

ORDIN nr. 1.274 din 28 februarie 2024

pentru aprobarea **Protocolului național** de practică medicală privind tratamentul infecției cu virusul SARS-CoV-2

EMITENT • **MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**

Publicat în **MONITORUL OFICIAL nr. 179 din 5 martie 2024**

Data intrării în vigoare 05-03-2024

Formă consolidată valabilă la data 06-03-2024

Prezenta formă consolidată este valabilă începând cu data de 05-03-2024 până la data de 06-03-2024

Văzând Referatul de aprobare al Direcției generale asistență medicală din cadrul Ministerului Sănătății nr. A.R. 3.860 din 28.02.2024,

având în vedere dispozițiile **art. 4 alin. (1) lit. g¹** și ale **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:

Articolul 1

Se aprobă **Protocolul național** de practică medicală privind tratamentul infecției cu virusul SARS-CoV-2, prevăzut în **anexă**.

Articolul 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.

Articolul 3

La data intrării în vigoare a prezentului ordin se abrogă **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.

Articolul 4

Anexa face parte integrantă din prezentul ordin.

Articolul 5

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

p. Ministrul sănătății,

Adriana Pistol,

secretar de stat

București, 28 februarie 2024.

Nr. 1.274.

ANEXĂ

PROTOCOL NAȚIONAL din 28 februarie 2024

de practică medicală privind tratamentul infecției cu virusul SARS-CoV-2

Notă

Aprobat prin **ORDINUL nr. 1.274 din 28 februarie 2024**, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 179 din 5 martie 2024.

Având în vedere acumularea de noi date clinice, precum și experiența dobândită în monitorizarea și îngrijirea în ambulatoriu a tot mai multor pacienți, Comisia de boli infecțioase a Ministerului Sănătății propune un protocol național de practică medicală privind tratamentul infecției cu virusul SARS-CoV-2 pentru pacienții adulți. Prevederile protocolului privesc, în primul rând, terapia antivirală și au fost efectuate în conformitate și cu respectarea:

– RCP-urilor actualizate ale antiviralelor utilizate în infecția cu SARS-CoV-2 și a poziției actuale a European Medicines Agency (EMA) în ceea ce privește autorizația de punere pe piață a medicamentelor antivirale pentru COVID-19^[1, 2];

– ghidurilor internaționale de management în COVID-19 actualizate^[3, 4, 5, 6, 7].

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

A. Recomandări pe scurt

- 1.** Persoana cu infecție asimptomatică cu SARS-CoV-2 nu necesită un tratament medicamentos.
- 2.** Îngrijirea pacienților cu forme ușoare de boală, în cazul pacienților fără factori de risc pentru evoluție severă, recurge la medicație simptomatică; simptomaticele pot fi utile și pentru pacienți cu forme mai severe de boală.
- 3.** Antiviralele au o eficiență cu atât mai mare cu cât sunt administrate mai devreme în cursul bolii, de preferat începând din primele zile de evoluție; raportul beneficiu/risc este cu atât mai mare cu cât pacientul are un risc mai mare de evoluție severă. De aceea, antiviralele se administrează, în primul rând, pacienților cu forme nonsevere de boală care au factori de risc pentru evoluția severă.
Remdesivirul se recomandă la pacienții spitalizați, în formele ușoare și medii de boală la pacienți cu factori de risc pentru evoluție severă și în formele severe.
Tratamentul antiviral cu administrare orală (nirmatrelvir/ ritonavir) poate fi folosit în formele ușoare și medii de boală, la pacienții evaluați clinic, imagistic și biologic, atât la pacienții spitalizați, cât și la cei tratați în ambulator.
- 4.** Tratamentul antiinflamator cu corticoizi (de preferat dexametazonă) este indicat la pacienții cu inflamație sistemică ce necesită administrare de oxigen.
- 5.** 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.
- 6.** Administrarea profilactică de anticoagulant este indicată pacienților spitalizați pentru forme medii și severe de COVID-19, cu excepția celor care primesc deja un tratament anticoagulant și care vor continua să primească doze terapeutice.
- 7.** 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.
- 8.** 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.
- 9.** Antibioticele nu se utilizează în tratamentul COVID-19. Ele ar trebui prescrise foarte rar de la începutul tratamentului, deoarece coinjecțiile bacteriene simultane infecției cu SARS-CoV-2 sunt foarte rare; se administrează antibiotic doar dacă este demonstrată o infecție bacteriană concomitentă.
Inițierea tratamentului antibiotic pe parcursul îngrijirii pacientului cu COVID-19 se face dacă s-a produs o suprainfecție bacteriană.
- 10.** 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.
- 11.** 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.
- 12.** 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.
- 13.** Colaborarea dintre medici din diverse specialități medicale este necesară pentru a putea îngriji manifestările variate/complexe ale COVID-19.
- 14.** Utilizarea de antibiotice și corticoizi la pacienții cu forme ușoare de boală, monitorizați la domiciliu este contraindicată și ineficientă; aceasta poate avea consecințe nedorite asupra evoluției pacientului, care poate dezvolta efecte colaterale ale administrării de antibiotice și poate avea o evoluție prelungită a bolii.

