

Ordinul 1418/2020 privind modificarea anexei la Ordinul ministrului sănătății nr. 487/2020 pentru aprobarea protocolului de tratament al infecției cu virusul SARS-Cov-2

Ordinul 1418/2020 din 2020.08.10

Status: Acte în vigoare

Versiune de la: 10 august 2020

Intră în vigoare:

10 august 2020 An

Ordinul 1418/2020 privind modificarea anexei la Ordinul ministrului sănătății nr. 487/2020 pentru aprobarea protocolului de tratament al infecției cu virusul SARS-Cov-2

Data act: 7-aug-2020

Emitent: Ministerul Sanatatii

Văzând Referatul de aprobare al Direcției generale asistență medicală, medicină de urgență și programe de sănătate publică din cadrul Ministerului Sănătății nr. NT 6.722 din 7.08.2020,

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

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

ministrul sănătății emite următorul ordin:

Art. I

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

Art. II

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

p. Ministrul sănătății,
Romică-Andrei Baci,
secretar de stat

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

(- Anexa la Ordinul nr. 487/2020)

(1)_

Având în vedere creșterea numărului de cazuri de COVID-19 pe teritoriul României, inclusiv a formelor severe de îmbolnăvire, și acumularea de noi date clinice, Comisia de boli infecțioase a Ministerului Sănătății propune un protocol de tratament revizuit; prima variantă a avut la bază un draft al colegilor infecționiști din Cluj. Acest protocol abordează cazul general al pacienților cu COVID-19, fără a aborda în detaliu situații particulare. Pentru realizarea acestui protocol am analizat prevederile documentelor emise de OMS și ECDC, ale ghidurilor terapeutice elaborate în China, Italia, Belgia, SUA (1-6) și alte materiale publicate de la realizarea versiunii anterioare.

Prin recomandările privind îngrijirea pacienților cu infecție cu SARS-CoV-2, prezentul protocol reprezintă un sprijin pentru deciziile comisiilor de politică ale medicamentului din cadrul unităților sanitare privind utilizarea "off-label" a unor medicamente potențial active.

Prezentul protocol terapeutic include principii grupate în următoarele capitole:

1. Medicație antivirală
2. Medicație imunomodulatoare, inclusiv plasma de convalescent
3. Medicație anticoagulantă
4. Antibiotice și alte medicații antiinfecțioase (cu excepția celor specifice COVID-19)
5. Suportul funcțiilor vitale
6. Alte măsuri terapeutice

1. Medicație antivirală

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

- limitarea riscului de trecere a pacientului către faza dominată de excesul de inflamație, în care apar mai frecvent manifestări severe de boală;
- reducerea duratei de evoluție a bolii și a spitalizării pacientului, ceea ce crește siguranța pacientului și reduce consumul de resurse pentru fiecare pacient în parte.

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

Antiviralele potențial active împotriva SARS-CoV-2 sunt:

- (Hidroxi) clorochina

Hidroxiclorochina a demonstrat activitate *in vitro* împotriva SARS-CoV-2, precum și unele rezultate pozitive în tratamentul pacienților cu COVID-19. Yao X. și colaboratorii au descoperit că, în comparație cu clorochina, hidroxiclorochina inhibă SARS-CoV-2 de 7,6 ori mai eficient *in vitro* (7). Hidroxiclorochina este mai bine tolerată față de clorochină și are mai puține interacțiuni medicament-medicament; în plus, a fost utilizată pe scară largă și în tratamente de durată în reumatologie, la doze mai mari chiar decât cele folosite frecvent în tratamentul COVID-19 (600 mg/zi față de 400 mg/zi), fără a genera efecte adverse în proporții semnificative. (Hidroxi) clorochina modifică pH-ul de la suprafața membranei celulare și, astfel, inhibă fuziunea virusului cu membrana celulară. De asemenea, poate inhiba replicarea acidului nucleic, glicozilarea proteinelor virale, asamblarea virusului și eliberarea virusului din celula infectată. Gautret P. și colaboratorii au evaluat 42 de pacienți și se indică o debarasare de virus mai rapidă la pacienții cu COVID-19 care au primit hidroxiclorochină (8). Balanța beneficii/riscuri posibile (eficiența *in vitro*, posibila eficiență în clinică și riscul redus de efecte adverse) a plasat hidroxiclorochina drept o alternativă terapeutică antivirală, obținându-se inclusiv autorizația provizorie de utilizare în SUA (9). Ulterior au apărut date contradictorii privind eficiența clinică a hidroxiclorochinei:

- ineficiență și efecte adverse: un studiu randomizat asupra a 150 de pacienți a arătat lipsa scăderii semnificative a duratei până la negativare SARS-CoV-2 și creșterea efectelor adverse la pacienții tratați cu hidroxiclorochină (10), alte studii au arătat că nu reduce letalitatea și nici necesarul de terapie intensivă (11, 12);

- eficiență: un studiu efectuat asupra a 2.541 de pacienți în SUA arată o reducere a riscului de deces prin COVID-19 la pacienți cu formă severă de boală, cu 66% în cazul tratamentului cu hidroxiclorochină comparativ cu tratamentul standard: 13,5% versus 26,4% (13).

Un impact important privind percepția asupra eficienței hidroxiclorochinei au avut trei decizii:

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

- suspendarea la 15 iunie 2020 a autorizației provizorii acordate de FDA pentru utilizarea hidroxiclorochinei în tratamentul COVID-19;

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

În România, hidroxiclorochina a fost folosită pe scară largă în scop terapeutic și uneori pentru prevenirea apariției de forme severe de COVID-19; datele negative și efectele adverse înregistrate au limitat prescrierea sa. Totuși, având în vedere datele favorabile existente, acest medicament rămâne încă o alternativă, în absența unor medicamente mai eficiente.

