

PROTOCOL CLINIC INSTITUȚIONAL
INFECȚIA CU CORONAVIRUS DE TIP NOU (COVID-19),
EDIȚIA II

APROBAREA Protocolului Clinic Instituțional ”Infecția cu coronavirus de tip nou (COVID_19), Ediția II”

- Ședința Consiliului Calității din 24.01.2022, proces verbal nr. 1
- Ordinul nr.32 19.01.2022 Cu privire la aprobarea Protocolului Clinic Instituțional ”Infecția cu coronavirus de tip nou (COVID-19)”, ediția VII

Acest protocol este elaborat și revizuit sistematic de grupul de lucru al IMSP Spitalul Clinic Republican ”Timofei Moșneaga”

Nr.	Nume, prenume	Subdiviziunea
1.	Inga Cebotari	Departamentul COVID-19
2.	Mihai Ouș	Secția de internare
3.	Svetlana Franco	Laboratorul
4.	Irina Croitor	Farmacia
5.	Marcela Chilianu	Serviciul sanitar-epidemiologic
6.	Ina Harghel	Serviciul de statistică

CUPRINS

ABREVIERI ȘI NOTAȚII CONVENȚIONALE.....	4
SUMARUL RECOMANDĂRILOR.....	5
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ.....	7
A.1. Diagnosticul.....	7
A.2. Codul bolii.....	7
A.3. Utilizatorii.....	8
A.4. Obiectivele protocolului.....	8
A.5. Definiții folosite.....	8
A.6. Clasificarea COVID-19 și complicațiile acestuia.....	11
A.7. Informație epidemiologică.....	12
B. PARTEA GENERALĂ.....	16
C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ.....	18
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR.....	20
C.2.1. Forme clinice.....	20
C.2.2. Profilaxia COVID-19.....	20
C.2.3. Semnele clinice specifice infecției COVID-19.....	23
C.2.4. Criterii de conduită în COVID-19.....	24
C.2.5 Traseul pacientului la nivel de spital.....	27
C.2.6. Criterii de alertă.....	29
C.2.7. Investigații paraclinice de laborator și instrumentale.....	30
C.2.8. Tratamentul pacienților cu COVID-19 în condiții de staționar.....	37
C.2.9 Externarea din spital a pacienților cu COVID-19.....	49
C.2.10. Managementul pacienților cu COVID-19 suspecți sau confirmați și SCA.....	49
D. RESURSE UMANE.....	50
E. INDICATORII DE ACTIVITATE.....	51
F. ACTIVITATEA MEDICO-ORGANIZAȚIONALĂ.....	52
FIȘA STANDARTIZATĂ PENTRU AUDITUL MEDICAL.....	54
ANEXE.....	57
BIBLIOGRAFIE.....	69

ABREVIERI ȘI NOTAȚII CONVENȚIONALE

ACOD	anticoagulante orale directe
ARDS	sindromul de detresă respiratorie acută
ARN	acid ribonucleic
aPTT	activated partial thromboplastin time
BPCO	boală pulmonară cronică obstructivă
CID	coagulare intravasculară diseminată
CIM	clasificarea internațională a maladiilor
CPAP	ventilație cu presiune pozitivă continuă în căile aeriene
CrCl	creatinine clearance
CT	tomografie computerizată
Dd	Ddimeri
DMU	departamentul de medicină urgentă
EPP	echipament de protecție personală
ECG	electrocardiograma
FA	fibrilație atrială
FCC	frecvența contracțiilor cardiace
FiO₂	fracția de O ₂ în aerul inspirat
FR	frecvență a respirației
HMMM	heparine cu masă moleculară mică
HNF	heparine nefracționate (heparini natrium)
IM, i.m.	Intramuscular
INR	international normalized ratio
IV, i.v.	Intravenos
MEVS	ModifiedEarlyWarningSystem (Criteriile de alertă precoce)
MODS	sindromul de disfuncție multiorganică
MSMPS	Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale
OD	o data pe zi
OI	indicele oxigenării
OSI	indicele oxigenării utilizând SpO ₂
PaCO₂	presiunea parțială a bioxidului de carbon în arteră
PaO₂	presiunea parțială a oxigenului în arteră
PaO₂/FiO₂	indicele oxigenării
PCN	protocol clinic național
PEEP	presiune pozitivă la sfârșitul expirului
PO	oral
RT-PCR	real-time – reacție de polimerizare în lanț
RFG	rata de filtrare glomerulara
SARI	infecții respiratorii acute severe
SARS-CoV-2	abrevierea virusului ce provoacă COVID-19
SaO₂	saturația sângelui cu oxigen
SC	subcutan
SCA	sindrom coronarian acut
SIRS	sindrom de răspuns inflamator sistemic
SpO₂	saturația cu oxigen a sângelui periferic
ȘTI	șoc toxico-infecțios
TA	tensiunea arteriala
TID	3 ori pe zi
TRC	timpul reumplere capilare
UPU	unitate de primiri urgente
USG	ultrasonografie

