

## ORDIN Nr. 487/2020 din 23 martie 2020

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

EMITENT: MINISTERUL SĂNĂTĂȚII PUBLICAT ÎN: MONITORUL OFICIAL NR. 242 din 24 martie 2020

Văzând Referatul de aprobare al Direcției generale de asistență medicală și sănătate publică din cadrul Ministerului Sănătății nr. VSC 3.987 din 23.03.2020, având în vedere prevederile art. 16 alin. (1) lit. g) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată, cu modificările și completările ulterioare, ținând cont de prevederile Decretului nr. 195/2020 privind instituirea stării de urgență pe teritoriul României, în temeiul prevederilor art. 7 alin. (4) din Hotărârea Guvernului nr. 144/2010 privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, cu modificările și completările ulterioare, **ministrul sănătății** emite următorul ordin:

ART. 1 Se aprobă Protocolul de tratament al infecției cu virusul SARS-Cov 2, prevăzut în anexă.

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

ART. 3 Anexa face parte integrantă din prezentul ordin.

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

### **Modificat prin ORDIN Nr. 503/2020 din 26 martie 2020**

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

EMITENT: MINISTERUL SĂNĂTĂȚII PUBLICAT ÎN: MONITORUL OFICIAL NR. 253 din 27 martie 2020

Văzând Referatul de aprobare nr. VSC 4.197 din 26.03.2020 al Direcției generale de asistență medicală și sănătate publică din cadrul Ministerului Sănătății, 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, 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.

ANEXĂ (Anexa la Ordinul nr. 487/2020)

## **PROTOCOL**

### **de tratament al infecției cu virusul SARS-Cov-2**

La ora actuală nu sunt medicamente aprobate pentru tratamentul infecției COVID-19, iar medicamentele propuse în acest protocol se bazează pe experiența în ultimele trei luni, dar și în cadrul epidemiei de SARS din 2003 și MERS 2012.

Pentru realizarea acestui protocol au fost analizate prevederile documentelor emise de OMS și ECDC, precum și ale ghidurilor terapeutice elaborate în China, Italia, Belgia.

Alături de orientarea privind îngrijirea pacienților cu infecție cu SARS-Cov-2, prezentul protocol va reprezenta un sprijin pentru deciziile comisiilor de politică ale medicamentului din cadrul unităților sanitare privind utilizarea "off-label" a unor medicamente potențial active, conform art. 27 din Decretul nr. 195/2020 privind instituirea stării de urgență pe teritoriul României.

## **Medicație antivirală**

### **• (hidroxi) clorochina**

Wang și colegii săi au evaluat in vitro cinci medicamente aprobate de FDA și două antivirale cu spectru larg împotriva SARS-Cov-2. Una dintre concluziile lor a fost: "clorochina, un medicament anti-malaric, utilizat și în bolile reumatice, cu efecte imunologice, este extrem de eficientă în controlul infecției cu 2019-nCoV in vitro" și că "datele de siguranță sugerează că ar trebui evaluată la pacienții umani care suferă de boala cu noul coronavirus". Într-un studiu recent, Gao și colab. indică faptul că, "potrivit datelor actuale, rezultate de la peste 100 de pacienți, au demonstrat că fosfatul de clorochină este superior placebo în inhibarea exacerbării pneumoniei, ameliorarea modificărilor imagistice pulmonare, promovând o reducere a multiplicării virusului și scurtarea evoluției bolii". Xueting Yao împreună cu colegii săi au descoperit că, în comparație cu clorochina, hidroxiclорochina inhibă SARS-Cov-2 de 7,6 ori mai eficient in vitro. Hidroxiclорochina este un analog al clorochinei care are mai puține interacțiuni medicament-medicament. Datele publicate în 17 martie 2020 de către grupul coordonat de Gautret C. indică o eliberare de virus mult mai rapidă la pacienții cu COVID-19 care au primit hidroxiclорochină. Mecanismul molecular de acțiune al clorochinei și hidroxiclорochinei nu a fost complet elucidat. În primul rând, medicamentele pot modifica pH-ul de la suprafața membranei celulare și, astfel, inhibă fuziunea virusului cu membrana celulară. De asemenea pot inhiba replicarea acidului nucleic, glicozilarea proteinelor virale, asamblarea virusului, transportul de noi particule de virus și eliberarea virusului din celula infectată.