Un aspect particular dezbătut este asocierea hidroxiclorochinei cu azitromicina. Datele inițiale au sugerat o potențare importantă a eficienței clinice; ulterior, au fost publicate rezultate care nu au regăsit un asemenea beneficiu. Administrarea concomitentă a două medicamente care pot alungi QT pledează împotriva acestei asocieri; două studii au găsit o alungire semnificativă a QT la mai mult de 10% dintre pacienții tratați cu această asociere (14, 15).

Situația rezistenței bacteriene în România reprezintă un contraargument suplimentar la utilizarea azitromicinei. Societatea Americană de Boli Infecțioase recomandă utilizarea cu prudență a (hidroxi) clorochinei și evitarea asocierii dintre hidroxiclorochină și azitromicină (6).

- *Inhibitorii de protează*

Lopinavirul este un inhibitor de protează utilizat pentru a trata infecția HIV, asociat cu ritonavir pentru creșterea disponibilității sale. Lopinavirul are activitate *in vitro* împotriva coronavirusurilor, inclusiv împotriva SARS-CoV-2 (16). Datele clinice publicate până în prezent sunt discordante. Trei studii observaționale nu au decelat o reducere a duratei de excreție a virusului comparativ cu favipiravir sau cu placebo (17-19), în timp ce un alt studiu a evidențiat o eliminare mai rapidă a virusului în cazul administrării precoce, în faza inițială virală (20). Într-un studiu clinic randomizat efectuat asupra a 199 de pacienți cu forme medii și severe, Cao B. și colaboratorii au arătat că lopinavir/ritonavir a determinat o regresie mai rapidă a simptomelor și a redus rata de decese fără ca diferența să atingă pragul semnificației statistice; de menționat că inițierea tratamentului viral s-a făcut relativ tardiv în acest studiu (21). Într-un alt studiu simplu-orb (ELACOI Trial) cu 44 de pacienți cu forme ușoare-medii de boală, lopinavir/ritonavir a generat mai multe efecte adverse și nu a redus durata de excreție virală în comparație cu umifenovir sau cu placebo (22). Efectele adverse care au apărut la pacienții din studiul derulat de Cao B. și colaboratorii au determinat întreruperea administrării sale în 14% din cazuri (21).

Aceste rezultate au determinat un recul al utilizării lopinavir/ritonavir pentru tratamentul COVID-19. Totuși, având în vedere datele favorabile existente, acest medicament rămâne încă o alternativă, în absența unor medicamente mai eficiente. Un plus suplimentar este legat de forma de administrare lichidă - utilizabilă la pacientul intubat orotraheal și la

nou-născut.

Darunavir/Cobicistat a fost utilizat ca alternativă la pacienții care nu tolerează lopinavir/ritonavir, dar experiența cu el este mult mai limitată (4,5); producătorul darunavir/cobicistat afirmă lipsa de eficiență *in vitro* a acestuia împotriva SARS-CoV-2 și nu recomandă folosirea la pacienți cu COVID-19 (23), așa încât utilizarea sa nu mai este justificată. Darunavir asociat cu ritonavir a fost utilizat tot ca alternativă la pacienții care nu tolerează lopinavir/ritonavir, dar experiența este limitată.

- Remdesivir

Remdesivirul este un antiviral potențial util pentru tratamentul COVID-19, care inhibă ARN polimeraza ARN dependentă, blocând prematur transcripția ARN (24). Are activitate *in vitro* împotriva coronavirusurilor, inclusiv împotriva SARS-CoV-2 (25, 26). Datele obținute în studii clinice în tratamentul COVID-19 au fost contradictorii; Wang Y. și colaboratorii au inclus 237 de pacienți într-un studiu comparativ remdesivir versus placebo, care a fost întrerupt prematur din cauza lipsei de eficiență și a unei rate sporite de efecte adverse: 12% față de 5% placebo (27). Beigel J. și colaboratorii, într-un studiu care include 1.063 de pacienți cu forme severe tratați cu remdesivir versus placebo, au evidențiat un beneficiu discret în termeni de mortalitate: 8% versus 11,9% ($p=0,06$) și de durată până la ameliorare: 11 zile față de 15 zile, $p = 0,01$ (28). Goldman J.D. și colaboratorii au arătat o eficiență similară pentru durata de tratament de 5 zile și, respectiv, de 10 zile (29).

În prezent este utilizat în studii clinice, poate fi obținut pentru utilizare compasională individuală pentru gravide sau pentru copii peste 12 ani cu forme severe de COVID-19 (30) și există un program de "acces precoce" în mai multe state ale Uniunii Europene, prin care autoritatea națională gestionează utilizarea unei cantități de remdesivir, pe baza unei înregistrări provizorii a produsului în Europa (31).

Indicația actuală se armonizează cu principiul general al utilizării antiviralelor, cât mai precoce după debutul simptomatologiei, fiind mai eficient la pacienți cu hipoxie care nu au necesitat încă ventilație mecanică sau oxigenare extracorporeală transmembranară (6); durata de administrare a devenit mai flexibilă, 5-10 zile (durata maximă pentru pacienți intubați), în funcție de evoluția clinică și de negativarea testelor PCR SARS-CoV-2. Dozele recomandate sunt de 200 mg în prima zi (100 mg la 12 ore) și 100 mg în zilele următoare, în perfuzie endovenoasă, după diluare în ser fiziologic; durata administrării trebuie să fie de minimum 30 de minute (31).