SUMARUL RECOMANDĂRIILOR

1. Profilaxia specifică a infecției cu virusul SARS CoV-2 include administrarea preparatelor imunobiologice cu scop de prevenire a bolii, conform prevederilor cadrului normativ elaborat și aprobat de MS în baza recomandărilor Organizației Mondiale a Sănătății.
2. Toate cazurile suspecte la infecția cu virusul SARS CoV-2 vor fi testate pentru a confirma diagnosticul de COVID-19.
3. Până la obținerea rezultatului, toate cazurile suspecte trebuie să fie gestionate ca și potențial infectat COVID-19. Dacă testarea nu este disponibilă, persoana va fi gestionată ca un caz probabil (pe baza suspiciunilor clinice) și trebuie îngrijită conform prevederilor prezentului protocol.
4. Confirmarea standard a infecției acute SARS-CoV-2 se bazează pe depistarea secvențelor virale unice prin teste de amplificare a acidului nucleic (NAAT), cum ar fi reacția de polimerizare în lanț și revers-transcriere (rRT-PCR) sau AG SARS-CoV-2
5. Pacienții cu COVID-19 se vor investiga activ în vederea depistării maladiilor infecțioase concomitente, iar la necesitate se va efectua hemocultura.
6. În cadrul traseului de îngrijire a pacienților cu COVID-19 se vor lua în considerare coinfecțiile (gripa/alte IRA, TBC) și/sau bolile cronice, cu asigurarea faptului că aceste alte condiții pot fi gestionate în conformitate cu protocoalele clinice instituționale pentru aceste maladii.
7. În IMSP SCR "Timofei Moșneaga" se va realiza triajul pacienților cu suspecție la COVID-19 conform prevederilor în vigoare și se va evalua starea pacientului pentru a determina gravitatea maladiei.
8. Persoana NEVACCINATĂ care a avut contact direct apropiat cu persoana confirmată cu COVID-19 (vezi definiția de caz contact direct) va fi plasată în carantină pe o perioadă de 10 zile. În această perioadă starea de sănătate a persoanei va fi monitorizată. Regimul de carantină poate fi întrerupt după a 5-a zi, dacă persoana nu are semne clinice și efectuează un test PCR COVID-19 sau test rapid de diagnostic Ag SARS CoV-2, iar rezultatul acestuia este negativ prin act confirmat.
9. Persoana VACCINATĂ care a avut contact direct apropiat cu persoana confirmată cu COVID-19 (vezi definiția de contact direct) NU va fi plasată în carantină, dar se va monitoriza starea de sănătate și se vor respecta măsurile de prevenire a transmiterii virusului SARS-CoV-2 (purtarea măștii, distanța fizică, igiena mâinilor) și la a 5-a zi va fi testată prin test PCR COVID-19 sau test rapid de diagnostic Ag SARS CoV-2. În cazul testului negativ, persoana își va continua activitatea, iar în cazul testului pozitiv, se va aplica conduita pentru persoanele confirmate cu COVID-19. În caz de nerespectare a condițiilor specificate pentru persoana vaccinată, aceasta va fi plasată în carantină pentru o perioadă de 10 zile din momentul stabilirii contactului cu persoana confirmată pozitiv cu COVID-19.
10. Persoana nevaccinată/vaccinată anti-COVID-19 cu semne clinice de boală va fi inclusă în categoria de suspecți și se va indica testarea pentru identificarea virusului SARS-CoV-2. În cazul rezultatului pozitiv, aceasta va urma conduita clinică pentru COVID-19 menționată în acest protocol.
11. **Persoanele care au făcut boala în ultimele 90 zile și nu prezintă semne clinice NU se plasează în carantină.**
12. După evaluarea inițială și, în caz de necesitate după stabilizarea stării, în funcție de necesitățile medicale ale pacientului, la întrunirea criteriilor de spitalizare, pacienții se vor referi în una din secțiile din Departamentul COVID-19 pentru acordarea asistenței medicale.

13. **Pacienților cu forme asimptomatice de COVID-19 NU li se indică tratament!**
14. Pacienților cu forme ușoare de COVID-19 li se indică tratament simptomatic, cum ar fi administrarea de antipiretice pentru febră și durere, nutriție și rehidratare adecvată, monitorizare continuă cu privire la semnele de agravare, care trebuie să inducă îngrijiri urgente.
15. **Pacienților cu forme ușoare de COVID-19 NU li se indică terapie cu antibiotice sau administrarea acestora cu scop profilactic!**
16. În cazul necesității administrării tratamentului antimicrobian se vor indica de preferință antibiotice din grupa Access (cum ar fi: amoxicillinum+acidum clavulanicum, ampicillinum, cefazolinum, cefalexinum etc). De preferat calea orală de administrare, cu o durată cât mai scurtă posibil a tratamentului empiric, 5-7 zile.
17. **Pacienților adulți, cu excepția gravidelor, cu forme ușoare de COVID-19 sau cu pneumonie non-severă, cu factori de risc pentru evoluție nefavorabilă, se va administra medicația antivirală cât mai precoce după stabilirea diagnosticului (se recomandă, în primele 5 zile de la debutul perioadei simptomatice).**
18. **Pacienților cu forme ușoare de COVID-19 sau cu pneumonie non-severă NU li se indică glucocorticoizi!**
19. Pacienții cu forme ușoare de COVID-19 se vor consilia cu privire la semnele și simptomele complicațiilor care trebuie să inducă îngrijiri urgente.
20. **Pacienților care au indicații, tratamentul cu Remdesivir li se va administra cât mai precoce (la 1-6 zi a maladiei), cu precauție deosebită în cazul pacienților cu patologii cardiace concomitente.**
21. Pacienții cu COVID-19 se vor monitoriza pentru semne sau simptome sugestive de tromboembolism, cum ar fi accidentul vascular cerebral, tromboza venoasă profundă, embolia pulmonară sau sindromul coronarian acut. Dacă acestea sunt suspectate clinic, se continuă imediat conduita cazului cu schemele de diagnostic și tratament conform protocoalelor clinice naționale respective.
22. Pacienților cu forme severe de COVID-19, spitalizați în secții non-ATI, inclusiv cu afectarea pulmonilor peste 30%, li se recomandă tromboprofilaxie, în lipsa contraindicațiilor, cu HMMM mai preferabil comparativ cu HNF, în doze profilactice care pot fi majorate până la doze intermediare, iar în cazul celor cu factori de risc major (cu necesități în suport de O₂ + Dd >4x față de limita superioară a normei sau SIC score ≥ 4) se iau în considerație doze terapeutice de HMMM.
23. Pacienților cu forme critice, spitalizați în secțiile de ATI COVID-19, li se recomandă tromboprofilaxie, în lipsa contraindicațiilor, cu HMMM mai preferabil comparativ cu HNF, în doze intermediare, luând în considerație situațiile clinice particulare, în raport cu riscul hemoragic, iar în cazul celor cu factori de risc major (cu necesități în suport de O₂ + Dd >4x față de limita superioară a normei sau SIC score ≥ 4) se iau în considerație doze terapeutice de HMMM.
24. În contextul tratamentului COVID-19 trebuie să se acorde atenție sporită numeroaselor efecte secundare ale medicamentelor administrate, precum și interacțiunilor dintre medicamente, ambele putând afecta simptomatologia COVID-19 (inclusiv efectele asupra funcției respiratorii, cardiace, imune, neurologice și mentale).
25. Se recomandă identificarea și evaluarea promptă a anxietății și simptomelor depresive în contextul COVID-19 și inițierea strategiilor de sprijin psihosocial și intervenții de primă linie, pentru gestionarea noilor simptome de anxietate și depresie.

26. Se recomandă aplicarea strategiilor de sprijin psihosocial ca intervenții de primă linie pentru gestionarea problemelor de somn în contextul stresului acut.
27. Înainte de externare pacienții cu COVID-19 se vor examina pentru necesitățile de reabilitare, pentru a facilita referirea ulterioară.
28. Pacienților cu COVID-19 trebuie să li se ofere educație și sprijin pentru autogestionarea respirației și pentru reluarea activităților, atât într-un mediu spitalicesc, cât și nespitalicesc în care sunt îngrijite cazurile de COVID-19.
29. Pacienților cu COVID-19 li se recomandă oferirea programelor de reabilitare individualizată, de la subacute până pe termen lung, în funcție de nevoile acestora. Prescrierea și acordarea serviciilor de reabilitare trebuie să fie ghidate de simptome persistente și limitări funcționale.
30. **Nu se recomandă utilizarea Lopinavirum/Ritonavirum și Hydroxychloroquinum, Ivermectinum în tratamentul infecției COVID-19, deoarece nu au dovedit eficacitate.**

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnosticul. Exemple de formulare a diagnosticului clinic:

- COVID-19, forma ușoară
- COVID-19, forma moderată
- COVID-19, forma severă cu sindrom de detresă respiratorie. Insuficiență respiratorie acută gradul II. Edem pulmonar, gradul I.
- COVID-19, forma severă cu pneumonie. Insuficiență respiratorie acută, gradul I.

