

Ordinul nr. 487/2020 pentru aprobarea protocolului de tratament al infecției cu virusul SARS-Cov-2

În vigoare de la 24 martie 2020

Publicat în Monitorul Oficial, Partea I nr. 242 din 24 martie 2020. Formă aplicabilă la **26 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.

p. Ministrul sănătății,
Horațiu Moldovan,
secretar de stat

București, 23 martie 2020.

Nr. 487.

ANEXĂ

PROTOCOL

de tratament al infecției cu virusul SARS-Cov-2

La ora actuală nu sunt medicamente aprobate pentru tratamentul infecției COVID-19. Medicamentele propuse în acest protocol se bazează pe experiența epidemiei de SARS din 2003, MERS din 2012 și pe datele acumulate până acum din epidemia SARS-Cov2.

Evidențe medicale internaționale

Wang și colegii săi (Wang et al., 2020) 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 că "clorochina medicament antimalaric, 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., 2020) se 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 a descoperit că hidroxiclорochina este mai puternică decât clorochina, inhibând SARS-CoV-2 in vitro. Hidroxiclорochina este un

analog al clorochininei care are mai puține interacțiuni medicament- medicament. Mecanismul molecular de acțiune al clorochinei și hidroxiclorochinei nu a fost complet elucidat. Rezultatele studiilor anterioare au sugerat că clorochina și hidroxiclorochina pot inhiba coronavirusul printr-o serie de etape. 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, eliberarea virusului și alte procese pentru obținerea efectelor antivirale.

Lopinavirul este un inhibitor de protează utilizat pentru a trata infecția cu HIV, asociat cu ritonavir ca booster. Lopinavir și/sau lopinavir/ritonavir au activitate anticoronavirus in vitro. În tratamentul sindromului respirator acut sever (SARS), cercetătorii din Hong Kong au descoperit că, în comparație cu ribavirina singură, pacienți tratați cu lopinavir/ritonavir și ribavirina au avut un risc mai mic de suferință respiratorie acută (ARDS) sau deces. În timpul epidemiei din Wuhan utilizarea lopinavir/ritonavir a arătat efect favorabil dacă este utilizat precoce, iar Jin și colab. îl recomandă ca terapie antivirală în faza inițială a bolii.

Remdesivir poate fi cel mai bun medicament antiviral pentru tratamentul 2019-nCoV. Experimente pe animale au arătat că, în comparație cu grupul de control, remdesivir poate reduce efectiv titrul virusului la șoareci infectați cu (MERS)-CoV, îmbunătățește deteriorarea țesutului pulmonar și are efect mai bun decât cel al grupului tratat cu lopinavir/ritonavir combinat cu interferon-β. Medicamentul a finalizat faza III clinică pentru tratamentul infecției cu virusul Ebola și există date relativ complete de farmacocinetică și siguranță pentru corpul uman. Cu toate acestea, eficacitatea și siguranța remdesivir la pacienții cu 2019- nCoV trebuie să fie confirmată în continuare de cercetarea clinică. În plus, remdesivir reduce eliminarea virusului la 2 zile de administrare.

Inhibitorii de neuraminidază, oseltamivir, peramivir și zanamivir, nu se justifică pentru tratamentul COVID-19, deoarece acest virus nu are neuraminidază; se recomandă asocierea de oseltamivir 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.

Tocilizumabul poate fi folosit la un subgrup de pacienți cu forme severe de COVID-19 la care există o activare excesivă a inflamației. Identificarea acestor pacienți se poate face pe baza unor parametri cum ar fi creșterea nivelului feritinei, scăderea numărului de trombocite, creșterea VSH; aceștia sunt grupați în cadrul unui scor H (Mehta P et al.).

Utilitatea administrării de glucocorticoizi este discutabilă. Datele obținute la pacienți cu infecție cu SARS 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 (Stockman et al). Administrarea de corticosteroizi se face la cazurile care au o altă indicație de utilizare a acestora, cum ar fi criza de astm bronșic, insuficiența suprarenaliană; legat de cazurile de COVID-19 se iau în discuție cu aprecierea raportului risc/beneficiu: cazurile de șoc septic neresponsiv la amine vasopresoare și cazurile de detresă respiratorie acută cu evoluție către fibroză pulmonară, suficient de precoce, dar nu de la începutul tratamentului.