- Alte antivirale potențial active

Umifenovirul are efect împotriva virusurilor gripale și este utilizat în această indicație în Rusia și în China; acțiunea antivirală se bazează pe blocarea pătrunderii virusului în celule (inhibitor de fuziune) și pe efectul imunomodulator. Un avantaj al său este reprezentat de efectele adverse reduse. În cadrul epidemiei de infecții cu SARS-CoV-2

din China, umifenovirul a fost utilizat în asociere cu alte virale; Deng L. și colaboratorii au constatat că la pacienții cu pneumonii necomplicate în cadrul COVID-19 asocierea umifenovirului cu lopinavir/ritonavir a permis debarasarea mai rapidă de virus la nivel nazofaringian și o mai rapidă regresie a modificărilor imagistice pulmonare față de pacienții care au primit monoterapie cu lopinavir/ritonavir (32). În prezent există două studii clinice în derulare în care este evaluat efectul umifenovirului, comparat cu lopinavir/ritonavir, respectiv cu tratamentul standard fără antivirale. Umifenovirul poate fi folosit și la copii peste 12 ani în cazul infecției cu SARS-CoV-2.

Având în vedere rezultatele favorabile comunicate și rata redusă de efecte adverse legate de administrarea sa, umifenovirul reprezintă o soluție pentru utilizarea în locul unui alt antiviral mai dificil de tolerat (lopinavir/ritonavir, remdesivir sau hidroxiclorochină).

Favipiravirul este un inhibitor al ARN-polimerazei care s-a utilizat pentru gripă și infecția cu virus Ebola. El a fost inițial produs în Japonia, dar din cauza efectelor teratogene în Japonia utilizarea sa este autorizată doar pentru situații speciale cum ar fi epidemii sau infecții emergente cu virusuri gripale. În cazul infecției cu SARS-CoV-2, favipiravirul a avut o eficacitate superioară în privința eradicării virale și a regresiei imaginilor pulmonare atât față de lopinavir/ritonavir, cât și față de umifenovir (33, 34). Dozele folosite au fost cele înregistrate pentru gripă: 1.600 mg la 12 ore în prima zi, apoi 600 mg la 12 ore timp de 7-14 zile. Nu este indicat la copii și a fost folosit în China la paciente din grupe de vârstă fertilă doar dacă aveau testul de sarcină negativ și întotdeauna asociat cu medicație contraceptivă pe durata tratamentului și minimum șapte zile după oprirea lui; bărbaților li s-a recomandat utilizarea prezervativului pentru cel puțin o săptămână după externare.

Având în vedere criteriile selective de includere, necesitatea informării pacienților, necesitatea administrării de contraceptive care pot avea interacțiuni medicamentoase semnificative, favipiravirul rămâne o alternativă terapeutică pentru cazurile în care alte antivirale nu sunt disponibile și în care toate condițiile menționate pentru evitarea pentru administrarea în siguranță sunt îndeplinite, de exemplu, la pacientele aflate la menopauză.

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

Medicament	Doze	Durată standard	Reacții adverse frecvente
Hidroxiclorochină*	2 x 400 mg/zi în prima zi (2 x 2 tb/zi), apoi 2 x 200 mg/zi (2 x 1 tb/zi) Copii: 5 mg/kgc/zi în 2 prize	5-7 zile	Tulburări de ritm/conducere
Lopinavir/Ritonavir* ****	2 x 400/100 mg/zi Copii: 2 x 300/75	7-14 zile	Diaree (40,9%), greață (40,9%),

	mg/m2/zi		stomatită (18,2%), anemie (45,0%), leucopenie (40,0%)
Umifenovir	3 x 200 (400) mg/zi	10 zile	
Favipiravir	1.600 mg la 12 ore în prima zi, apoi 600 mg la 12 ore 1.800 mg la 12 ore în prima zi, apoi 800 mg la 12 ore****	10 zile	Teratogen#, hiperuricemie (5%) ##, diaree (4,8%) ##
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	5-10 zile	Citoliză hepatică, flebite, constipație, greață

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

**Nu se folosesc asocieri de lopinavir/ritonavir cu hidroxiclorochină și/sau azitromicină la pacienții cu probleme cardiace cu risc de aritmii prin alungire de QT.

***Comprimetele de lopinavir/ritonavir pierd aproximativ jumătate din eficacitatea lor.

****Pentru aceste doze, toxicitatea favipiravirului 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 doze mai mici decât cele propuse.

În concluzie, tratamentul antiviral ar trebui început cât mai rapid după debutul simptomatologiei; în formele moderate-severe/critice se vor include de câte ori este posibil două antivirale, întrucât nu există date certe privind eficiența ridicată a vreunuia dintre cele utilizabile. Alegerea antiviralelor va depinde de efectele adverse posibile, de patologiile pacientului, precum și de disponibilitatea unuia sau altuia dintre antivirale la un moment dat. Forma de administrare influențează de asemenea alegerea antiviralelor - de preferat, remdesivir iv și/sau lopinavir/ritonavir sirop pentru pacienții intubați orotraheal.

2. Medicație imunomodulatoare, inclusiv plasma de convalescent

Faza inițială infecțioasă este urmată la unii pacienți de o a doua etapă, în care este exacerbât răspunsul inflamator-imun; în plan clinic aceasta este asociată cu recrudescența/agravarea simptomatologiei, mai ales a celei pulmonare, și o parte importantă dintre cazurile cu evoluție nefavorabilă sunt reprezentate de pacienți cu răspuns inflamator excesiv ("furtună de citokine"), de multe ori, adulți fără patologii anterioare semnificative. În același timp, un alt subset de pacienți poate avea un deficit de imunitate care împiedică realizarea controlului infecției cu SARS-CoV-2 și predispune la suprainfecții (mai frecvent, pacienți din grupele clasice de risc). Este importantă monitorizarea biologică cât mai amplă pentru a surprinde momentul accentuării reacției inflamatorii (eliberării excesive de citokine), cu ajutorul: proteinei C reactive în creștere, hemogramei (limfopenie, trombocitopenie), feritinei crescute, IL-6 în creștere, creșterii nivelului de fibrinogen și de D-dimeri, creșterii LDH.