A.2. Codul bolii

Actualmente în Republica Moldova se aplică clasificarea internațională a maladiilor CIM-10. Conform recomandărilor OMS (<https://www.who.int/classifications/icd/covid19/en/>) infecției cu noul coronavirus (COVID-19) i se atribuie următoarele coduri de urgență CIM-10:

- **U07.1** - COVID-19 **cu virus identificat**, valabil pentru cazurile confirmate;
- **U07.2** - COVID-19 **cu virus neidentificat**, valabil pentru un diagnostic clinic sau epidemiologic, în care confirmarea de laborator este neconcludentă sau nu a putut fi efectuată din anumite motive.

Ambele coduri (U07.1 și U07.2) pot fi folosite pentru codificarea cauzei decesului.

- **U09.9** - Condiții post-COVID-19, nespecificate
- **U10.9** - Sindromul inflamator multisistemic, asociat cu COVID-19, nespecificat
- **U11.9** - Necesitatea imunizării contra COVID-19, nespecificată
- **U12.9** - Evenimente adverse post-imunizare (EAPI) după vaccinurile anti-COVID-19

A.3. Utilizatorii

Medicii, asistenții medicali și personalul auxiliar al instituției din:

- Secția de internare
- Secțiile din Departamentul COVID-19
- Serviciul de laborator
- Farmacia

- Serviciul statistic
- Serviciul sanitar-epidemiologic

Notă: Protocolul la necesitate poate fi utilizat și de alți specialiști, implicați în asistența medicală acordată pacienților cu complicații ale infecției COVID-19.

A.4. Obiectivele protocolului

1. Sporirea depistării precoce (în primele 12-24 ore de la debutul bolii) a persoanelor cu COVID-19 (caz suspect, probabil, confirmat).
2. Ameliorarea calității asistenței medicale de urgență acordate bolnavilor cu COVID-19 (caz suspect, probabil, confirmat).
3. Optimizarea calității examinării, tratamentului și supravegherii pacienților cu COVID-19 caz confirmat (caz suspect, probabil, confirmat).
4. Reducerea ratei de complicații și letalitate a pacienților cu COVID-19 (caz suspect, probabil, confirmat).

A.5. Definiții folosite

Coronavirusurile (CoV) sunt o familie numeroasă de virusuri care provoacă boli ce variază de la răceală comună la boli mai severe, cum ar fi Sindromul Respirator din Orientul Mijlociu și Sindromul Respirator Acut Sever. COVID-19 este o boală nouă care a fost descoperită în anul 2019 și nu a fost identificată anterior la om. Infecția cu coronavirus de tip nou (COVID-19) este provocată de virusul SARS-CoV-2.	
DEFINIȚII DE CAZ	
Caz suspect de COVID-19	A. O persoană care îndeplinește criteriile clinice ȘI epidemiologice: <u>Criterii clinice:</u> • Debut acut de febră ȘI tuse SAU • Debut acut al ORICE TREI SAU MAI MULTE dintre următoarele semne sau simptome: Febră, tuse, slăbiciune/oboseală generală, cefalee, mialgie, durere în gât, rinoree, dispnee, anorexie/greață/vomă, diaree, stare mentală alterată. ȘI <u>Criterii epidemiologice:</u> Cel puțin unul din următoarele: 1. Contact direct cu un caz confirmat cu COVID-19 în perioada de 14 zile anterioară datei debutului, 2. Domiciliat în instituții rezidențiale și locații cum ar fi tabere în perioada de 14 zile anterioare datei debutului simptomelor; 3. Domiciliere în / sau deplasare spre o zonă cu transmitere comunitară în orice moment în perioada de 14 zile înainte de debutul simptomelor; 4. Personal ce activează în instituții medicale sau îngrijire a persoanelor vulnerabile în perioada de 14 zile înainte de debutul simptomelor.

	B. Un pacient cu boală respiratorie acută severă (<i>SARI: infecție respiratorie acută cu istoric de febră sau temperatură măsurată de $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$; și tuse, cu debut în decursul ultimelor 10 zile; și care necesită spitalizare</i>).
Caz probabil COVID-19	A. Un pacient care întrunește criteriile clinice de mai sus ȘI este un contact al unui caz probabil sau confirmat, SAU este legat din punct de vedere epidemiologic de un cluster de cazuri, care a înregistrat cel puțin un caz confirmat identificat în cadrul clusterului dat. B. Un caz suspect (descrie mai sus) cu modificări imagistice pulmonare care sugerează boala COVID-19* * Modificările tipice în imagistica pulmonară care sugerează COVID-19 includ următoarele: a. radiografia pulmonară: opacități în „sticlă mată” cu tendința de a se localiza în periferie și bazal, bilateral, care cu timpul pot conflua, rezultând în consolidări mai dense; b. TC pulmonară: consolidări multifocale bilaterale de tip „sticlă mată” și opacități pulmonare consolidate, cu tendința de a se localiza în periferie și bazal; c. Ecografia pulmonară: linii pleurale îngroșate, linii B (<i>multi-focale, dispersate sau confluențe</i>), tipare consolidate cu sau fără bronhograme aeriice. C. O persoană cu debut recent al anosmiei (<i>pierderea mirosului</i>) sau ageuziei (<i>pierderea gustului</i>) în absența oricăror altor cauze identificate.
Caz confirmat	O persoană la care s-a confirmat COVID-19 prin teste de biologie moleculară și/sau teste rapide de depistare a antigenului SARS-CoV-2, indiferent de prezența semnelor și simptomelor clinice.