### **• Inhibitorii de protează**

Lopinavirul este un inhibitor de protează utilizat pentru a trata infecția HIV, asociat cu ritonavir pentru creșterea disponibilității. Lopinavirul are activitate anti-coronavirus in vitro. În tratamentul sindromului respirator acut sever (SARS), cercetătorii din Hong Kong au descoperit că, în comparație cu monoterapia cu ribavirină, pacienții care primeau și lopinavir/ritonavir au avut un risc mai mic de suferință respiratorie acută (ARDS) sau de deces. În timpul epidemiei din Wuhan, utilizarea lopinavir/ritonavir a arătat efect favorabil în cazul administrării precoce, iar Jin și colab. îl recomandă ca terapie antivirală în faza inițială a bolii.

Darunavir/Cobicistat și atazanavir/ritonavir au fost utilizate ca alternative pentru pacienții care nu tolerează lopinavir/ritonavir, dar experiența cu ele este mult mai limitată.

### **• Remdesivir**

Remdesivirul poate fi cel mai bun medicament antiviral pentru tratamentul COVID-19. Experimente pe animale au arătat că, în comparație cu grupul de control, Remdesivir poate reduce efectiv titrul virusului la șoareci infectați cu MERS-CoV, reduce afectarea țesutului pulmonar și are efect mai bun decât cel al grupului tratat cu Lopinavir/Ritonavir combinat cu interferon-β. Remdesivir reduce eliminarea virusului după două zile de administrare. Medicamentul a finalizat faza III clinică pentru tratamentul infecției cu virusul Ebola și există date relativ complete de farmacocinetică și siguranță pentru organismul uman. Cu toate acestea, eficacitatea și siguranța remdesivir la pacienții cu COVID-19 trebuie să fie confirmate.

### **• 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 testat în asocieri cu alte virale; Deng L. și col. au constatat că, la pacienții cu pneumonii necomplicate în cadrul COVID-19, asocierea umifenovirului la lopinavir/ritonavir a permis debarasarea mai rapidă de virus de la nivel nazofaringian și o mai rapidă regresie a imaginilor pulmonare față de pacienții care au primit monoterapie cu lopinavir/ritonavir.

Favipiravirul este un inhibitor de ARN-polimerază care s-a utilizat pentru gripă și infecția cu virus Ebola. El a fost inițial produs în Japonia și utilizat mult mai frecvent în China; din cauza efectului teratogen, în Japonia utilizarea sa este autorizată doar în perioada de evoluție a unor epidemii sau infecții emergente. 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; el poate fi administrat doar la femei care nu sunt însărcinate (eventual cu administrare de medicație hormonală).

#### • **Inhibitorii de neuraminidază**

Administrarea de oseltamivir, peramivir sau zanamivir nu se justifică pentru tratamentul COVID-19, deoarece acest virus nu are neuraminidază; se recomandă asocierea medicației antigripale (oseltamivirul este disponibil în România) la pacientul cu COVID-19 până la excluderea diagnosticului de gripă prin test de amplificare genică sau atât cât este necesar pentru tratamentul unei infecții concomitente cu un virus gripal.

#### **Antibiotice**

Tratamentul antibiotic în prima perioadă de evoluție a bolii la pacientul care nu este internat în terapie intensivă este rezervat cazurilor cu suprainfecție bacteriană susținută de tuse productivă, procalcitonină serică crescută de la început sau în creștere, proteină C reactivă în creștere, leucocitoză cu neutrofilie, aspect radiologic de opacități pulmonare alveolare, d-Dimeri  $> 1 \mu\text{g/ml}$ . Riscul de suprainfecții bacteriene pare să fie semnificativ mai mic decât la pacienții cu gripă. 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 + claritromicină); durata de administrare nu va depăși 5 - 7 zile. Fluorochinolona ar fi de evitat la pacienții cu tulburări de ritm sau de conducere. Deși Gautret et al. semnalează eficiența azitromicinei în asociere cu hidroxiclorochina, o analiză realizată pentru doar șase cazuri nu poate susține includerea acestui antibiotic în tratamentul standard al COVID-19.

