

ACTE ALE ORGANELOR DE SPECIALITATE ALE ADMINISTRAȚIEI PUBLICE CENTRALE

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

ORDIN

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

Văzând Referatul de aprobare al Direcției generale asistență medicală, medicină de urgență și programe de sănătate publică din cadrul Ministerului Sănătății cu nr. CĂZ 1.777/2021, având în vedere dispozițiile 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 dispozițiile art. 19 alin. (1) din Ordonanța de urgență a Guvernului nr. 20/2021 privind stabilirea unor măsuri în cadrul sistemului de asigurări sociale de sănătate în contextul evoluției situației epidemiologice determinate de răspândirea coronavirusului SARS-CoV-2, precum și pentru abrogarea unor prevederi din Ordonanța de urgență a Guvernului nr. 70/2020 privind reglementarea unor măsuri, începând cu data de 15 mai 2020, în contextul situației epidemiologice determinate de răspândirea coronavirusului SARS-CoV-2, pentru prelungirea unor termene, pentru modificarea și completarea Legii nr. 227/2015 privind Codul fiscal, a Legii educației naționale nr. 1/2011, precum și a altor acte normative, pentru modificarea și completarea Legii nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății și pentru modificarea Legii farmaciei nr. 266/2008,

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, interimar, emite următorul ordin:

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

și se înlocuiește cu anexa care face parte integrantă din prezentul ordin.

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

p. Ministrul sănătății, interimar,
Vass Levente,
secretar de stat

București, 12 octombrie 2021.
Nr. 2.103.

ANEXĂ
(Anexa la Ordinul nr. 487/2020)

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. În elaborarea acestui protocol, comisia de specialitate a primit sprijinul direct al Comisiei pentru managementul clinic și epidemiologic al COVID-19.

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.

Prin recomandările privind îngrijirea pacienților spitalizați cu infecție cu SARS-CoV-2, prezentul material reprezintă un suport pentru deciziile comisiilor medicamentului din cadrul unităților sanitare privind utilizarea „off-label” a unor medicamente potențial active.

A. Recomandări

A.1. 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 celor 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; 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 a fi utilizat în spital în formele medii de boală la pacienți cu factori de risc pentru evoluție severă și în formele severe (cât mai rapid după instalarea necesarului de oxigen), pe criterii de disponibilitate, eficiență și riscuri, iar favipiravirul poate fi folosit în formele ușoare și medii de boală în spital și eliberat în regim ambulatoriu de farmacia cu circuit închis/oficina cu circuit închis, la recomandarea medicului specialist din cadrul unității sanitare cu paturi.

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

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

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

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

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

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

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

15. 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.

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

17. 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.

18. Pentru pacienții monitorizați la domiciliu se aplică recomandările de mai sus: infecțiile asimptomatice nu primesc tratament, pacienții cu forme ușoare de boală primesc simptomatice și medicație cu efect antiviral dacă au factori de risc pentru evoluție severă, pacienții cu forme medii și severe care rămân la domiciliu pot primi și profilaxie a trombozelor dacă au și alți factori de risc (în primul rând imobilizarea la pat).

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

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

A.2. Recomandări pentru cazurile pediatrice

1. 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. Există date limitate privind patogeneză, 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 copilului de progresie a bolii.

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

— forma ușoară: simptome generale și/sau de tract respirator superior, fără manifestări evocatoare 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: detresa 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.

4. 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.

5. Terapie specifică

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

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

c) Remdesivir este recomandat pentru:

— copii cu vârsta ≥ 12 ani cu COVID-19 spitalizați care au factori de risc pentru boli severe și necesită oxigenoterapie;

— copii cu vârsta ≥ 16 ani cu COVID-19 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.

d) Tratamentul anticoagulant profilactic sau curativ este rezervat formelor severe sau critice și va fi luat în considerare la recomandarea medicului specialist boli infecțioase sau ATI.

e) 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 luate în considerare de la caz la caz pentru copiii spitalizați cu vârsta peste 12 ani și care prezintă risc crescut pentru forma severă de boală. Se recomandă consultarea unui specialist în boli infecțioase în astfel de cazuri.

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

g) 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.

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

i) 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 utilizați 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.

A.3. Strategie terapeutică în funcție de forma de boală pentru cazurile pediatrice

1. Forma ușoară:

— simptomatice;

— antiinflamator nesteroidian;

— +/- antibioticoterapie (când există semne de asociere a unei infecții bacteriene).

2. Forma medie (fără oxigenoterapie):

— simptomatice;

— antiinflamator nesteroidian sau corticoterapie (la latitudinea medicului curant);

— antibioticoterapie (se vor folosi antibioticele indicate în pneumonia comunitară).