Deces din cauza COVID-19	Un deces COVID-19 este definit în scopuri de supraveghere drept un deces ce a survenit la un pacient cu COVID-19, caz probabil sau caz confirmat, cu excepția situațiilor în care există o altă cauză clară de deces care nu poate fi în relație cu COVID-19 (de ex. traumatism, etc) și la care nu a existat o perioadă de recuperare completă între boală și momentul decesului. Decesul la un pacient cu COVID-19 nu poate fi atribuit unei boli preexistente (de ex. cancer, afecțiuni hematologice etc) și COVID-19 trebuie raportată ca și cauză a decesului, independent de condițiile medicale preexistente care se suspectează că au favorizat evoluția severă a infectării cu noul coronavirus.
Definiția contactului	Un contact este o persoană care a avut parte de oricare din următoarele expuneri pe parcursul a 2 zile înainte de și 14 zile după debutul simptomelor unui caz probabil sau confirmat: Contactul direct este definit ca: - Persoană care locuiește în aceeași gospodărie cu un pacient cu COVID-19; - Persoană care a avut contact fizic direct cu un caz de COVID-19 (<i>ex. strângere de mână fără igiena ulterioară a mâinilor</i>); - Persoană care a avut contact direct neprotejat cu secreții infecțioase ale unui caz de COVID-19 (<i>ex. în timpul tusei, atingerea unor batiste cu mâna neprotejată de mânășă</i>); - Persoană care a avut contact față în față cu un caz de COVID-19 la o distanță mai mică de 1 m și cu o durată de minimum 15 minute; - Persoană care s-a aflat în aceeași încăpere (<i>ex. sala de clasă, sală de ședințe, sală de așteptare din spital</i>) cu un caz de COVID-19, timp de minimum 15 minute și la o distanță mai mică de 1 m; - Persoană din rândul personalului medico-sanitar sau altă persoană care acordă îngrijire directă unui pacient cu COVID-19 sau o persoană din rândul personalului de laborator care manipulează probe recoltate de la un pacient cu COVID-19, fără portul corect al echipamentului de protecție. Legătura epidemiologică ar fi putut avea loc în perioada de 14 zile anterioare datei debutului. Orice persoană care a purtat masca/echipamentul de protecție corespunzător și a respectat distanțarea fizică NU ESTE CONSIDERATĂ CONTACT DIRECT.

A.6. Clasificarea COVID-19 și complicațiile acestuia

Forma ușoară:	pacient cu orice semne și simptome (febră, tuse, dureri în gât, stare generală de rău, cefalee, dureri musculare) fără dificultăți de respirație, dispnee sau imagini toracice anormale (fără pneumonie).
Forma moderată:	pacient cu febră și semne de pneumonie non-severă, fără necesitate de oxigen suplimentar.
Forma severă:	pacient cu semne de pneumonie severă.

Pneumonie severă:	Adult și adolescent caz suspect, probabil sau confirmat de COVID 19, plus una din următoarele: dispnee importantă (FR $\geq 30/\text{min}$); hipoxemie ($\text{SpO}_2 \leq 94\%$ în repaus); $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$; evoluția negativă rapidă a desenului imagistic pulmonar în ultimele 24-48 ore cu $\geq 50\%$; scăderea progresivă a numărul de limfocite periferice și creșterea rapidă a lactatului .
Forma critică:	pacienți cu COVID-19 și una sau mai multe din următoarele: ARDS; șoc; orice insuficiență de organ care necesită îngrijire în secția de terapie intensivă; alte stări cu pericol major pentru viața pacientului.
Sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS):	ARDS este o reacție inflamatorie acută la variate forme de injurie pulmonară ce duce la creșterea permeabilității vasculare pulmonare și dezvoltarea unui edem pulmonar non-cardiogen, prezența infiltratelor pulmonare bilaterale evidente radiologic. Semnul distinctiv al sindromului este hipoxemia refractară. Debut: simptome respiratorii noi sau agravate în decurs de o săptămână după apariție. Imagistica toracică (radiografie, CT, ultrasonografia toracică): opacități bilaterale, neexplicate prin alte cauze. Originea edemului pulmonar: insuficiență respiratorie neexplicată pe deplin de insuficiență cardiacă sau retenția lichidiană. Necesită apreciere obiectivă (de ex. ecocardiografie) pentru a exclude cauza hidrostatică a edemului, dacă nu sunt prezenți alți factori de risc.
Deficiența de oxigenare la adulți:	ARDS forma ușoară: $200\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300\text{mmHg}$ (cu PEEP sau CPAP $\geq 5\text{cmH}_2\text{O}$, sau neventilat); ARDS forma moderată: $100\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200\text{mmHg}$ (cu PEEP $\geq 5\text{cmH}_2\text{O}$ sau neventilat); ARDS forma severă: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100\text{mmHg}$ (cu PEEP $\geq 5\text{cmH}_2\text{O}$ sau neventilat). Când nu este disponibil PaO_2 , $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315$ sugerează ARDS (inclusiv la pacienții neventilați).
Sepsis:	disfuncție a unui organ care pune în pericol viața, cauzată de un răspuns dereglat al gazdei la o infecție suspectată sau dovedită. Semnele de disfuncție a organelor includ: stare mentală deteriorată, respirație dificilă sau accelerată, saturație redusă cu oxigen, debit urinar redus, ritm cardiac accelerat, puls slab, extremități reci sau tensiune arterială joasă, marmorării tegumentare, sau dovadă de modificări ale testelor de laborator: coagulopatie, trombocitopenie, acidoză, nivel înalt de lactat seric sau hiperbilirubinemie.
Șoc septic:	hipotensiune persistentă în pofida resuscitării volemică, necesitând vasopresori pentru a menține tensiunea arterială medie $\text{MAP} \geq 65\text{mmHg}$ și nivelul concentrației serice de lactat $> 2 \text{ mmol/L}$.

A.7. Informația epidemiologică

Virusologie și elemente de patogenie

Coronavirusurile sunt o familie numeroasă de virusuri care pot provoca boli la animale sau oameni. La om provoacă infecții respiratorii, de la răceala comună la boli mai severe, cum ar fi Sindromul respirator din Orientul Mijlociu (MERS) și Sindromul respirator acut sever (SARS). Cel mai recent coronavirus SARS-CoV-2 descoperit provoacă boala coronavirus COVID-19.

Agentul patogen al infecției COVID-19, denumit în mod oficial pe 11.02.2020 ca SARS-CoV-2, este un virus ARN, β coronavirus, cu diametru de 60–140 nm. Din punct de vedere genetic

SARS-CoV-2 are o similitudine cu SARS-CoV-1 într-o proporție de 79%. Actualmente s-au identificat 2 tipuri de SARS-CoV-2 – tipul L (70% dintre tulpini), predominant în primele zile ale epidemiei din China și tipul S (30%). Virusul SARS-CoV-2 nu are capsulă, are anvelopă (E) formată din 4 proteine structurale S (spike), E (envelope), M (membrane) și N (nucleocapsid). Proteinele non-structurale ale SARS-CoV-2 sunt ARN-polimeraza, helicaza și proteazele similare 3-chemotripsinei și papainei. Din proteinele virale importantă primordială o deține proteina structurală S, cu funcția de legare de enzima de conversie a angiotensinogenului II (ACE2) și rol de receptor pentru a pătrunde în celula gazdă. Receptorii ACE2 sunt exprimați în diverse organe, inclusiv la nivel de plămâni, inimă, rinichi, intestine, ficat. Important este că acest receptor se găsește exprimat în cantitate mare la nivelul celulelor endoteliale vasculare.

