.** Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J, et al. Modified IMPROVE VTE risk score and elevated D - dimer identify a high venous thromboembolism risk in acutely ill medical population for extended thromboprophylaxis. *TH Open.* 2020;4(1):e59 - e65. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32190813>.
- 51.** Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, et al. Extended thromboprophylaxis with betrixaban in acutely ill medical patients. *N Engl J Med.* 2016;375(6):534 - 544. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27232649>.
- 52.** Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ.* 2006;332(7537):325 - 329. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16439370>.
- 53.** 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) *Eur Heart J.* 2020; 41(4):543 - 603. Available at: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/4/543/5556136>
- 54.** Supplement to: The REMAP - CAP, ACTIV - 4a, and ATTACC Investigators. Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with Covid - 19. *N Engl J Med* 2021;385:777 - 89. DOI: 10.1056/NEJMoa2103417
- 55.** Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID - 19: rapid review and meta - analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27: 520 - 531. doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.018.
- 56.** Shafran N, Shafran I, Ben - Zvi H et al. Secondary bacterial infection in COVID - 19 patients is a stronger predictor for death compared to influenza patients. *Sci Rep.* 2021; 11: 12703. doi: 10.1038/s41598 - 021 - 92220 - 0.
- 57.** 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>
- 58.** 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>
- 59.** European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. Stockholm: ECDC; 2019.
- 60.** 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/>
- 61.** Rouze A, Martin - Loeches I, Pova P, et al. Early Bacterial Identification Among Intubated Patients with COVID - 19 or Influenza Pneumonia: A European Multicenter Comparative Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021; 204: 546 - 56. doi:10.1164/rccm.202101 - 0030OC
- 62.** [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)
- 63.** 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://hfsa.org/patients-taking-ace-i-and-arbs-who-contract-covid-19-should-continue-treatment-unless-otherwise>
- 64.** Expertise farmacovigilance AINS et COVID - 19, Mai 2020
- 65.** <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/statement-on-therapies-for-high-risk-nonhospitalized-patients/>

66. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury>
 67. Appili Therapeutics Provides Update on Phase 3 PRESECO Clinical Trial Evaluating Avigan®/Reequison™ <https://www.appilitherapeutics.com/newsfeed/Appili-Therapeutics-Provides-Update-on-Phase-3-PRESECO-Clinical-Trial-Evaluating-Avigan%C2%AE%2FReequison%E2%84%A2>
 68. Ozlusen B, Kozan Ş, Akcan RE, et al. Effectiveness of favipiravir in COVID - 19: a live systematic review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2021;40(12):2575 - 2583. doi:10.1007/s10096-021-04307-1
 69. <https://www.cdc.gov/media/releases/2021/s1227-isolation-quarantine-guidance.html>
 70. Hay J.A et.al Viral dynamics and duration of PCR positivity of the SARS - CoV - 2 Omicron variant medRxiv 2022.01.13.22269257; doi: <https://doi.org/10.1101/2022.01.13.22269257>. Preprint accesat 27.01.2022
- (anexă înlocuită prin art. I din [Ordinul M.S. nr. 260/2022](#), în vigoare de la 4 februarie 2022)

Lista actelor modificatoare:

1. **27 martie 2020 - Ordinul M.S. nr. 503/2020** privind modificarea anexei la [Ordinul ministrului sănătății nr. 487/2020](#) pentru aprobarea protocolului de tratament al infecției cu virusul SARS - Cov - 2, publicat în Monitorul Oficial nr. 253 din 27 martie 2020.
2. **23 aprilie 2020 - Ordinul M.S. nr. 672/2020** pentru aprobarea Listei cuprinzând dispozitivele medicale necesare pentru a asigura prevenția și tratarea afecțiunilor asociate infecției cu SARS - CoV - 2, a căror distribuție se suspendă temporar, precum și a unor măsuri pentru asigurarea medicamentelor cu risc crescut de discontinuitate pe piața națională, publicat în Monitorul Oficial nr. 332 din 23 aprilie 2020.
3. **22 mai 2020 - Ordinul M.S. nr. 860/2020** privind modificarea anexei la [Ordinul ministrului sănătății nr. 487/2020](#) pentru aprobarea protocolului de tratament al infecției cu virusul SARS - Cov - 2, publicat în Monitorul Oficial nr. 432 din 22 mai 2020.
4. **10 august 2020 - Ordinul M.S. nr. 1418/2020** privind modificarea anexei la [Ordinul ministrului sănătății nr. 487/2020](#) pentru aprobarea protocolului de tratament al infecției cu virusul SARS - Cov - 2, publicat în Monitorul Oficial nr. 719 din 10 august 2020.
5. **3 decembrie 2020 - Ordinul M.S. nr. 2054/2020** privind modificarea anexei la [Ordinul ministrului sănătății nr. 487/2020](#) pentru aprobarea protocolului de tratament al infecției cu virusul SARS - CoV - 2, publicat în Monitorul Oficial nr. 1167 din 3 decembrie 2020.
6. **23 aprilie 2021 - Ordinul M.S. nr. 533/2021** privind modificarea anexei la [Ordinul ministrului sănătății nr. 487/2020](#) pentru aprobarea protocolului de tratament al infecției cu virusul SARS - CoV - 2, publicat în Monitorul Oficial nr. 434 din 23 aprilie 2021.
7. **13 octombrie 2021 - Ordinul M.S. nr. 2103/2021** privind modificarea anexei la [Ordinul ministrului sănătății nr. 487/2020](#) pentru aprobarea protocolului de tratament al infecției cu virusul SARS - CoV - 2, publicat în Monitorul Oficial nr. 978 din 13 octombrie 2021.
8. **30 decembrie 2021 - Ordinul M.S. nr. 2961/2021** privind modificarea anexei la [Ordinul ministrului sănătății nr. 487/2020](#) pentru aprobarea protocolului de tratament al infecției cu virusul SARS - CoV - 2, publicat în Monitorul Oficial nr. 1246 din 30 decembrie 2021.
9. **13 ianuarie 2022 - Ordinul M.S. nr. 74/2022** privind modificarea anexei la [Ordinul ministrului sănătății nr. 487/2020](#) pentru aprobarea protocolului de tratament al infecției cu virusul SARS - CoV - 2, publicat în Monitorul Oficial nr. 40 din 13 ianuarie 2022.
10. **4 februarie 2022 - Ordinul M.S. nr. 260/2022** privind modificarea anexei la [Ordinul ministrului sănătății nr. 487/2020](#) pentru aprobarea protocolului de tratament al infecției cu virusul SARS - CoV - 2, publicat în Monitorul Oficial nr. 118 din 4 februarie 2022.