3. Forma severă (cu necesar de oxigenoterapie):

— simptomatice;

— antibioticoterapie adaptată;

— corticoterapie iv (dexametazonă 0,15 mg/kg/zi — maximum 6 mg/zi, metilprednisolon — 0,8 mg/kg/zi — maximum 32 mg/zi, hidrocortizon);

— anticoagulant în doză profilactică (enoxaparina) — 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) pentru cazurile internate în secțiile ATI:

— simptomatice;

— antibioticoterapie adaptată;

— corticoterapie iv (dexametazonă, metilprednisolon);

— 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 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. Controverse în terapia COVID-19

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 de 6—7 zile; 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 chiar 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, în perioada în care pacientul este monitorizat în ambulatoriu, urmărindu-se limitarea riscului de agravare a bolii și reducerea duratei de evoluție a bolii, ceea ce la nivel populațional ar putea diminua numărul celor care necesită internare. Un argument clinic în favoarea acestei ipoteze este reprezentat de rezultatele mai multor studii, între care și RECOVERY, în care efectele benefice ale unui antiviral (remdesivir) sunt evidente doar dacă administrarea s-a făcut mai devreme în cursul evoluției bolii (în primele 10 zile de boală).

Durata tratamentului antiviral este una orientativă, în raport cu evoluția pacientului, inclusiv apariția de efecte adverse severe.

Rezultatele studiilor efectuate sunt influențate atât de eficiența produselor testate, cât și de eterogenitatea loturilor de pacienți în privința momentului infecției cu SARS-CoV-2 în care au fost tratați.

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

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

Eficiența remdesivirului este ca a oricărei medicații antivirale, cu atât mai ridicată cu cât se administrează mai precoce după debutul simptomatologiei; este mai eficient la pacienți cu hipoxie cu necesar redus de oxigen suplimentar, față de cei care necesită un flux mare de oxigen, ventilație invazivă sau noninvazivă, ECMO.

Durata de administrare este de 5 zile și se poate prelungi la 10 zile pentru pacienți intubați, cu ECMO; Goldman JD și colaboratorii au arătat o eficiență similară pentru durată de tratament de 5 zile și, respectiv, de 10 zile. Evoluția clinică sau negativarea testelor PCR SARS-CoV-2 poate dicta modificarea acestor durate de tratament.

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

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, nu mai târziu de primele 10 zile, când de multe ori replicarea virală a diminuat semnificativ și începe producerea de anticorpi specifici de către pacient. Întrucât în cazul pacienților care evoluează spontan favorabil asumarea riscurilor legate de utilizarea lor nu se poate justifica, este necesar să fie identificați pacienții cu risc important de evoluție severă, aceștia fiind cei care ar putea avea un beneficiu din administrarea acestui tratament.

FDA a acordat din noiembrie 2020 autorizare provizorie de urgență asocierilor bamlanivimab/etesevimab și casirivimab/imdevimab pentru utilizare la pacienți adulți și la copiii peste 12 ani, iar EMA are în curs de evaluare cinci astfel de produse.

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

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 tardivă nu este recomandată la pacienții cu forme severe de COVID-19.

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

Criterii de excludere:

1. durata simptomelor > 7 zile;
2. forme severe de boală, disfuncții respiratorii care necesită suplimentare de oxigen;
3. utilizare prealabilă a plasmei de convalescent, corticosteroizi, remdesivir sau imunoterapie.

Criterii de eligibilitate (EMA) — criterii cumulative: 1, 2, 3 și cel puțin unul din factorii de risc:

1. semnarea consimțământului informat;
2. forme ușoare $SO_2 > 93\%$ fără supliment de oxigen;
3. administrarea anticorpilor monoclonali < 7 zile de la debutul simptomatologiei;
4. factori de risc pentru evoluție severă (se prioritizează persoane cu mai mulți factori de risc):
 - a. vârsta > 65 de ani;
 - b. BMI > 30 kg/m²;
 - c. boli cardiovasculare severe, insuficiență cardiacă NYHA 4, infarct micoardic recent, cardiopatie ischemică severă;
 - d. B.P.C.O.;
 - e. diabet zaharat tip 1;
 - f. terapie imunosupresoare — terapii biologice;
 - g. pacienți cu transplant de organe sau măduvă;
 - h. pacienți cu neoplazii sau hemopatii în terapie;
 - i. SIDA.