Celulele țintă principale pentru SARS-CoV-2 sunt cele ale epiteliului alveolar, în citoplasma cărora se reproduce virusul. Apariția antigenelor virale la suprafața celulei țintă nu are loc anterior ca agentul patogen să părăsească celula, astfel, formarea de anticorpi și sinteza interferonilor sunt stimulate târziu, iar formarea de sincițiu permite virusului să se răspândească rapid în țesuturi. Faza inflamatorie este mediată de activitatea macrofagilor și eliberarea mediatorilor citokinici, care duc la creșterea permeabilității membranelor celulare și extravazarea lichidului bogat în albumină în interstițiu și lumenul alveolar. Acest fapt distruge surfactantul, provocând prăbușirea alveolelor și modificări brutale în procesul schimbului de gaze. Complicația principală în COVID-19 este ARDS, caracterizat prin afectare alveolară difuză (inclusiv apariția de membrane hialinice), indusă viral și de starea inflamatorie sistemică. Starea imunosupresivă a pacientului contribuie la dezvoltarea infecțiilor oportuniste bacteriene și micotice ale tractului respirator.

Dovezile recente sugerează faptul că, COVID-19 evoluează în două faze: prima - faza infecțioasă, care durează 5-7 zile de la debutul simptomelor, a doua – faza inflamatorie începe în jurul zilei a 6-14, cu un răspuns de tip „furtuna citokinică” cu agravarea rapidă a stării generale și afectare pulmonară (figura 1). La moment nu se cunoaște de ce unii pacienți dezvoltă un răspuns citokinic excesiv, iar alții nu. Sindromul „furtunii citokinice” este o stare hiperinflamatorie ce rezultă la final în disfuncția multiorganică. Necropsiile efectuate la pacienții decedați cu COVID-19 au relevat infectarea directă a celulelor endoteliale de către virus și leziuni de endotelită. Ceea ce se întâmplă în infecția COVID-19 este o vasoconstricție importantă, care duce la ischemie la nivelul organelor, inflamație însoțită de edem tisular, un status procoagulant și dezvoltarea complicațiilor aterotrombotice. Astfel, „furtuna citokinică” indusă de SARS-COV-2 determină o vasculopatie pulmonară secundară disfuncției severe endoteliale, care, netratată, determină o tromboză microvasculară.

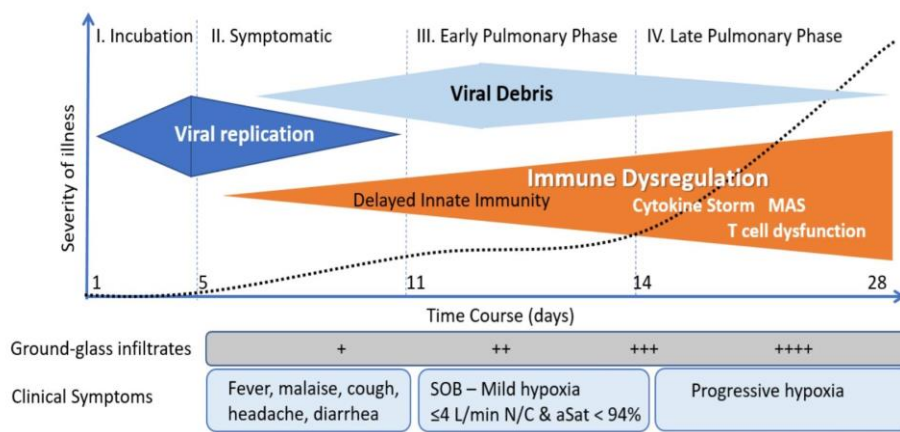


Figura 1. Sursa: EVMS Critical Care COVID-19 Management Protocol

Sursa de infecție este omul bolnav sau persoanele asimptomatice. Se consideră că sursa primară de infecție au fost animalele, iar ulterior virusul, în urma mutațiilor genetice a devenit patogen și pentru oameni.

Virusul poate fi depistat în căile respiratorii superioare începând cu ultimele 2-3 zile de incubație. Vârful replicării virale este atins la 3 - 5 zile de la debutul bolii. ARN-ul viral este depistat la unii pacienți până la 67 zile din căile respiratorii. **Necesită de menționat faptul că detectarea ARN-ului SARS-CoV-2 nu este echivalent cu infecțiozitatea!** ARN-ul viral a fost detectat nu doar în probe nazofaringiene și sânge, dar și în materiile fecale, salivă, urină, lichid ocular, lapte matern, infecțiozitatea ARN-ului detectabil în aceste substraturi nu a fost dovedită.

Unele persoane care au suportat COVID-19 și s-au recuperat, pot avea un test pozitiv prin PCR la ARN SARS-CoV-2 până la 3 luni post infectare.

Transmiterea. Deși se consideră că virusul SARS-CoV-2 a pornit de la un rezervor animal, actualmente acesta se transmite interuman cu o viteză exponențială, determinând cazuri severe și decese la nivel global. **Calea de transmitere a virusului SARS-CoV-2** este aerogenă prin aeropicituri (secreții nazofaringiene) și contact direct sau habitual (prin mâini și obiecte contaminate cu secreții infectate).

Fezabilitatea transmiterii verticale a SARS-CoV-2

Transmiterea intrauterină: Din punct de vedere fiziopatologic, este posibilă transmiterea intrauterină a virusului SARS-CoV-2. Viremia datorată SARS-CoV-2, deși rar (10%; Î 95% 5-18%, 200/1512 probe de sânge), pare să fie mai probabil să apară la cei cu boli severe.

Transmiterea intra-partum: SARS-CoV-2 pare a fi rar detectat în tampoane vaginale la femeile gravide (5 cazuri raportat). Cu toate acestea, deversarea de ARN SARS-CoV-2 este frecventă (43% (934 din 2149)) în materiile fecale ale persoanelor infectate. Contaminarea fecală a canalului / vulvei vaginale în timpul travaliului și al nașterii ar putea permite contaminarea virală SARS-CoV2 a oro / nazofaringelui neonatal în timpul nașterii vaginale.

Transmiterea postnatală: Transmiterea postnatală a SARS-CoV-2 pare să explice majoritatea infecțiilor raportate la nou-născuți, reprezentând probabil expunerea la mama infectată sau la alți îngrijitori. În timp ce SARS-CoV-2 a fost detectat prin analize bazate pe reacția în lanț a polimerazei cu transcripție inversă (RT-PCR) în laptele matern, se pare să fie neobișnuit și până în prezent nu a fost detectat niciun virus competent pentru replicare.