Recomandări particulare legate de cazurile pediatrice

- 1.P** Infecția cu SARS-CoV-2 este, în general, mai ușoară la copii decât la adulți și o proporție substanțială a copiilor prezintă infecție asimptomatică.
- 2.P** Forme de severitate ale infecției cu SARS-CoV-2 la copil:
 - Forma ușoară: simptome generale și/sau de tract respirator superior, fără manifestări semnificative de pneumonie, fără afectare pulmonară;
 - Forma medie: pacienți cu pneumonie confirmată imagistic, dar fără hipoxemie (dacă nu există afectare respiratorie anterioară bolii actuale);
 - Forma severă: detresă respiratorie cu SaO₂ sub 94% în aerul atmosferic și anomalii imagistice de afectare pulmonară;

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

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

4.P Terapie specifică

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

b) La fel ca și în cazul adulților, antibioticele se administrează doar dacă există o infecție bacteriană concomitentă sau supraadăugată.

c) Utilizarea corticoterapiei se recomandă pentru copiii spitalizați cu COVID-19 care necesită oxigenoterapie.

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

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

f) Se recomandă administrarea de tocilizumab copiilor cu vârsta peste 2 ani cu aceleași indicații ca pentru adulți. Nu există dovezi suficiente pentru sau împotriva utilizării tocilizumab la copii spitalizați cu sindrom inflamator multisistemic (MIS-C).

g) 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. Imunoglobulinele intravenoase și/sau corticosteroizii sunt utilizați în general ca terapie de primă linie, iar antagoniștii interleukinei-1 sau interleukinei 6 au fost utilizați pentru cazuri refractare.

Strategie terapeutică în funcție de forma de boală pentru cazurile pediatrice

1. Forma ușoară:

- simptomatice;
- antiinflamator nesteroidian.

2. Forma medie (fără oxigenoterapie):

- simptomatice;
- antiinflamator nesteroidian;
- 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);
- antiviral (remdesivir) la copii (cu o greutate de cel puțin 40 kg) care nu necesită oxigen suplimentar și care prezintă un risc crescut de a dezvolta COVID-19 sever.

3. Forma severă (cu necesar de oxigenoterapie):

- simptomatice;
- antibioticoterapie conform protocoalelor locale;
- corticoterapie iv (dexametazonă 0,15 mg/kg/zi - maximum 6 mg/zi, metil-prednisolon - 0,8 mg/kg/zi - maximum 32 mg/zi, hemisuccinat de hidrocortizon);
- anticoagulant în doză profilactică (enoxaparină) - în funcție de factorii de risc (clinici și biologici) pentru tromboza venoasă;
- antiviral (remdesivir) la copii începând cu vârsta de cel puțin 4 săptămâni și cu o greutate de cel puțin 3 kg, cu eventuala recomandare a medicului specialist de boli infecțioase;
- +/- imunomodulator.

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

- simptomatice;
- antibioticoterapie adaptată;
- corticoterapie iv (dexametazonă, metil-prednisolon);
- anticoagulant în doză curativă (enoxaparină);
- antiviral (remdesivir) la copii începând cu vârsta de cel puțin 4 săptămâni și cu o greutate de cel puțin 3 kg, 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 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.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. 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 sau chiar nulă.

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

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

B.1.a. Remdesivir

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

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

În prezent, remdesivirul este autorizat de către EMA pentru tratamentul COVID-19 în Europa. Dozele recomandate la adult 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. La copiii cu vârsta de cel puțin 4 săptămâni și cântărind cel puțin 3 kg, dar mai puțin de 40 kg, tratamentul trebuie început cu o perfuzie de 5 mg per kilogram de greutate corporală în prima zi, urmată de 2,5 mg per kilogram de greutate corporală o dată pe zi. Nu se administrează în caz de afectare renală sau hepatică semnificativă (a se vedea RCP). Durata de administrare este de 3 zile în formele fără necesar de oxigen și de 5 zile în formele severe. Dacă nu este demonstrată ameliorarea clinică, utilizarea remdesivirului poate fi prelungită până la 10 zile în total.