Tratamentul simptomatic poate fi util în majoritatea cazurilor; 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. Tratamentul antibiotic în prima perioadă de evoluție a bolii la pacientul care nu este internat în terapie intensivă este rezervat cazurilor cu suprainfecție bacteriană demonstrată prin tuse cu expectorație, procalcitonină crescută de la început sau în creștere, proteină C reactivă în creștere, leucocitoză cu neutrofilie, aspect radiologic de opacități pulmonare alveolare, d-Dimer mai mare 1 μg/ml. Riscul de suprainfecții bacteriene este semnificativ mai mic decât la pacienții cu gripă. Antibioticele recomandate în pneumonie sunt cele recomandate în pneumonia comunitară: amoxicilină clavulanat + doxiciclină sau moxifloxacină (pentru gravide: ceftriaxonă +

claritromicină); durata de administrare nu va depăși 5-7 zile. Fluorochinolona ar fi de evitat la pacienții cu tulburări cardiace de ritm sau de conducere.

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 (Ruan et al.).

Tratamentul insuficienței respiratorii se va face de către un medic ATI sau cu supervizarea acestuia. Cazurile cu insuficiență respiratorie vor fi monitorizate cu ASTRUP de 2 ori/zi.

O scădere a sat. $O_2 < 93\%$ în aerul atmosferic la pacienți în repaus fără suferință respiratorie anterioară este criteriu de boală severă; de asemenea și valorile procalcitoninei de peste 0,5 ng/ml la adult (Lippi G et al.).

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.

Scheme de tratament:

Forma de boală	Tratament recomandat	Doza/zi	Durata tratamentului	Reacții adverse
Asimptomatic	Nu			
Ușoară/fără pneumonie stadiul precoce ambulator	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/fără pneumonie stadiul precoce (primele 3 zile de la debutul clinic) Sau cei cu factori de risc	Lopinavir/Ritonavir* (Kaletra) Sau Hidroxiclorochină*	2 x 400/100 mg/zi (2 x 2 tb/zi) Copii 2 x 300/75 mg/m2/zi 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	7-10 zile 5-7 zile	Diaree (40,9%), greață (40,9%), stomatită (18,2%), febră (13,6%), anemie (45,0%), leucopenie (40,0%), hiperbilirubinemie
Ușoară/fără pneumonie stadiul precoce (peste 3 zile de la debutul clinic)	Paracetamol 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
Medie Pacient cu pneumonie fără	Hidroxiclorochină* +	2 x 400 mg/zi în prima zi	5 zile	Tulburări de ritm/conducere Vezi

semne de severitate		(2 x 2 tb/zi), apoi 2 x 200 mg/zi	10-14 zile	interacțiuni medicamentoase Liverpool Se administrează cu mâncare sau cu o cană de lapte.
Copilul cu pneumonie nonseveră are tuse sau dificultăți de respirație + tahipnee	Lopinavir/Ritonavir** (Se asociază dacă diagnosticul este stabilit în fază precoce.)	Copii - 5 mg/kgc/zi în 2 prize 2 x 400/100 mg/zi Copii - 2 x 300/75 mg/m2/zi		
Severă/critică - detresă respiratorie acută - confuzie/comă - sepsis - MSOF	Hidroxiclorochină* + Remdesivir*** (lopinavir/ritonavir dacă nu este disponibil) ± Tocilizumab (la pacienții cu sindrom inflamator excesiv**** 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 endovenoasă lentă la adult (12 mg/kg la copii sub 30 kg)	5-20 de zile 10 zile 1-4 doze la intervale de minim 8 ore între ele	Neola (072486436) - acces program compasional dacă pacientul este ventilat mecanic

* De efectuat EKG zilnic pentru evaluare QT; contraindicații: SD. 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.

*** Lopinavir/Ritonavir până la obținerea remdesivir (sau dacă nu se poate obține remdesivir).

**** Limfocitopenia hemofagocitară.

Grupe de risc: > 65 ani și/sau disfuncții de organ (pulmonară, cardiacă, hepatică), DZ, coronaropatie, BPOC, HTA

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 internat; 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 CoV2 consecutive negative, pe probe recoltate la minimum 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 rapid sau chiar îngriji la domiciliu, cu următoarele recomandări (ECDC, 10 martie 2020): 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.