Factorii de transmitere: Picăturile eliminate în timpul tusei, strănutului și vorbirii, aerul expirat de persoana infectată, obiectele mediului înconjurător și în unele cazuri produsele alimentare contaminate cu virus.

Infecția poate fi răspândită atât de pacienții cu manifestări clinice, cât și de persoanele asimptomatice

Virusul SARS-CoV-2 este stabil timp de câteva ore până la trei zile în aerosoli și pe suprafețe (în aerosoli timp de până la trei ore, până la patru ore pe cupru, până la 24 de ore pe carton și până la 2-3 zile pe plastic și oțel inoxidabil). În general, coronavirusurile sunt sensibile la razele ultraviolete și la căldură și pot fi inactivate prin încălzire la 56°C timp de 30 min, 40°C timp de 1 oră și solvenți lipidici, cum ar fi eter, 75% etanol, dezinfectant cu conținut de clor, acid peroxidoacetic, cu excepția clorhexidinei.

În medie, un pacient poate infecta alte 2-3 persoane. O importanță primordială în controlul infecției COVID-19 revine:

- respectării regulilor de igienă riguroasă (a mâinilor, a suprafețelor etc.) și a cerințelor igienice la tuse sau strănut;
- măsurilor epidemiologice de detecție și izolare precoce a pacienților, și de identificare și supraveghere a tuturor persoanelor cu care aceștia au intrat în contact;
- evitării locurilor aglomerate sau persoanelor bolnave și restricționării călătoriilor în zonele unde s-au înregistrat cazuri de COVID-19.

Contagiozitatea. Concentrațiile de SARS-CoV-2 ARN la probele respiratorii superioare scad după apariția simptomelor. Pentru pacienții cu COVID-19, forme ușoare până la moderate, virusul competent pentru replicare nu a fost depistat după 10 zile de la debutul simptomelor. Persoana infectată cu virusul SARS-CoV-2 în majoritatea cazurilor este contagioasă în ultimele 2-3 zile de incubatie și până 10 zile de la apariția primelor semne clinice, iar în formele severe poate fi mai îndelungată. Detectarea ARN SARS-CoV-2 competent pentru replicare a fost raportată la pacienții severi imunocompromiși (de exemplu, pacienți cu leucemie limfocitară cronică și hipogammaglobulinemie dobândită, limfom și imunochimioterapie, transplant de celule stem hematopoietice, receptor antigen himeric Terapie cu celule T sau SIDA) peste 20 de zile și până la 143 de zile după un rezultat pozitiv al testului SARS-CoV-2. Într-un studiu amplu de urmărire a contactelor, niciun contact cu risc ridicat de expunere nu a dezvoltat infecție dacă expunerea lor la un pacient de caz a început la 6 zile sau mai mult de la debutul infecției pacientului de caz. Pacienții recuperați pot continua să aibă detectat ARN SARS-CoV-2 în probele respiratorii superioare timp de până la 12 săptămâni de la debutul simptomului, deși în concentrații considerabil mai mici decât în timpul bolii, și infecțiozitatea este puțin probabilă. Circumstanțele care au ca rezultat detectarea persistentă a ARN-ului SARS-CoV-2 nu au fost încă determinate. Studiile nu au găsit dovezi că adulții recuperați clinic cu persistență a ARN-ului viral au transmis SARS-CoV-2 altora.

Reinfecția cu virusul SARS-CoV-2. Similar cu alte coronavirusuri umane, probabilitatea reinfecției cu SARS-CoV-2 este posibilă odată cu scăderea imunității și expunerii la variante noi ale virusului SARS-CoV-2. Circulația variantelor de virus care prezintă îngrijorare Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351, B.1.351.2, B.351.3), Gamma (P.1, P.1.1, P.1.2) și Delta (B.1.617.2, AY.1, AY.2) a fost raportată în mai multe țări. Riscul de reinfecție este determinat de expunerea la tulpini noi de virus SARS-CoV-2, care nu sunt neutralizate de antiseruri imune. Transmiterea intensă a virusului SARS-CoV-2 la nivel mondial, duce la formarea noilor variante, care determină infectarea repetată.

Studiile au demonstrat că persoana infectată cu COVID-19 are imunitate protectivă în medie de 3-6 luni în funcție de gravitatea bolii suportate. Astfel, cazuri repetate de COVID-19 sunt considerate cele diagnosticate după 90 de zile de la însănătoșire. Persoanele care s-au vindecat după infecția COVID-19, dar au rezultat pozitiv la SARS-CoV-2 prin RT-PCR, și nu au simptome noi în perioada celor 90 de zile de la debutul bolii, mai probabil au o persistență a ARN viral, decât reinfecție. Persoanele care prezintă semne clinice ale infecției COVID-19 după 90 de zile de la însănătoșire și au testul RT-PCR sau antigen pozitiv, se consideră ca fiind caz de infecție repetată.

În cazul pacienților cu infecția COVID-19, caz repetat, măsurile antiepidemice se efectuează ca și în cazul unui pacient cu infecția COVID-19.

Receptivitatea - este generală.

Imunitatea postinfecțioasă obținută în urma infecției naturale este tipospecifică. Conform datelor din literatură, durata imunității poate varia între 3-6 luni.

Majoritatea persoanelor cu COVID-19 prezintă un răspuns de anticorpi către ziua 10-21 postinfecție (anticorpii clasa IgM - în medie la a 10-a zi, iar clasa IgG - la a 14-a zi). Nu la toți pacienții anticorpii pot fi detectați prin metodele actuale de diagnostic.

Perioada de incubație este de 2-14 zile (în medie 5 zile).