B.1.c. Plasma de convalescent

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

Pentru a putea avea efect favorabil antiviral, plasma de convalescent ar trebui folosită la pacienții cu forme ușoare și cu risc de evoluție severă a COVID-19:

- cât mai precoce (în primele 72 de ore de la debutul bolii);
- în cantitate de 200—400 ml;
- cu o concentrație de anticorpi suficientă (FDA recomandă un titru de anticorpi neutralizanți de minimum 1/160);
- după testarea donatorului pentru îndeplinirea criteriilor de donare de sânge: absența infecțiilor transmisibile prin sânge și absența anticorpilor anti-HLA care cresc riscul de TRALI (transfusion related acute lung injury).

Un RCT arată că la pacienții vârstnici la care s-a administrat în primele 72 de ore de la debutul bolii, plasma de convalescent

a redus semnificativ riscul progresiei către forme severe de boală, proporțional cu titrul de anticorpi din unitatea de plasmă administrată. Analiza datelor acumulate arată că nu poate fi susținută nici eficiența și nici siguranța administrării plasmei de convalescent COVID-19 în scop terapeutic; există rezultate contradictorii privind eficiența, precum și informații privind decese corelabile cu administrarea de plasmă.

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

Plasma de convalescent reprezintă o alternativă terapeutică pentru pacienții cu forme ușoare și risc de evoluție severă, în absența anticorpilor monoclonali neutralizanți, dacă pacientul își exprimă acordul informat; totuși, riscurile asociate cu administrarea sa îi pot contrabalansa beneficiile.

B.1.d. Favipiravir

Favipiravir este un inhibitor al ARN-polimerazei care s-a utilizat pentru gripă 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 în formele ușoare — medii de boală. O metaanaliză a studiilor publicate până în 20 august 2020 arată reducerea semnificativă a simptomatologiei și a modificărilor radiologice la pacienții tratați cu favipiravir, fără a diminua necesarul de terapie intensivă sau rata deceselor. Într-un studiu randomizat, derulat în India, care a inclus 150 de pacienți cu forme ușoare sau medii de COVID-19, favipiravir a determinat remisia semnificativ mai rapidă a simptomatologiei. Un studiu derulat în Japonia a demonstrat că favipiravir s-a asociat cu o remisie mai rapidă a febrei la pacienții tratați din prima zi de la diagnosticare, față de cei la care tratamentul s-a inițiat din ziua a 6-a de boală.

Dozele folosite au fost cele înregistrate pentru gripă: 1.600 mg la 12 ore în prima zi, apoi 600 mg la 12 ore timp de 10—14 zile, administrat oral; au fost propuse și doze mai mari în tratamentul COVID-19 (vezi tabelul 1). Nu este indicat la copii și a fost folosit în China la paciente din grupe de vârstă fertilă doar dacă aveau testul de sarcină negativ și întotdeauna asociat cu medicație contraceptivă pe durata tratamentului și minimum 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. El poate fi utilizat în spital și în regim ambulatoriu de farmacia cu circuit închis/oficina cu circuit închis, la recomandarea medicului specialist din cadrul unității sanitare cu paturi.

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

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

— hidroxiclochinina: datele existente arată ineficiența sa în formele severe și critice de boală, precum și în profilaxia pre/postexpunere. Hidroxiclochinina a fost utilizată pe scară

largă și în tratamente de durată în reumatologie, fără a genera efecte adverse în proporții semnificative. Utilizarea sa este încă acceptată în unele state, de exemplu, Italia, cu acordul informat al pacienților, pentru a încerca reducerea riscului de internare a pacienților cu forme ușoare-medii. Asocierea cu azitromicina crește riscul de efecte adverse, prin alungirea semnificativă a QT la peste 10% dintre pacienții care au primit această asociere;

— ivermectina: deși a fost discutat un efect antiviral al ivermectinei, datele publicate până în prezent nu susțin recomandarea utilizării sale, așa cum este prevăzut în ghidul NIH.

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

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

** Se 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-imun.

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, de multe ori fiind vorba de adulți fără afecțiuni anterioare semnificative. În același timp, un alt subset de pacienți poate avea un deficit de imunitate care împiedică realizarea controlului infecției cu SARS-CoV-2 și predispune la suprainfecții.

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 și, respectiv, imunomodulatoare se încearcă reducerea riscului de evoluție nefavorabilă, inclusiv decesul la aceste categorii de pacienți. Efectele benefice pot fi contrabalansate de o imunodepresie prea intensă, cu întârzierea eradicării infecției 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

Un argument important în favoarea utilizării corticoizilor au fost datele studiului RECOVERY (RCT): cei 2.104 pacienți care au primit 6 mg de dexametazonă zilnic (până la externare sau maximum 10 zile) au avut o rată a letalității semnificativ mai redusă: 22,9% față de 25,7% la ceilalți 4.321 de pacienți. Beneficiul 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 și reducerea dozelor se decid în funcție de evoluția pacientului și de produsul administrat.