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.

#### **Tratament patogenic și simptomatic**

Utilitatea administrării de glucocorticoizi este discutabilă. Rezultatele la pacienți cu infecție cu SARS-Cov-1 au fost analizate în cadrul mai multor studii: 25 de studii nu au furnizat rezultate concludente, iar în patru alte studii s-a constatat o agravare a evoluției bolii. Ghidul propus de Surviving Sepsis Campaign pentru pacienții cu COVID-19 recomandă să nu se utilizeze corticoizi la formele ușoare-medii de boală și nici la cele severe, la cei cu ventilație mecanică care nu au detresă respiratorie acută.

În cadrul COVID-19 este rațional să se administreze corticosteroizi:

- la cazurile care au o altă indicație de utilizare a acestora, cum ar fi criza de astm bronșic, BPCO acutizat sau insuficiența suprarenaliană;
- în funcție de raportul risc/beneficiu: în cazurile de șoc septic neresponsiv la amine vasopresoare (HHC, de regulă 200 mg/zi) și în cazurile de detresă respiratorie acută cu evoluție către fibroză pulmonară, suficient de precoce, dar nu de la începutul tratamentului: metilprednisolon (1 - 2 mg/kgc/zi) sau dexametazonă, pentru 5 - 7 zile.

### Tocilizumab

Acest imunomodulator poate fi 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 trombocite, creșterea VSH și proteinei C reactive.

Tratamentul simptomatic poate fi util în majoritatea cazurilor.

### **Suportul funcțiilor vitale**

Îngrijirea pacienților cu forme severe și critice de COVID-19 se va face de către un medic ATI sau cu supervizarea acestuia. De aceea, elementele de detaliu în această privință depășesc scopul acestui protocol terapeutic. Valorile procalcitoninei de peste 0,5 ng/ml la adult indică un prognostic sever.

Cele mai frecvente afectări sunt cele ale funcției respiratorii și hemodinamice. Scăderea saturației de O<sub>2</sub> sub 90 - 92% în aerul atmosferic la pacienți în repaus, fără suferință respiratorie anterioară, impune îmbogățirea aerului inspirat cu oxigen; măsuri suplimentare sunt decise de medicul ATI - cu observația că ventilația non-invazivă este o procedură cu eficiență limitată, ce poate fi menținută pentru scurt timp și cu pacient atent supravegheat pentru o eventuală deteriorare a funcției respiratorii; în plus, ventilația noninvazivă comportă un risc ridicat de aerosolizare de SARS-Cov-2, mai ales în varianta de ventilație pe mască.

În cazurile spitalizate cu disfuncție respiratorie se va face prevenirea unor posibile complicații:

- profilaxia trombozelor venoase profunde; pacientul care are tratament cronic cu anticoagulante poate continua acest tratament;
- profilaxia escarelor impune modificarea poziției pacientului la fiecare două ore;
- profilaxia ulcerului de stres prin antisecretorii gastrice și reluarea rapidă a nutriției enterale.

### **Intervenții terapeutice controversate sau aparent inutile**

• Deși s-a discutat necesitatea înlocuirii inhibitorilor ACE și/sau a sartanilor din tratamentul pacientului diagnosticat cu COVID-19, dacă îi primea anterior, grupul Societatea Europeană de Cardiologie - grupul pentru HTA 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.

• Există o reticență privind utilizarea AINS în tratamentul COVID-19 care a fost exprimată public pe scară largă în Franța începând din 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 să fie presupuse mai frecvente efectele adverse ale AINS în cadrul COVID-19, cum ar fi cele renale sau pe mucoasa digestivă.

• Sunt considerate inutile sau chiar nocive: imunoglobuline intravenoase, plasma de la convalescenți, refacerea volemiei cu soluții coloidale (discutabil pentru albumină).