B. PARTEA GENERALĂ

Descriere (măsurile)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
1	2	3
1. Protecția personalului	- Protecția personalului medical în timpul examinării pacientului. - Profilaxia transmiterii infecției altor persoane.	- Zonarea corectă a spațiilor (zona contaminată (roșie) / zona potențial contaminată (galbenă) / zona necontaminată (verde)) și traseului pacienților - Utilizarea obligatorie a echipamentului de protecție personală (EPP) adecvat situației, nivelului de risc (Anexa 1, Caseta 4). - Pacientul va purta mască de protecție permanent.
2. Diagnosticul		

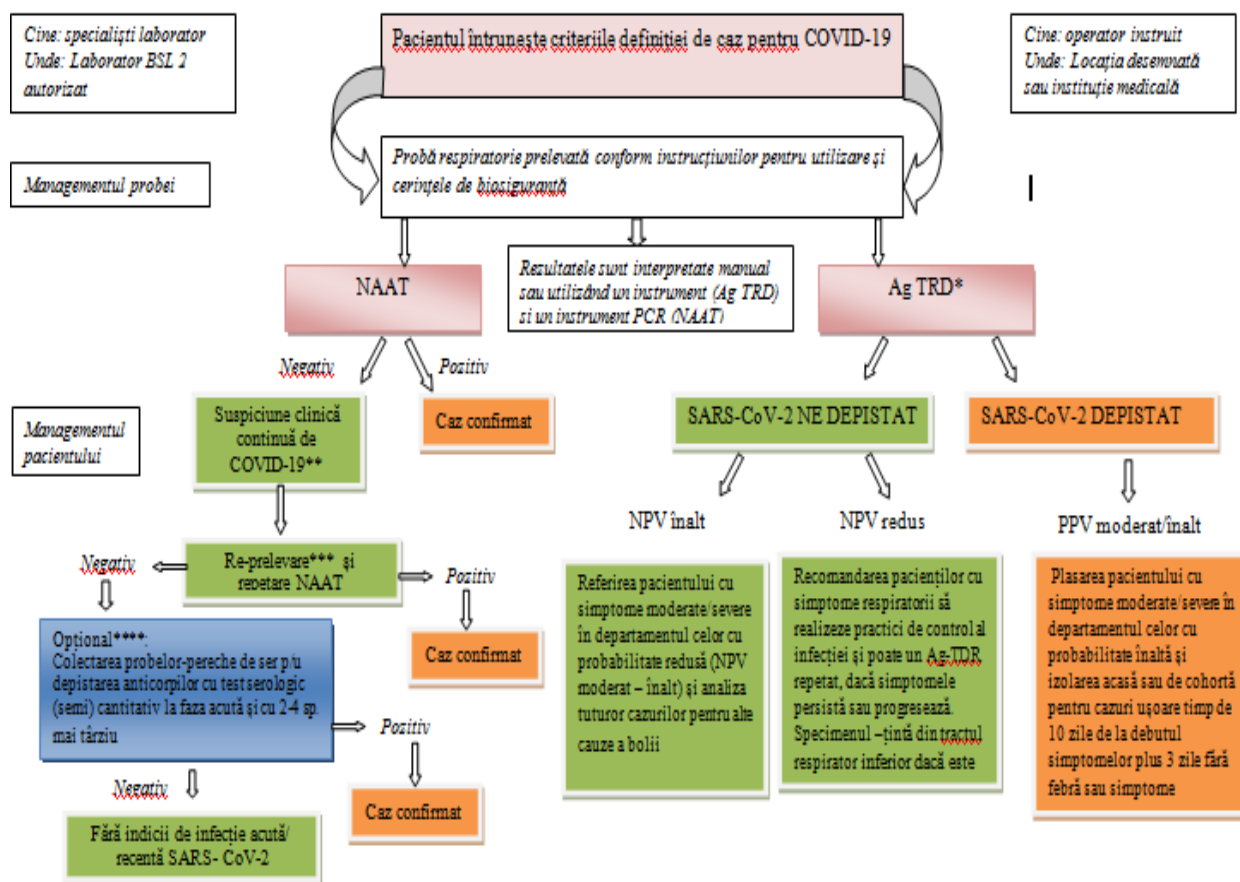
2.1. Diagnosticul preliminar C.2.4. C.2.9	• Stabilirea gravității stării pacientului. • Aprecierea nivelului urgenței medicale.	• Evaluarea semnelor specifice COVID-19 (Caseta 3). • Concretizarea anamnezei epidemiologice (Caseta 5). • Triajul pacientului (caz suspect, probabil și confirmat) în secția de internare (Casetele 6, 8). • Aplicarea definiției de caz (A5. Definițiile folosite, Caseta 1). • Examinarea pacientului: evaluarea ABC, starea generală, conștiința, tC, TA, Ps, FR, FCC, SpO2, diureza (Caseta 17). • Respectarea traseului pacientului (Caseta 9). • Aprecierea indicatorilor clinici precoce pentru forme severe și critice (Casetele 14,15,15). • Recomandarea investigațiilor paraclinice și de laborator (Casetele 17,18,19,20)
2.2.Diagnosticul definitiv	• Confirmarea diagnosticului de COVID-19	• Depistarea virusului SARS-CoV-2 prin aplicarea testelor de biologie moleculară sau testelor rapide de depistare a antigenului SARS-CoV-2 (Caseta 20).
3.Spitalizarea		
3.1.În instituțiile medico-sanitare desemnate conform ordinelor în vigoare C.2.5.	• Identificarea precoce a cazurilor severe și comorbidităților	• Evaluarea corespunderii cu criteriile de spitalizare (Caseta 7). • Internarea pacienților cu forme critice la nivelul III de asistență medicală spitalicească (dotate cu secții de reanimare) (Casetele16).
3.2. Profilaxia. Măsurile antiepidemice în secțiile, saloanele instituției C.2.6	• Profilaxia transmiterii infecției altor persoane.	• Utilizarea obligatorie a echipamentului de protecție personală (EPP) adecvat situației / nivelului de risc (Anexa 1, Caseta 4). • Respectarea traseului pacientului (Casetele 9,12) • Respectarea cerințelor privind efectuarea procedurilor medicale pacienților cu COVID-19 (Caseta 10) • Izolarea pacienților și limitarea accesului vizitatorilor (Caseta 11) • Respectarea cerințelor privind curățenia în saloanele pacienților cu COVID-19 (, Caseta 13) • Managementul controlului infecției cu coronavirus de tip nou (COVID -19) în instituția medicală (Anexa 3)
4. Tratamentul		
4.1 Tratamentul și monitorizarea C.2.10 C.2.11 C.2.12 C.2.13	• Prevenirea agravării stării generale • Susținerea precoce a funcțiilor vitale (oxigenoterapie, fluide IV, etc.) • Depistarea precoce a comorbidităților • Prevenirea și depistarea precoce a complicațiilor	• Aprecierea corectă a gravității pacienților (A.5, A.6, Caseta 1, Tabelul 2) • Monitorizarea pacienților (Caseta 17) • Stabilirea principiilor de tratament (Caseta 22) • Oxigenoterapia (Caseta 26) • Tratamentul pacienților cu COVID-19 în funcție de forma clinică (Tabelul 2) • Tratamentul cu glucocorticosteroizi (Caseta 23) • Tratamentul cu anticoagulate și antiagregante (Caseta 24) • Antibioticoterapia (Caseta 27)
4.2 Reabilitarea precoce	• A reduce atât impactul perioadei	• Reabilitarea precoce, se inițiază odată cu admiterea pacienților în secțiile specializate conform Ghidului

	acute, cât și reintegrarea în societate a persoanelor care au suportat infecția COVID-19	național „Reabilitarea medicală a pacienților cu infecția COVID-19”
4.3 Externarea și supravegherea ulterioară	• Restabilirea stării de sănătate • Stoparea răspândirii infecției în familie și comunitate	• Externarea pacienților cu COVID-19 se face în baza criteriilor de externare (Caseta 27) • Eliberarea Extrasului de externare va conține informații cu privire la starea pacientului pe perioada internării și recomandări la externare privind dezvoltarea deprinderilor de autoîngrijire în perioada de reabilitare după COVID-19 sau reabilitarea după externare în instituții specializate. • Informarea medicului de familie sau a instituției de asistență medicală primară, în cadrul căreia este înregistrată persoana, despre cazul dat. • Informarea pacientului cu privire la condițiile de revenire în câmpul de muncă sau instituții de învățământ (Caseta 27)