Corticoizii nu sunt indicați la pacienții care mențin o funcție respiratorie satisfăcătoare fără aport suplimentar de oxigen, la care beneficiul nu este evident, dar efectele adverse sunt la fel de frecvente ca și la alte grupe de pacienți.

2. Utilizarea de doze mari (imunosupresoare) de corticosteroizi

Studiul DEXA-ARDS, un RCT care a inclus 277 de pacienți și s-a derulat în Spania în perioada 2013—2018, a arătat că dexametazona administrată pacienților cu ARDS timp de 10 zile

(20 mg/zi în primele 5 zile, apoi 10 mg/zi) permite reducerea letalității și a duratei ventilației mecanice. Urmând același protocol de tratament cu dexametazonă, studiul CoDEX, efectuat la 299 de pacienți cu forme critice de COVID-19, a evidențiat o ameliorare clinică mai rapidă exprimată în detubarea mai rapidă la pacienții care au primit doze de dexametazonă de 20 mg/zi în primele 5 zile și 10 mg/zi în următoarele 5 zile.

De aceea, 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.

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 a fost folosit la un subgrup de pacienți cu forme severe de COVID-19 la care există o activare excesivă a inflamației („furtună de citokine”). Anterior, tocilizumab a mai fost utilizat în tratamentul sindromului de eliberare de citokine.

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

— studii caz-control;

— RCT;

— studiul COVACTA, care a inclus 438 de pacienți și a furnizat rezultate contradictorii: pacienții cu forme severe sau critice de boală tratați cu tocilizumab nu au avut o rată a deceselor semnificativ mai redusă, dar au avut o durată semnificativ mai redusă a internării în terapie intensivă (9,8 zile versus 15,5 zile) și a spitalizării totale (20 de zile versus 28 de zile);

— studiul EMPACTA, care a inclus 389 de pacienți și a arătat o proporție semnificativ mai redusă de pacienți care au necesitat IOT sau au decedat în rândul celor care au primit tocilizumab;

— studiul REMAP-CAP, care a inclus pacienți în prima zi de internare în terapie intensivă; 353 de pacienți care au primit tocilizumab, 45 de pacienți care au primit sarilumab și 402 în grupul de control. Rata de decese și durata suportului funcțiilor vitale au fost semnificativ mai reduse la cei tratați cu tocilizumab sau cu sarilumab;

— studiul RECOVERY, care a evaluat 4.116 de pacienți privind eficiența tocilizumabului, cu forme severe sau critice de boală, și a arătat o rată de decese semnificativ statistic mai redusă la cei care au primit tocilizumab.

Utilizarea tocilizumabului se recomandă a fi făcută în asociere cu tratamentul corticoid, mai ales dacă acesta s-a dovedit ineficient, cu deteriorare clinică și creșterea valorii testelor de inflamație (mai ușor de monitorizat — proteina C reactivă); valoarea propusă pentru a iniția tratamentul cu tocilizumab este cea a proteinei C reactive 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 subcutanată sau intravenoasă de 200—400 mg/zi, doze în scădere, timp de 7—10 zile.

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

— Navarro-Millan I. și colaboratorii au evaluat 11 pacienți cu sindrom inflamator important și afectare respiratorie severă, care au primit anakinra, într-un spital din New York; cei 7 la care tratamentul s-a inițiat în primele 36 de ore de la instalarea insuficienței respiratorii nu au necesitat ventilație mecanică.

— Balkhair A. și colaboratorii au evaluat 45 de pacienți cu disfuncție respiratorie cu necesar mare de oxigen care au primit anakinra subcutanat, în comparație cu 24 de pacienți cu suferință respiratorie similară, care nu au primit anakinra, într-un spital din Oman. Pacienții care au primit anakinra au ajuns la ventilație mecanică într-un procent semnificativ mai redus, 31% față de 75%.

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

În cazul administrării la pacienți care nu au o afectare pulmonară importantă și nici inflamație severă, eficiența anakinra nu a fost dovedită; într-un RCT derulat în Franța la pacienți cu pneumonie și hipoxemie ușoară (inadecvat etichetați forme ușoare sau medii de boală), nu a fost constatată nicio diferență în termeni de rată de decese sau acces în terapie intensivă între cei care au primit anakinra și pacienții cu tratament standard.

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

3. Baricitinib

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

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

Ghidul NIH recomandă baricitinib 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), rituximab.