Prin administrarea de medicație imunomodulatoare se încearcă reducerea riscului de evoluție nefavorabilă, inclusiv deces, la aceste categorii de pacienți. Efectele benefice pot fi contrabalansate de o imunodepresie prea intensă, cu întârzierea eradicării infecției cu SARS-CoV-2 și posibile reactivări de infecții cronice: tuberculoză, pneumocistoză, hepatite virale cronice.

Principalele încercări terapeutice în acest scop s-au bazat pe: corticoizi sistemici, imunosupresoare/modulatoare, plasmă de convalescent.

Corticoizi sistemici

Corticoizii reprezintă un tratament important în controlul sindromului de eliberare excesivă de citokine. Utilizați la pacienți cu detresă respiratorie acută în cadrul COVID-19, corticoizii au permis reducerea semnificativă a letalității, la 46% față de 62% la cei care nu au primit corticoizi (35). Un argument important în favoarea utilizării lor au fost datele preliminare ale studiului RECOVERY; cei 2.104 pacienți care au primit 6 mg de dexametazonă zilnic (până la externare sau maximum 10 zile) au avut o rată a letalității semnificativ mai redusă: 22,9% față de 25,7% între 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 (36).

De aceea, indicația specifică este în cazurile de COVID-19 cu exces de inflamație (valori crescute/în creștere ale parametrilor de inflamație monitorizați, vezi supra) și eventual cu pneumonie în evoluție (polipnee, scăderea SpO₂ sub 93% și a presiunii arteriale de oxigen), când administrarea ar trebui să se inițieze cât mai rapid: dexametazonă, iv, 8-24 mg/zi, pentru 7-10 zile, eventual metilprednisolon. Durata și doza se decid în funcție de evoluția pacientului. Corticoizii nu sunt indicați la pacienții care mențin o funcție respiratorie satisfăcătoare fără aport suplimentar de oxigen, la care beneficiul nu este evident, dar efectele adverse sunt la fel de frecvente ca și la alte grupe de pacienți (6).

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

situații:

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

Imunomodulatoare

- Tocilizumab

Acest antagonist de receptor de IL-6 a fost folosit la un subgrup de pacienți cu forme severe de COVID-19 la care există o activare excesivă a inflamației ("furtună de citokine"). Identificarea pacienților care ar beneficia de administrarea de tocilizumab se poate face pe baza unor parametri cum ar fi creșterea nivelului feritinei, scăderea numărului de limfocite și de trombocite, creșterea proteinei C reactive, a fibrinogenului și a nivelului de D-dimeri (37). Există date comunicate de Xu X. și colaboratorii privind eficiența tocilizumabului la o serie de 21 de pacienți din China; în urma administrării a 1-2 doze de tocilizumab s-au obținut afebrilitate la toți pacienții, scăderea necesarului de oxigen și corecția parțială a limfopeniei (38). Somers E.C. și colaboratorii într-un studiu observațional asupra a 154 de pacienți cu COVID-19 care necesitau ventilație mecanică au evidențiat o scădere a letalității cu 45%, în pofida unei dublări a riscului de suprainfecție bacteriană (54% față de 26%) (39). Rojas-Marte G. și colaboratorii au efectuat un studiu caz-control în care au fost incluși 193 de pacienți cu forme severe de COVID-19; a fost evidențiată o letalitate ceva mai redusă la pacienții care au primit tocilizumab (52% vs 62%), iar diferența a fost semnificativă pentru pacienții care nu au avut ventilație mecanică, 6% vs 27% (40).

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

- Anakinra

Anakinra este un antagonist de receptori de IL-1, înregistrat în prezent în tratamentul poliartritei reumatoide și al bolii Still; se administrează subcutanat, 100 mg/zi, dar în forme severe de boli inflamatorii se poate ajunge la 400 mg/zi. Pentru tratamentul sepsisului sever au fost folosite off-label doze de până la 3.600 mg/zi în perfuzie continuă, timp de câteva zile, fără reacții adverse mai frecvente în raport cu dozele standard. Primele date publicate sunt favorabile. Navarro-Millan I. și colaboratorii au evaluat 11 pacienți care au primit anakinra într-un spital din New York; cei șapte la care tratamentul s-a inițiat în primele 36 de ore de la instalarea insuficienței respiratorii nu au ajuns la ventilație mecanică, iar din ceilalți patru pacienți, la care prima doză s-a administrat după mai mult de patru zile de hipoxie, au supraviețuit trei (41). Într-un alt studiu derulat în Franța, din 52 de pacienți tratați cu anakinra 25% au necesitat terapie

intensivă, față de 73% într-un grup control de 44 de pacienți tratați anterior în același spital (42).

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

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

Plasmă de convalescent

Administrarea de plasmă de convalescent pleacă de la premisa că fostul pacient imunocompetent după infecția cu SARS-CoV-2 va avea un nivel suficient de anticorpi protectivi pentru a putea fi folosiți în scopul limitării replicării virale și al mitigării răspunsului inflamator excesiv la un pacient cu COVID-19. Duan K. și colaboratorii au comunicat că la o serie de 10 pacienți cu COVID-19 având afectare respiratorie, care necesitau oxigen suplimentar și care au primit plasmă de convalescent alături de terapia standard în acel spital, s-a observat o ameliorare clinică și biologică (43). Li L. și colaboratorii au efectuat un studiu randomizat asupra a 103 pacienți care a evidențiat atât o reducere a letalității, cât și o rată mai mare de ameliorare clinică la 28 de zile, fără a se atinge diferențe semnificative statistic în raport cu pacienții care nu au primit plasmă de convalescent (44).