B.1.b. Nirmatrelvir-Ritonavir

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

Dozele folosite au fost de 300 mg nirmatrelvir asociat cu 100 mg de ritonavir la fiecare 12 ore pentru 5 zile, administrat oral. Doza de paxlovid se înjumătățește la pacienții cu insuficiență renală medie; la pacienții cu eGFR sub 30 ml/min. și la pacienții cu disfuncție hepatică severă produsul este complet interzis. O problemă importantă este riscul de reacții adverse determinate de medicația concomitentă, întrucât ritonavirul poate modifica dinamica metabolizării lor. Nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile care alăptează. Din cauza posibilelor interferențe cu contraceptivele hormonale se recomandă utilizarea unei forme alternative eficiente de contracepție sau o metodă contraceptivă suplimentară de barieră.

Nirmatrelvir-Ritonavir are autorizație EMA în Europa pentru utilizare în COVID-19, fiind considerat în ghidurile internaționale actuale opțiunea de primă alegere pentru terapia antivirală orală la pacienții adulți nespitalizați sau la cei spitalizați cu alte afecțiuni medicale sau chirurgicale cu forme clinice ușoare până la forme clinice medii de COVID-19 și cu factori de risc pentru evoluția spre forme severe de boală.

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

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

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

Nirmatrelvir /Ritonavir	- la pacienții cu forme clinice ușoare/medii de COVID-19, care nu necesită spitalizare, dar care au factori de risc pentru progresia către forme severe; - la pacienții spitalizați pentru alte afecțiuni, care sunt diagnosticați cu forme ușoare/medii de COVID-19.	5 zile	300 mg nirmatrelvir + 100 mg ritonavir la 12 ore	Mioartralgii, astenie fizică Erupții, inclusiv sindrom Stevens-Johnson
-------------------------	--	--------	--	---

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 din 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 predispoziție 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, al hemogramei (limfopenie, trombocitopenie), al feritinei crescute, IL-6 în creștere, al creșterii nivelului de fibrinogen și de D-dimeri, precum și al creșterii LDH.

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

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: dexametazonă 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. D.C.I. Tocilizumab (RoActemra)

Acest antagonist de receptor de IL-6 are rezultate favorabile în reducerea ratei de decese și a duratei de spitalizare în terapie intensivă la un subgrup de pacienți cu forme severe de COVID-19 la care există o activare excesivă a inflamației. Anterior, tocilizumab a mai fost utilizat în tratamentul sindromului de eliberare de citokine. Doza utilizată în perfuzie endovenosă 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 o deteriorare clinică și creșterea valorii testelor de inflamație în pofida tratamentului anterior (valoarea propusă pentru a iniția tratamentul cu tocilizumab este cea a proteinei C reactive peste 75 mg/L).

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

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

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

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

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

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	Subcutanat, 200-400 mg/zi inițial, apoi 100 mg/zi	7-10 zile	Afectare hepatică

B.3. Managementul coagulopatiei

Abrevieri:

TEV = tromboembolism venos;

TVP = tromboză venoasă profundă;

HGMM = heparină cu greutate moleculară mică;

NOAC = anticoagulante orale non-antivitamine K;

ClCr = clearance creatinină.

Teste de laborator

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

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

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

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 apariției COVID-19.

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

Screening și profilaxie pentru tromboembolismul venos (TEV)

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

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

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

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

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

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

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

– scor IMPROVE-VTE ≥ 4 ;

– scor IMPROVE-VTE ≥ 2 și D-dimer $> 2 \times$ limita superioară a normalului la internare.

În această situație se recomandă administrarea de enoxaparină 40 mg s.c. o dată/zi, dalteparină 5.000 UI s.c. o dată/zi; este 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 antitrombotică vor fi stabilite în baza consultului medicului de specialitate.

Doza terapeutică de anticoagulant

a) Pacienții 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: vârstă ≥ 80 de 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:

1. 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.
2. CICr se va estima prin formula Cockcroft-Gault.
3. Apixaban și rivaroxaban sunt contraindicate la un CICr < 15 ml/min. și trebuie folosite cu precauție la CICr 15-29 ml/min.; edoxaban este nerecomandat la CICr < 30 ml/min.; dabigatran este contraindicat la CICr < 30 ml/min.