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 cât mai rapid după debutul fazei inflamatorii, pe criterii de beneficiu/risc în funcție de nivelul inflamației, manifestările clinice induse și de efecte adverse posibile. Tratamentul imunomodulator este recomandat unor subseturi de pacienți cu răspunsuri particulare la agresiunea infecțioasă, dar indicațiile nu sunt încă bine definite. 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 frecvente
Dexametazonă (alternativ metilprednisolon)	Antiinflamator: 6—8 mg iv/zi — Imunosupresie: 16 mg/zi (24 mg/zi la persoane cu obezitate)	10 zile	Iritație mucoasă digestivă Dezechilibrare diabet
Tocilizumab	8 mg/kg (maximum 800 mg per administrare)	1—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	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		

B.3. Managementul coagulopatiei

Abrevieri: TEV = trombembolism venos; TVP = tromboza venoasă profundă; HGMM = heparină cu greutate moleculară mică; NOAC = anticoagulante orale non-antivitamine K; C/Cr = clearance creatinină

Teste de laborator

a) 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.

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

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

d) 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

a) 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.

b) 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 3).

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 (v. 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 criterii clinice în dinamică.

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 externati 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 5):

— Scor IMPROVE-VTE ≥ 4 ;

— Scor IMPROVE-VTE ≥ 2 și D-dimer > 2 x limita superioară a normalului la internare.

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

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

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

j) În cazul pacienților cu trombocitopenie 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 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 4).

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 trombotic în cazul TEV va fi administrat cu indicații, 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 trombotprofilactică 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 3 — Preparate și doze pentru NOAC în indicațiile aprobate

Anticoagulant	Fibrilație atrială	TVP/TEV
Apixaban	5 mg — 2 x/zi sau 2,5 mg — 2 x/zi dacă există ≥ 2 din următoarele condiții: vârsta ≥ 80 de ani; $G \leq 60$ kg; Cr serică $\geq 1,5$ mg/dl	5 mg — 2 x/zi după 6 luni, dacă se continuă în profilaxie secundară 2,5 mg — 2 x/zi
Edoxaban	60 mg o dată/zi sau 30 mg o dată/zi dacă există \geq una dintre următoarele condiții: $G \leq 60$ kg; ClCr 30—50 ml/min.; folosire concomitentă de inhibitor P-gp (excepție amiodaronă, verapamil)	60 mg o dată/zi sau 30 mg o dată/zi dacă există \geq una dintre următoarele condiții: $G \leq 60$ kg; ClCr 30—50 ml/min.; folosire concomitentă de inhibitor P-gp (excepție amiodaronă, verapamil)
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 — 2 x/zi sau 110 mg — 2 x/zi la pacienții cu risc mare de sângerare	150 mg — 2 x/zi sau 110 mg — 2 x/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 și rivaroxaban sunt contraindicate la un ClCr < 15 ml/min. și trebuie folosite cu precauție la ClCr 15—29 ml/min.; edoxaban este nerecomandat la ClCr < 30 ml/min.; dabigatran este contraindicat la ClCr < 30 ml/min.

Tabelul 4 — Preparate și doze pentru HGMM

Anticoagulant	Doza profilactică	Doza terapeutică
Enoxaparină	40 mg sc o dată/zi 40 mg sc la 12 ore (IMC ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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)
Heparina nefracționată	5.000 u sc la 8—12 ore 7.500 u sc la 12 ore (IMC ≥ 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 5 — 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 specifice COVID-19)

Administrarea de antibiotice și alte antiinfecțioase la pacienții cu COVID-19 poate fi necesară pentru:

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

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

— o situație aparte reprezentată de reactivarea unor infecții la pacienții care primesc tratament imunosupresor (tuberculoză, infecții herpetice, pneumocistoză etc.).

În prima perioadă de evoluție a bolii, pacientul cu COVID-19 poate avea infecții bacteriene concomitente, de regulă respiratorii, care asociază frecvent procalcitonină serică crescută sau în creștere, leucocitoză cu neutrofilie, aspect radiologic de opacități pulmonare alveolare, D-dimeri > 1 μg/ml. Riscul de infecții bacteriene concomitente pare să fie semnificativ mai mic decât la pacienții cu gripă. 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 azitromicinii în tratamentul standard al COVID-19 și/sau al coinfecțiilor bacteriene în condițiile rezistenței frecvente a pneumococilor și probabil și a *Mycoplasma pneumoniae* la macrolide în România.

Apariția pneumoniei asociate ventilației mecanice a fost rară la pacienții cu COVID-19, chiar dacă durata medie de ventilație a fost de aproximativ 3 săptămâni. Într-o analiză a 150 de cazuri îngrijite la Wuhan, suprainfecția bacteriană a fost consemnată la 1% dintre cei care au supraviețuit și la 16% dintre cei care au decedat. În cazul apariției unei pneumonii asociate ventilației mecanice se va utiliza o schemă de tratament adaptată circulației microbiene din respectivul serviciu de terapie intensivă.