Pentru a folosi plasma pacientului sunt necesare:

- obținerea acordului donatorului după confirmarea vindecării sale;
- prezența de anticorpi anti SARS-CoV-2 în titru suficient; FDA recomandă un titru de anticorpi neutralizanți de minimum 1/160. Întrucât determinarea de anticorpi neutralizanți nu este de multe ori disponibilă, se recurge la determinarea titrului de anticorpi IgG prin metodă ELISA; un titru de peste 1/1350 se corelează în peste 80% din situații cu un titru suficient de anticorpi neutralizanți (45);
- testarea donatorului pentru îndeplinirea criteriilor de donare de sânge: absența infecțiilor transmisibile prin sânge și absența anticorpilor anti-HLA care cresc riscul de TRALI (transfusion related acute lung injury).

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

corelate cu administrarea: TRALI, supraîncărcare posttransfuzională și reacții alergice (46).

Legat de utilizarea plasmei de convalescent există incertitudini legate de:

- momentul optim al recoltării - având în vedere datele limitate privind dinamica anticorpilor, inclusiv scăderea rapidă a titrului IgG anti SARS-CoV-2, în primele 2-3 luni după vindecare (47, 48);
- calitatea testelor de detecție de anticorpi;
- doza de plasmă eficientă; au fost folosite doze de 200-400 ml.

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

Tabel 2 - Medicație imunomodulatoare propusă pentru tratamentul COVID-19

Medicament	Doze	Durată standard	Reacții adverse frecvente
Dexametazonă (alternativă de rezervă - metilprednisolon)	8-16 mg iv/zi (24 mg/zi la persoane cu obezitate)	7-10 zile	Iritație mucoasă digestivă, dezechilibrare diabet
Tocilizumab	8 mg/kg (maximum 800 mg per administrare)	1-3 administrări la 8-12 ore interval între ele	Reactivări ale unor infecții: tuberculoză, hepatită cronică cu VHB, infecții herpetice, afectare hepatică până la insuficiență hepatică, perforație intestinală, hipercolesterolemie
Anakinra		7-10 zile	Afectare hepatică
Plasmă de	200-400 ml	o singură	Disfuncție

convalescent		administrare	respiratorie acută (TRALI), supraîncărcare posttransfuzională, reacții alergice
În curs de evaluare: siltuximab, baricitinib, rituximab			

În concluzie, tratamentul imunomodulator este indicat unui subset de pacienți cu evoluție potențial severă și ar trebui inițiat cât mai rapid după debutul fazei inflamatorii, pe criterii de beneficiu/risc în funcție de nivelul eliberării de citokine, de riscul de infecții și alte efecte adverse asociate. O abordare terapeutică rațională ar include două etape: a) corticoizi și/sau imunomodulatoare de administrare orală/subcutanată și b) imunomodulatoare administrate în bolus intravenos (exemplu - tocilizumab) asociate cu corticoizi. Tratamentul cu plasmă de convalescent se recomandă în prezent cu prioritate la pacienți cu forme severe, eventual cu infecții asociate COVID-19 și răspuns inflamator redus, pentru a compensa deficitul de răspuns imun. Alegerea imunosupresoarelor va depinde de efectele adverse posibile și de patologiiile pacientului, precum și de disponibilitatea unuia sau altuia dintre imunomodulatoare la un moment dat.

3. Medicatie anticoagulantă

Administrarea de anticoagulate la pacientul cu COVID-19 are:

- un scop profilactic, de a preveni apariția de evenimente trombotice majore și de microtromboze, în special în circulația pulmonară;
- un scop terapeutic, în cazul apariției de evenimente trombotice majore.

Datele acumulate arată că în cadrul COVID-19 există o stare procoagulantă evidentă, care poate agrava evoluția pacientului prin accentuarea disfuncției respiratorii, atât prin leziuni microscopice, de "coagulare intravasculară pulmonară", cât și prin trombembolism pulmonar major. Au fost descrise de asemenea tromboze venoase profunde, repetate trombozări ale liniilor de acces vascular etc. Cui S. și colaboratorii au identificat tromboze venoase profunde la 20 dintre cei 81 de pacienți cu pneumonie severă internați în ATI, iar la 17 dintre aceștia nivelul D-dimerilor era crescut de mai mult de trei ori valoarea normală. Dintre cei 20 de pacienți, opt au decedat (49). Reciproc, administrarea terapeutică de heparine fracționate a determinat reducerea letalității la un lot de 449 de pacienți cu forme severe de COVID-19 și/sau valori ridicate ale D-dimerilor (50). Limitarea mobilizării pacienților în timpul internării și alterarea balanței hidrice pot crește acest risc de evenimente tromboembolice.

Evaluarea nivelului de D-dimeri, fibrinogen, trombocite este obligatorie și poate oferi un reper pentru evoluția cazului și durata administrării. Rezultatele lui Thachil J. și colaboratorii sunt de regulă concordante: niveluri crescute ale D-dimerilor și fibrinogenemiei și trombocitopenie corelate cu severitatea cazului; un nivel al D-

dimerilor la evaluarea inițială de mai mult de patru ori normalul este considerat criteriu de severitate al bolii, indiferent de gradul disfuncției respiratorii (51). Prelungirea PT, APTT, creșterea D-dimerilor, scăderea fibrinogenului și a trombocitelor indică evoluție spre coagulare intravasculară diseminată (CID).