## Tratament propus în funcție de severitatea cazului și factorii de risc pentru evoluție severă

Forma de boală (severitate)	Tratament recomandat	Doza/zi	Durata standard a tratamentului	Reacții adverse
Asimptomatic			Nu	
Ușoară - IACRS Îngrijire în ambulatoriu	Paracetamol Alte simptomatice	3 x 500 mg/zi Copii - 3 x 10 mg/kgc/doza Doza standard	În funcție de evoluție	Hepatotoxicitate la depășirea dozei și a duratei de 7 - 10 zile
Ușoară - IACRS în spital	Hidroxiclorochină*)  dacă nu este posibil Lopinavir/ Ritonavir*) (Kaletra)	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 2 x 400/100 mg/zi (2 x 2tb/zi) Copii - 2x300/75 mg/ m <sup>2</sup> /zi	6 - 7 zile  5 - 7 zile	Tulburări de ritm/ conducere  diaree (40,9%), greață (40,9%), stomatită (18,2%), anemie (45,0%), leucopenie (40,0%)
Medie Pneumonie fără criterii de severitate	Hidroxiclorochină*) +  Lopinavir/ Ritonavir**)	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 2 x 400/100 mg/zi Copii - 2 x 300/75 mg/m <sup>2</sup> /zi	5 zile  10 - 14 zile	Se administrează cu mâncare sau cu o cană de lapte.
Severă <sup>a</sup> / critică <sup>b</sup>	Hidroxiclorochină*) +  Remdesivir sau  Lopinavir/ Ritonavir, dacă remdesivir nu este disponibil (până când este obținut)  ± Tocilizumab (la pacienții cu sindrom de "furtună de citokine"****) și disfuncție/disfuncții de organ)	2 x 400 mg/zi în prima zi, apoi 2 x 200 mg/zi Copii - 5 mg/kgc/zi în 2 prize 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  8 mg/kgc, maxim 800 mg perfuzie lentă la adult (12 mg/kg la copii sub 30 kg)	5 - 20 de zile  10 zile  1 - 3 doze la intervale de minimum 8 ore între ele	Neola (0724864363) - acces program compasional

\*) De efectuat EKG zilnic pentru evaluare QT; contraindicații: QT > 500 msec, miastenia gravis, porfirie, patologie retiniană, epilepsie; analiza beneficiu-risc în cazul gravidelor.

\*\*) Se înlocuiește lopinavir/ritonavir cu darunavir/cobicistat în asocierile cu hidroxiclorochină la pacienții cu probleme cardiace la risc de aritmii prin alungire de QT.

\*\*\*) Limfocitopenia hemofagocitară.

a. sever = minim unul dintre: frecvența respiratorie  $\geq 30$ /min ( $\geq 40$ /min la preșcolar); SaO<sub>2</sub>  $\leq 93\%$ ; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300; infiltrate pulmonare care cresc cu mai mult de 50% în 24 - 48 ore;

b. critic = minim unul dintre: detresă respiratorie acută; sepsis; alterarea conștienței; MSOF.

Durata de tratament este una orientativă, ea se poate prelungi sau scurta în raport cu evoluția pacientului, însă 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 de urgență în caz de agravare clinică.

Criterii de externare - ECDC, 10 martie 2020:

- clinic: afebril, după ameliorarea celorlalte simptome (diminuarea marcată - CDC; ameliorarea manifestărilor respiratorii și modificărilor radiologice - China);

- virusologic: două teste PCR SARS-CoV-2 consecutive negative, pe probe recoltate la minim 24 de ore între ele din nazofaringe și/sau orofaringe; aceste probe se recoltează la cel puțin șapte zile de la primul test pozitiv și după minimum trei zile de afebrilitate.

Cazurile ușoare se pot externa mai rapid sau chiar îngriji la domiciliu, cu următoarele recomandări: minimum 14 zile de izolare cu monitorizarea stării de sănătate (direct sau telefonic) și cu precauții luate: cameră individuală, purtarea măștii, mănâncă singur, igiena mâinilor, nu iese din casă, pentru a proteja membrii familiei și comunitatea. Testarea prezenței ARN viral în materiile fecale nu este justificată pe baza datelor existente.