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 selectiv și bine documentat. Utilizarea corectă a anamnezei, a examenului fizic, a testelor biologice (procalcitonina și hemoleucograma), a explorărilor imagistice și a testelor microbiologice permite identificarea pacienților care necesită antibiotice pentru rezolvarea problemelor infecțioase asociate COVID-19. Având în vedere relativa raritate a infecțiilor asociate acestui sindrom, situația actuală ar fi putut 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 hipertonică 3%, nebulizări cu beta-mimetice;

— profilaxia escarelor la pacientul imobilizat/sever;

— profilaxia ulcerului de stres prin antisecretorii gastrice și nutriție enterală;

— în formele cu inflamație importantă și/sau hipoxemie, la pacienți diabetici riscul de cetoacidoză este mai mare și se recomandă corectare cu insulină cu acțiune rapidă;

— întreruperea fumatului.

Monitorizarea pacientului se face clinic și biologic:

- biochimie zilnic la pacientul cu forme medii-severe-critice;
- repetarea imagisticii și a testelor biologice se face obligatoriu în regim de urgență în caz de agravare clinică.

B.7. Controverse în terapia COVID-19

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

A existat o reticență privind utilizarea AINS în tratamentul COVID-19, legată de inhibarea efectului benefic al inflamației, susținută de date clinice restrânse. Este rațional să se administreze în scop simptomatic fie antitermice, fie AINS,

ținându-se cont de contraindicații generale și de efectele adverse posibile ale fiecărei categorii de medicamente. Pacienții aflați în tratament cu AINS pentru diverse afecțiuni pot continua dacă nu există interacțiuni medicamentoase majore cu medicația pentru COVID-19, cu monitorizarea efectelor adverse.

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

C. Recomandări privind tratamentul cazurilor spitalizate

Sumarul recomandărilor privind tratamentul cazurilor de COVID-19 spitalizate în funcție de severitatea bolii este prezentat în tabelul 6.

Tabelul 6 — Tratament propus în funcție de severitatea cazului de COVID-19 la pacienții spitalizați

Forma de boală (severitate)	Tratament recomandat	Durata recomandată
Asimptomatic	Nu	—
Ușoară	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 severitate	Simptomatice Antiviral de administrat cât mai precoce Anticoagulante — profilaxie sau terapie	Depinde de evoluția pacientului.
Severă a)/Critică b)	Antivirale (rol clinic discutabil dincolo de 14 zile de la debutul simptomelor; posibilă limitare a transmiterii) + anticoagulant — profilaxie sau terapie + dexametazonă (corticoid), 10 zile sau în funcție de evoluție + imunomodulare în cazuri selectate În indicații selective: plasmă de convalescent, antibiotice	Depinde de evoluția pacientului.

a) Sever = 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.

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

D. Recomandări pentru pacientul îngrijit la domiciliu

Sumarul recomandărilor privind tratamentul propus în funcție de severitatea cazului de COVID-19 la pacienții îngrijiți la domiciliu este prezentat în tabelul 7.

1. Pentru pacientul asimptomatic:

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

2. Pentru pacientul simptomatic:

— simptomaticele sunt permise — a se vedea capitolul B.6. Simptomatice și alte măsuri terapeutice (atenție la contraindicațiile fiecărui produs!);

— profilaxia anticoagulantă: se are în vedere dacă:
1) pacientul cu infecție SARS-CoV-2 are și o mobilitate redusă; sau 2) dacă are o formă medie-severă de COVID-19;

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

— este contraindicată administrarea de dexametazonă sau de alți corticosteroizi în formele ușoare de COVID-19 (faza inițială a bolii) pentru că poate stimula replicarea virală și agrava evoluția bolii;

— antiviralele descrise sunt utilizate off-label, așa încât se pot prescrie pentru administrare ambulatorie doar dacă sunt îndeplinite simultan următoarele condiții:

- dacă pacientul este de acord;
- se inițiază la pacienți în primele 7 zile de boală (faza virală a bolii);
- sunt prescrise de către medicul care a evaluat pacientul (medic de familie sau medic de la centrul de evaluare), după evaluare corespunzătoare: clinică, biologică, imagistică;
- cu continuarea monitorizării pacientului pe parcursul tratamentului și ulterior până la vindecare;

— medicația antivirală de administrare parenterală este de utilizat doar în mediul spitalicesc.