Recomandările sunt:

- nu sunt indicate anticoagulante la infecțiilor cu SARS-CoV-2 asimptomatici;
- continuarea tratamentului anticoagulant de către pacienții care au tratament inițiat anterior pentru alte afecțiuni; dacă există interacțiuni medicamentoase cu tratamentul administrat pentru COVID-19 se trece la administrarea terapeutică de heparină cu greutate moleculară mică;
- profilaxie a trombozelor venoase profunde pentru toți pacienții simptomatici internați, cu doze standard de heparină fracționată (cele mai multe date fiind legate de beneficiul enoxaparinei, 40 mg/zi la adult cu greutate corporală normală, ajustat la obezi și la pacienți cu insuficiență renală); în caz de contraindicații pentru acestea (trombocite sub 25.000/mm³, hemoragie activă) se va folosi fondaparinux - recomandare ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) sau dacă nu este disponibil se va recurge la profilaxia mecanică a trombozelor venoase profunde (51);
- profilaxia cu doze crescute de heparină (fracționată sau nu), administrate la 12 ore (doze "intermediare"), este preferată în mai multe clinici la unii pacienți cu factori de risc pentru tromboze profunde și cu forme mai severe de COVID-19, de exemplu pentru pacienții din terapie intensivă sau după externarea din terapie intensivă (52), la cei cu sindrom de furtună citokinică și creșterea semnificativă a D-dimerilor și/sau fibrinogenului; date nepublicate din China indică un beneficiu cert dacă valorile D-dimerilor sunt de peste șase ori normalul (53);
- tratament anticoagulant pentru pacienții cu tromboze profunde venoase, cu trombozarea repetată a liniilor de abord vascular sau cu tromboembolism pulmonar, cu heparină nefracționată sau fracționată;
- profilaxia anticoagulantă după externare se va administra selectiv pacienților care se recuperează după o formă severă de COVID-19, mai ales la cei peste 40 de ani, imobilizați, cu antecedente personale de patologie trombotică sau cu nivelul D-dimerilor mai mare decât dublul normalului; durata recomandată este de 7-14 zile pentru enoxaparină și șase săptămâni pentru rivaroxaban sau betrixaban după externare (54).

În plus, considerăm că pacienții cu agravarea disfuncției respiratorii ar trebui să primească anticoagulant în doză terapeutică până la efectuarea unei tomografii computerizate care să infirme leziuni tromboembolice pulmonare; în cazul în care efectuarea acestei explorări nu este posibilă, pacientul va rămâne cu doze terapeutice de anticoagulant pentru durata necesară corectării problemei respiratorii și normalizării

nivelului de D-dimeri.

Încadrarea pacienților în una sau alta dintre aceste indicații se reevaluează în funcție de evoluția clinică și a datelor de laborator.

Terapia de salvare în cazul eșecului administrării de heparinice în trombembolism pulmonar depășește obiectivul acestui protocol.

În concluzie, administrarea profilactică de anticoagulant sau continuarea tratamentului anticoagulant preexistent este indicată tuturor pacienților simptomatici cu COVID-19 dacă nu au o contraindicație absolută. Administrarea de doze mari de anticoagulant (intermediare sau chiar terapeutice) se face pentru indicațiile standard, dar și pentru pacienți cu COVID-19 cu agravarea suferinței respiratorii și/sau cu sindrom inflamator marcat ("furtună citokinică").

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

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

- tratarea infecțiilor inițiale asociate COVID-19 (de exemplu, pneumonii bacteriene);
- tratarea infecțiilor asociate asistenței medicale, mai frecvent respiratorii, dar și cu alte localizări: de părți moi, infecții sistemice și șoc septic, a infecțiilor cu *C difficile*;
- o situație aparte o reprezintă reactivarea unor infecții la pacienții care primesc tratament imunosupresor (tuberculoză, infecții herpetice, pneumocistoză etc.).

În prima perioadă de evoluție a bolii, pacientul cu COVID-19 poate avea infecții bacteriene concomitente, de regulă respiratorii, procalcitonină serică crescută de la început sau în creștere, leucocitoză cu neutrofilie, aspect radiologic de opacități pulmonare alveolare, d-Dimeri >1 microg/ml (55). 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 precoce instalată sunt cele recomandate pentru formele comunitare: amoxicilină clavulanat 1,2 g iv la 8 ore + doxiciclină 100 mg la 12 ore sau moxifloxacină 400 mg/zi (pentru gravide: ceftriaxonă + azitromicină); 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 (56). Fluorochinolona și macrolidele (inclusiv azitromicina) ar fi de evitat la pacienții cu tulburări de ritm sau de conducere din cauza riscului de a declanșa asemenea manifestări prin alungirea intervalului QT. Deși unele studii semnalează eficiența azitromicinei în asociere cu hidroxiclorochina, există și date contrarii, așa încât nu se poate susține includerea acestui antibiotic în tratamentul standard al COVID-19 și/sau al coinfecțiilor bacteriene în condițiile rezistenței frecvente

a pneumococilor și probabil și a *Mycoplasma pneumoniae* la macrolide în România (8, 57).

Apariția pneumoniei asociate ventilației mecanice a fost rară la pacienții cu COVID-19, chiar dacă durata medie de ventilație a fost de aproximativ trei săptămâni; într-o analiză a 150 de cazuri îngrijite la Wuhan, suprainfecția bacteriană a fost consemnată la 1% dintre cei care au supraviețuit și la 16% dintre cei care au decedat. În cazul apariției unei pneumonii asociate ventilației mecanice se va utiliza o schemă de tratament adaptată circulației microbiene din respectivul serviciu de terapie intensivă (58). Într-o metaanaliză Lippi M arată că valori ale procalcitoninei serice de peste 0,5 ng/ml sunt corelate cu risc sporit de evoluție nefavorabilă (59).