Tabelul B3-2. Preparate și doze pentru HGMM

Anticoagulant	Doza profilactică	Doza terapeutică
Enoxaparina	40 mg sc o dată/zi 40 mg sc la 12 ore (IMC ≥ 40 kg/mp sau G ≥ 120 kg)	1 mg/kg sc la 12 ore (sau 1,5 mg/kg o dată/zi) 1 mg/kg sc o dată/zi (CICr < 30 ml/min./mp)
Dalteparina	5.000 u sc o dată/zi 7.500 u sc o dată/zi (IMC ≥ 40 kg/mp sau G ≥ 120 kg)	100 u/kg sc la 12 ore sau 200 u/kg sc o dată/zi
Nadroparina	G ≤ 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
Tinzaparina	4.500 u sc o dată/zi 8.000 u sc o dată/zi (IMC ≥ 40 kg/mp sau G ≥ 120 kg)	175 u/kg sc o dată/zi
Fondaparina	2,5 mg sc o dată/zi	sc o dată/zi - 5 mg (< 50 kg) - 7,5 mg (50-100 kg) - 10 mg (> 100 kg)
Heparina nefracționată	5.000 u sc la 8-12 ore 7.500 u sc la 12 ore (IMC ≥ 40 kg/mp sau G ≥ 120 kg)	60-70 UI/kg bolus, apoi perfuzie continuă 12-15 UI/kg/h (maximum 1.000 UI/h), aPTT 1,5- 2,5 x valori control

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 ≥ o zi	1
Vârsta ≥ 60 de 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.

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 consecințe neintenționate favorabile, 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.

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 hipertonică 3%, nebulizări cu betamimetice;
- 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.

C. Recomandări privind tratamentul cazurilor spitalizate

Sumarul recomandărilor privind tratamentul cazurilor de COVID-19 spitalizate în funcție de severitatea bolii este prezentat în tabelul 3.

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 Manifestări de IACRS	Simptomatice Antiviral pentru pacientul cu factori de risc evolutiv sever Profilaxie anticoagulantă recomandată în funcție de scorul de risc de tromboză	Depinde de evoluția pacientului.
Medie Pneumonie fără necesar de oxigenoterapie	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 coinfecții sau suprainfecții bacteriene: antibiotice	Depinde de evoluția pacientului.

*) Sever = minimum unul dintre: frecvență 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.

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

D. Recomandări pentru pacientul îngrijit la domiciliu

1. Pentru pacientul asimptomatic:

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

2. Pentru pacientul simptomatic:

- simptomaticele sunt permise - a se vedea capitolul B.6. Simptomatice și alte măsuri terapeutice;
- profilaxia anticoagulantă: pacienții cu forme medii și severe care rămân la domiciliu pot primi profilaxie a trombozelor dacă au și alți factori de risc pentru tromboze, de exemplu imobilizarea la pat;
- nu se administrează antibiotice (de exemplu, azitromicina) 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;
- tratamentul antiviral de administrare orală se poate 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: anamnestice (medicație concomitentă), clinic, biologic, imagistic;
 - este prescris de către medicul care a evaluat pacientul.

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

Medicația antivirală orală se va recomanda la indicația medicului curant care, după evaluarea pacientului, va elibera medicația antivirală pentru a fi administrată ambulator. Această evaluare se va efectua în clinicile/spitalele de boli infecțioase sau în secțiile de boli infecțioase din spitalele multidisciplinare. De asemenea, recomandăm ca acest tratament să poată fi eliberat sau administrat și din clinicile care îngrijesc și monitorizează pacienți cronici cu imunodepresii severe (oncologie, hematologie, diabetologie, reumatologie, nefrologie/dializă etc.). Această medicație poate fi administrată și în regim de spitalizare continuă, în cazul pacienților internați pentru alte afecțiuni, dacă aceștia au factori de risc pentru o evoluție severă a bolii.

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

OBSERVAȚIE:

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

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

3. Pacienții cu COVID-19 monitorizați la domiciliu vor fi îndrumați de urgență în vederea internării, 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 dispneei preexistente;
- dureri toracice la inspirul profund;
- astenie marcată;
- mialgii intense.

Actualul protocol național de practică medicală privind tratamentul infecției cu virusul SARS-CoV-2 se bazează pe următoarele referințe bibliografice:

1. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury> (accesat 27/11/2023)
2. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_en.pdf (accesat 24.11.2023)
3. WHO: Therapeutics and COVID-19: Living guideline, 10 November 2023 (accesat 24.11.2023)
4. IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19, published by IDSA, 27/05/2021, last updated, 26/6/2023 (accesat 24.11.2023)
5. National Institute of Health (NIH): COVID-19 Treatment Guidelines: Clinical Management of Adults Summary. Last Updated: October 10, 2023 (accesat 24.11.2023)
6. National Institute of Health (NIH): COVID-19 Treatment Guidelines: Therapeutic Management of Hospitalized Children with COVID-19. Last Updated: July 21, 2023 (accesat 24.11.2023)
7. American Academy of Pediatrics: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Interim Guidance (last update 2.08.2023) (accesat 27.11.2023).