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

3. Pacientul monitorizat la domiciliu trebuie trimis rapid într-o unitate spitalicească dacă are una dintre următoarele manifestări:

- dispnee;
- febră care reapare după o perioadă de afebrilitate sau care persistă mai mult de 5—6 zile;
- tuse care apare sau care persistă dincolo de zilele 5—6 de boală;
- $SpO_2 \leq 94\%$ la pacientul care nu avea probleme respiratorii cronice.

Tabelul 7 — 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	—
Ușoară	Simptomatice Un antiviral disponibil pentru cei cu factori de risc evolutiv sever	Depinde de evoluția pacientului.
Medie	Pneumonie fără criterii de severitate Antivirale de administrat cât mai precoce Anticoagulante — profilaxie sau terapie	Depinde de evoluția pacientului.
Severă a)/Critică b)	Nu există condiții de îngrijire la domiciliu!	

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

b) Critic = 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 în healthcare settings, 9 February 2021. Stockholm: ECDC; 2021
3. Interim clinical guidance for adults with suspected or confirmed with COVID-19 în Belgium, 9 March 2021; Version 17. https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf
4. 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 4 aprilie 2021).
6. Al-Tawfiq JA, Al-Homoud AH, Memish ZA. Remdesivir as a possible therapeutic option for the COVID-19. Travel Medicine and Infectious Disease. 2020 Mar 5: 101615
7. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. Nat Commun. 2020; 11: 222.
8. Wang M, Cao R, Zhang L et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) în vitro. Cell Res. 2020; 30: 269-271. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0. Epub 2020 Feb 4.
9. Wang Y, Zhang D, Guanghua D et al. Remdesivir în adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. The Lancet, published online 29 april 2020, doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9
10. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. N Engl J Med. 2020: NEJMoa2007764. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
11. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. N Engl J Med. 2020 Dec 2. doi: 10.1056/NEJMoa2023184.

*) Referințele bibliografice sunt reproduse în facsimil.

12. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020 May 27. doi: 10.1056/NEJMoa2015301
13. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_ro.pdf (accesat la 18.07.2020)
14. Emergency use authorization (EUA) of casirivimab and imdevimab. casirivimab and imdevimab EUA Letter of Authorization (fda.gov)
15. Emergency use authorization (EUA) of bamlanivimab and etesevimab. Bamlanivimab and Etesevimab EUA Letter of Authorization February 25 2021 (fda.gov)
16. Du Z, Zhu F, Guo F, Yang B, Wang T. Detection of antibodies against SARS_CoV_2 in patients with COVID_19 *J Med Virol.* 2020 Apr 3. doi: 10.1002/jmv.25820.
17. Long, Q., Tang, X., Shi, Q. et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6>
18. Salazar E, Kuchipudi SV, Christensen PA, et al. Relationship between Anti-Spike Protein Antibody Titers and SARS-CoV-2 in Vitro Virus Neutralization in Convalescent Plasma. *bioRxiv* 2020.
19. Chai KL, Valk SJ, Piechotta V et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 10: CD013600. doi: 10.1002/14651858.CD013600.pub3.
20. Libster R, Pérez Marc G et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *N Engl J Med.* 2021 Feb 18;384(7):610-618. doi: 10.1056/NEJMoa2033700.
21. Joyner M, Wright RS, Fairweather D et al. Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5,000 patients. *J Clin Invest.* 2020. <https://doi.org/10.1172/JCI140200>.
22. Shrestha DB, Budhathoki P, Khadka S et al. Favipiravir versus other antiviral or standard of care for COVID-19 treatment: a rapid systematic review and meta-analysis. *Virol J.* 2020; 17:141. doi: 10.1186/s12985-020-01412-z.
23. 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.
24. Catteau L, Dauby N, Montourcy M, et al. Low-dose hydroxychloroquine therapy and mortality in hospitalised patients with COVID-19: a nationwide observational study of 8075 participants. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 56: 106144.
25. Chorin E, Dai M, Shulman E, et al. The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. *medRxiv* 2020.
26. Ivermectin | COVID-19 Treatment Guidelines (nih.gov)
27. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *NEJM.* DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
28. Villar J, Belda J, Añón JM et al. Evaluating the efficacy of dexamethasone in the treatment of patients with persistent acute respiratory distress syndrome: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2016; 17: 342. doi: 10.1186/s13063-016-1456-4.
29. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020; 324: 1307-16. doi: 10.1001/jama.2020.17021.
30. Rosas IO, Brau N, Waters M et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with COVID-19 Pneumonia. Accesat la <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.27.20183442v2.article-metrics>
31. F Hoffman-La Roche Ltd. Roche's phase III EMPACTA study showed Actemra/RoActemra reduced the likelihood of needing mechanical ventilation in hospitalised patients with COVID-19 associated pneumonia. Published September 18, 2020. <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-09-18.htm>

32. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19 - Preliminary report. medRxiv. 2021: 2021.2001.2007.21249390
33. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab în patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.11.21249258>
34. Navarro-Millán I, Sattui SE, Lakhanpal A et al. Use of Anakinra to Prevent Mechanical Ventilation în Severe COVID-19: A Case Series *Arthritis Rheumatol.* 2020;10.1002/art.41422.
35. Balkhair A, Al-Zakwani I, Al Busaidi M et al. Anakinra în hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia requiring oxygen therapy: results of a prospective, open-label, interventional study. *Int J Infect Dis.* 2020: S1201-9712(20)32458-9. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.149.
36. Kooistra EJ, Waalders NJB, Grondman I et al. Anakinra treatment în critically ill COVID-19 patients: a prospective cohort study. *Crit Care.* 2020; 24: 688. doi: 10.1186/s13054-020-03364-w.
37. CORIMUNO-19 Collaborative group. Effect of anakinra versus usual care în adults în hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2021; 9: 295-304. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30556-7.
38. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Dec 11:NEJMoa2031994. doi: 10.1056/NEJMoa2031994.
39. US Food and Drug Administration. Letter of authorization: Emergency use authorization (EUA) for emergency use of baricitinib, în combination with remdesivir, for treatment of suspected or laboratory confirmed coronavirus disease 2019 (COVID-19) în hospitalized adults and pediatric patients 2 years of age or older, requiring supplemental oxygen, invasive mechanical ventilation, or extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). 2020 Nov 19.
40. 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>
41. Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020; 58(7):1116-1120. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32172226>.
42. 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>.
43. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv.* 2018; 2(22): 3257-3291. Available at <https://www.hematology.org/education/clinicians/guidelines-and-quality-care/clinical-practice-guidelines/venous-thromboembolism-guidelines/>
44. 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
45. 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>.
46. 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>.
47. 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>.
48. 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>
49. Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, et al. Coronavirus disease 2019 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(2):100118. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32292903>.

50. Knight M, Bunch K, Vousden N, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. *BMJ*. 2020;369:m2107. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32513659>.
51. Delahoy MJ, Whitaker M, O'Halloran A, et al. Characteristics and maternal and birth outcomes of hospitalized pregnant women with laboratory-confirmed COVID-19 - COVID-NET, 13 states, March 1–August 22, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(38):1347-1354. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32970655>.
52. The American College of Obstetricians and Gynecologists. COVID-19 FAQs for obstetrician-gynecologists, obstetrics. 2020. Available at: <https://www.acog.org/clinical-information/physician-faqs/covid-19-faqs-for-ob-gynsobstetrics>. Accessed February 8, 2021.
53. Society for Maternal Fetal Medicine. Management considerations for pregnant patients with COVID-19. 2020. Available at: https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2336/SMFM_COVID_Management_of_COVID_pos_preg_patients_4-30-20_final.pdf. Accessed February 8, 2021.
54. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv*. 2018;2(22):3317-3359. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30482767>.
55. ACOG practice bulletin no. 196 summary: thromboembolism in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018;132(1):243- 248. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29939933>.
56. Wang M, Lu S, Li S, Shen F. Reference intervals of D-dimer during the pregnancy and puerperium period on the STA-R evolution coagulation analyzer. *Clin Chim Acta*. 2013;425:176-180. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23954836>.
57. Reger B, Peterfalvi A, Litter I, et al. Challenges in the evaluation of D-dimer and fibrinogen levels in pregnant women. *Thromb Res*. 2013;131(4):e183-187. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23481480>.
58. Hu W, Wang Y, Li J, et al. The predictive value of D-dimer test for venous thromboembolism during puerperium: a prospective cohort study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1076029620901786. Available at:
59. Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, Neal MD, McVerry BJ, Nicolau JC, et al. : Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19 The ATTACC, ACTIV-4a, and REMAP-CAP Investigators *N Engl J Med* 2021; 385:790-802
60. 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
61. 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>
62. 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>
63. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. Stockholm: ECDC; 2019.
64. 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/>
65. [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)
66. Patients taking ACE-i and ARBs who contract COVID-19 should continue treatment, unless otherwise advised by their physician. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. <https://www.hfsa.org/patients-taking-ace-i-and-arbs-who-contract-covid-19-should-continue-treatment-unless-otherwise-advised-by-their-physician/>
67. Expertise pharmacovigilance AINS et COVID-19, Mai 2020
-