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, este indicată cu prudență și selectiv. Utilizarea corectă a anamnezei, a examenului fizic, a testelor biologice (procalcitonina și hemoleucograma), a explorărilor imagistice și a testelor microbiologice (hemoculturi, alte examene) poate 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 trebui să aibă o consecință neintenționată favorabilă, și anume limitarea presiunii de selecție de microorganisme rezistente la antibiotice și restrângerea circulației acestor microorganisme.

5. Suportul funcțiilor vitale

Îngrijirea pacienților cu forme severe și critice de COVID-19 se va face de către medici de terapie intensivă. Deși în cele câteva luni care au trecut de la debutul pandemiei au fost descrise multiple sindroame care pot pune în pericol prognosticul pacientului cu COVID-19 (disfuncții hemodinamice, insuficiență renală acută, suprainfecții bacteriene severe), principalul risc vital rămâne afectarea respiratorie severă și de aceea o atenție deosebită trebuie acordată monitorizării funcției respiratorii la pacientul COVID-19. Scăderea saturației de O₂ la 92% în aerul atmosferic la pacienți în repaus, fără suferință respiratorie anterioară, impune evaluarea rapidă a gazometriei arteriale și îmbogățirea aerului inspirat cu oxigen; măsuri suplimentare pentru reducerea hipoxemiei sunt decise de medicul de terapie intensivă. Obiectivul este de a evita agravarea hipoxiei tisulare fără a recurge pe cât posibil la intervenții mai invazive precum ventilația mecanică cu IOT sau oxigenarea extracorporeală. Dintre metodele posibile de intervenție este de avut în vedere că ventilația noninvazivă este o procedură care comportă un risc ridicat de aerosolizare de

SARS-CoV-2, mai ales în varianta de ventilație pe mască.

Elementele de detaliu în această privință depășesc scopul acestui protocol terapeutic.

6. Alte măsuri terapeutice 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;
- la pacienții cu secreții respiratorii vâscoase se poate recurge la fluidifierea secrețiilor prin nebulizări cu soluție hipertona și beta-mimetice;
- profilaxia escarelor la pacientul imobilizat/sever impune modificarea poziției la fiecare două ore;
- profilaxia ulcerului de stres prin antisecretoarii gastrice și nutriție enterală;
- există un risc de potențare a activității între statine și inhibitorii de protează asociați cu ritonavir; de aceea este propusă limitarea dozei de atorvastatin la 20 mg/zi;
- în formele cu inflamație importantă și/sau hipoxemie la pacienți diabetici riscul de cetoacidoză este mai mare și se recomandă corectare cu insulină cu acțiune rapidă;
- întreruperea fumatului.

Intervenții terapeutice controversate sau aparent inutile

Deși s-a discutat necesitatea înlocuirii inhibitorilor ACE și/sau a sartanilor din tratamentul pacientului cu COVID-19, Societatea Europeană de Cardiologie a emis la 13 martie 2020 o recomandare de a fi menținute în schemele de tratament; o recomandare identică a fost emisă în SUA în 17 martie 2020 de către Asociația Americană de Cardiologie (60, 61).

A existat o reticență privind utilizarea AINS în tratamentul COVID-19, exprimată public pe scară largă în Franța în martie 2020, legată de inhibarea efectului benefic al inflamației în cazuri de COVID-19 cu severitate redusă-medie. Nu există date clinice prin care să fie susținută această afirmație; este însă rațional de a fi prudenți la reacțiile adverse cum ar fi cele renale sau pe mucoasa digestivă. Pacienții aflați în curs de tratament cu AINS pentru diverse afecțiuni îl pot continua dacă nu există interacțiuni medicamentoase majore cu medicația pentru COVID-19, cu monitorizarea efectelor adverse ce pot apărea.

Sunt considerate inutile sau chiar nocive: imunoglobuline de administrare intravenoasă,

refacerea volemiei cu soluții coloidale (discutabil pentru albumină) (58).

Tabelul 3 - Tratament propus în funcție de severitatea cazului de COVID-19

Forma de boală (severitate)	Tratament recomandat	Durata recomandată
Asimptomatic	NU	-
Ușoară - IACRS	Un antiviral disponibil Profilaxie anticoagulantă recomandată (obligatorie la pacienții internați) dacă nu au tratament anticoagulant deja în curs pentru alte indicații	7 zile
Medie Pneumonie fără criterii de severitate	Antivirale (de preferat două antivirale) de administrat cât mai timpuriu Anticoagulante - profilaxie, doze intermediare sau terapie Dexametazonă (sau metilprednisolon) 7-10 zile +/- alte imunomodulatoare	Depinde de evoluția pacientului
Severă ^a /Critică ^b	Antivirale (rol clinic discutabil dincolo de 12-14 zile de la debutul simptomelor; se menține indicație epidemiologică) + anticoagulant terapeutic + dexametazonă (corticoid), 7-10 zile + tocilizumab (la pacienții cu inflamație excesivă) *, eventual alte imunomodulatoare** +/- plasmă de convalescent +/- antibiotice	Depinde de evoluția pacientului

^aSever = 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.

^bCritic = minimum unul dintre: detresă respiratorie acută; sepsis; alterarea conștienței; MSOF.

*Pentru tocilizumab 1-3 doze de 8 mg/kg la 8-12 ore interval.

**În caz de indisponibilitate a tocilizumabului sau inițiere mai devreme la pacientul cu inflamație în creștere semnificativă.

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

Testarea prezenței ARN viral în materiile fecale nu este justificată pe baza datelor existente.

(2) Acest protocol se bazează pe următoarele referințe:

1) Organization WH. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446>.

2) European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance for discharge and ending isolation in the context of widespread community transmission of COVID-19, 8 April 2020. Stockholm: ECDC; 2020

3) Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment (7th edition), China National Health Commission; March 4, 2020

4) Interim clinical guidance for patients suspected of/confirmed with COVID-19 in Belgium, 19 mars 2020; Version 4. https://epidemio.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf

5) GiViTI COVID19 meeting 10.03.2020 - intensive care patients

6) 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 17 iulie 2020).

7) Yao X, Ye F, Zhang M et al. *In Vitro* Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) *Clinical Infectious Diseases*, 2020 Mar 9. pii: ciaa237.

8) Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob*

Agents. 2020; 105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949

9) <https://www.fda.gov/media/136537/download> (accesat la 12.04.2020)

10) Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ*. 2020;369:m1849. Published 2020 May 14. doi:10.1136/bmj.m1849

11) Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS- CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMANetw Open*. 2020;3(4):e208857. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8857

12) Magagnoli J, Narendran S, Pereira F et al. Outcomes of Hydroxychloroquine Usage in US Veterans Hospitalized with COVID19, *Med* (2020), <https://doi.org/10.1016/i.medj.2020.06.001>

13) Arshada S, Kilgoreb P, Chaudhry ZS. Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19. *Int J Infec Dis*, 2020, 97: 396-403.

14) Molina JM, Delaugerre C, Goff J, et al. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection. *Medecine et Maladies Infectieuses* 2020.

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

16) Choy KT, Wong AYL, Kaewpreedee P et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication *in vitro*, *Antiviral Res*. 2020 Jun; 178: 104786.

17) Yan D, Liu X-y, Zhu Y-n, et al. Factors associated with prolonged viral shedding and impact of Lopinavir/Ritonavir treatment in patients with SARS-CoV-2 infection. 2020 doi: 10.1101/2020.03.22.20040832

18) Hu L, Chen S, Fu Y, et al. Risk Factors Associated with Clinical Outcomes in 323 COVID-19 Patients in Wuhan, China. *medRxiv* 2020 doi: 10.1101/2020.03.25.20037721.

19) Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* 2020;395:1054-62

20) Jin YH, Cai L, Cheng ZH et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia. *Military Medical Research* (2020) 7:4.

- 21) Cao B, Wang Y, Wen D et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 *N Engl J Med*. 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMoa2001282.
- 22) Li Y, Xie Z, Lin W, et al. An exploratory randomized, controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI). *medRxiv* 2020 doi: 10.1101/2020.03.19.20038984
- 23) <https://www.jnj.com/lack-of-evidence-to-support-darunavir-based-hiv-treatments-for-coronavirus>
- 24) 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
- 25) 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.
- 26) Wang M, Cao R, Zhang L et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell Res*. 2020; 30: 269-271. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0. Epub 2020 Feb 4.
- 27) Wang Y, Zhang D, Guanghua D et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*, published online 29 april 2020, doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9
- 28) <https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19>
- 29) 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
- 30) <https://www.gilead.com/news-and-press/company-statements/gilead-sciences-statement-on-access-to-remdesivir-outside-of-clinical-trials> (accesat 12.04.2020)
- 31) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_ro.pdf (accesat la 18.07.2020)
- 32) Deng L, Li C, Zeng Q. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study. *Journal of Infection*, <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.002>
- 33) Cai Q, Yang M, Liu D et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering* <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>
- 34) Chang C, Huang J, Cheng Z et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *medRxiv* preprint doi:

<https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>.

35) Wu C, Chen X, Cai Y et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020.

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

37) Mehta P, McAuley DF, Brown M et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*, online March 13, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)

38) Xu X, M Han, Li T et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with tocilizumab. In press.

39) Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19, *Clinical Infectious Diseases*, ciaa954, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa954>

40) Rojas-Marte G, Khalid M, Mukhtar O et al. Outcomes in patients with severe COVID-19 disease treated with tocilizumab: a case-controlled study, *QJM: An International Journal of Medicine*, hcaa206, <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa206>

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

42) . Huet T, Beaussier H, Voisin O et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020; 2: e393-400

43) Duan K, Liu B, Li C et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020 Apr 6. doi: 10.1073/pnas.2004168117

44) Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial [published online ahead of print, 2020 Jun 3]. *JAMA*. 2020;e2010044.

45) 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.

46) 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>.

- 47) 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.
- 48) 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>
- 49) Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020.10.1111/jth.14830.
- 50) Song JC, Wang G, Zhang W et al. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19. *Military Medical Research* (2020) 7:19 <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00247-7>
- 51) Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. published: 25 March 25, 2020 10.1111/jth.14810
- 52) Brigham and Womens Hospital - COVID19 Clinical Guidelines. Hematology. Accesat la 17 iulie 2020 la adresa <https://covidprotocols.org/protocols/hematology/#thrombotic-disease>
- 53) Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020. 10.1111/jth.14817.
- 54) 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 III Medical Population for Extended Thromboprophylaxis. *TH Open* 2020; 4: e59-r65.
- 55) 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>
- 56) Conferti 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>
- 57) European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. Stockholm: ECDC; 2019.
- 58) Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically III Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Medicine*. Accesat la <https://www.esicm.org/ssc-covid19-guidelines/>
- 59) Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019

(COVID-19): A meta-analysis. Clinica Chimica Acta, 2020; 505: 190-191.

60) [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)

61) 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/>

Publicat în Monitorul Oficial cu numărul 719 din data de 10 august 2020