C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

C1.1. Algoritmul de diagnosticare pentru depistarea infecției acute SARS-CoV-2 în rândul persoanelor cu suspiciune clinico-epidemiologică pentru COVID-19

Figura 1. Diagrama de diagnosticare pentru depistarea infecției acute SARS-CoV-2 în rândul persoanelor cu suspiciune clinică pentru COVID-19



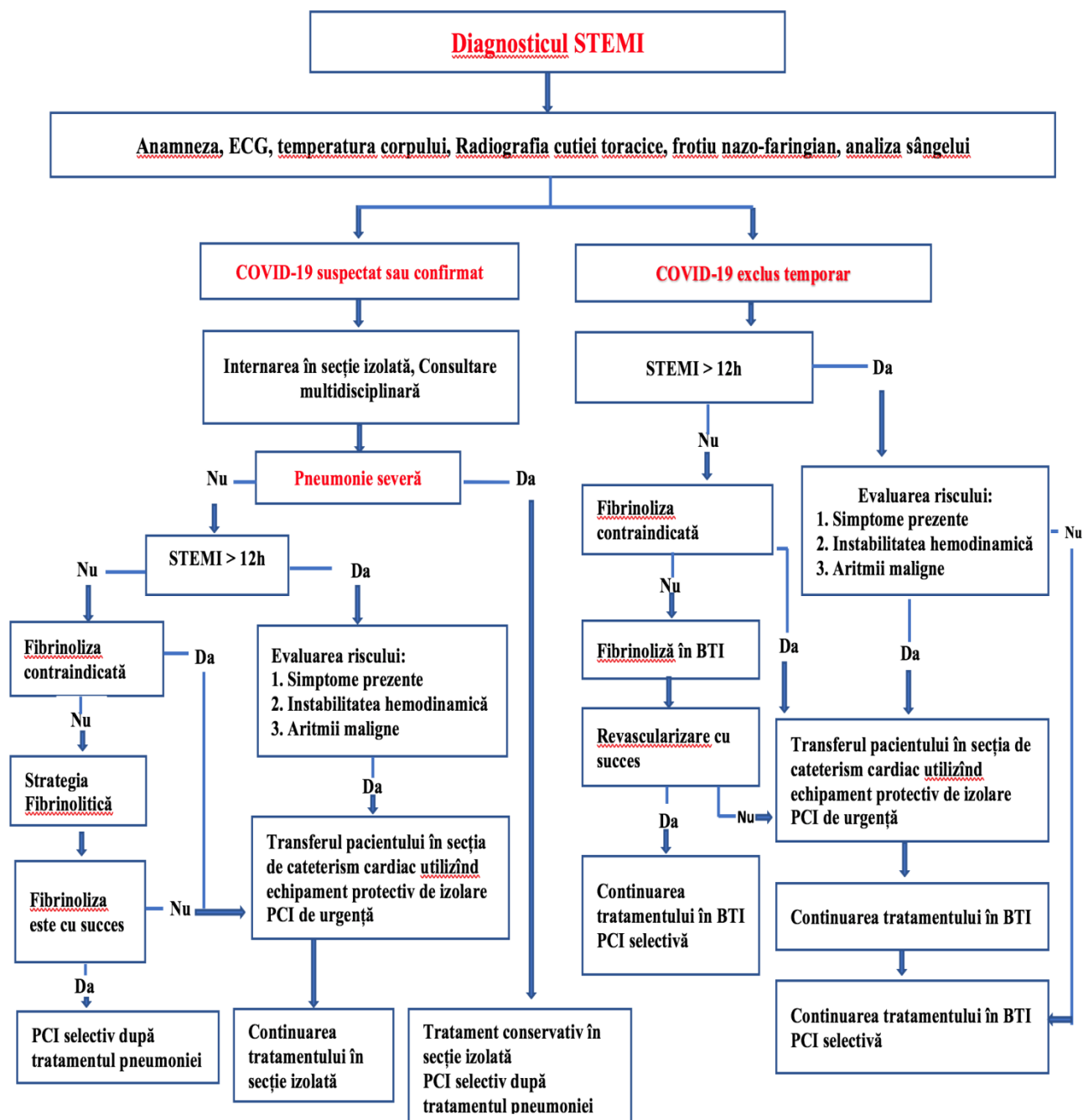
*Modalitatea de realizare depinde de sensibilitatea și caracterul specific al testului antigen și prevalența infecției SARS-CoV-2 în populația testată;

** Suspiciune clinică continuă poate fi, de exemplu, absența unei alte etiologii evidente, prezența unei legături epidemiologice sau constatări clinice sugestive (de ex. semne radiologice tipice).

***Selectarea tipului de specimen va depinde de prezentarea clinică. Sporirea numărului de probe testate va spori de asemenea sensibilitatea testării pentru COVID-19.

****Pentru interpretarea serologiei, a se vedea "Implementarea și interpretarea testului la anticorpi în laboratorul clinic". Serologia nu poate fi utilizată ca o diagnosticare independentă a infecției acute SARS-CoV-2 și managementului clinic.

C.1.2. Algoritmul de conduită al pacienților cu Infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST(STEMI), caz suspect sau confirmat de COVID-19



C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR

C2.1. Forme clinice

Tipul bolii	Forma bolii	Caracterul evoluției bolii
-------------	-------------	----------------------------

	- Asimptomatică - Simptomatică	- Ușoară - Moderată - Severă - Critică	- Ciclică (comună) - Cu complicații specifice – virus asociate - Cu complicații nespecifice – bacteriene - Cu maladii intercurrente - Cu exacerbarea maladiilor preexistente
--	---	---	--

C 2.2. Profilaxia COVID-19

CASETA 2	C.2.2.1. Profilaxia specifică • Profilaxia specifică include administrarea preparatelor imunobiologice cu scop de prevenire a bolii, antrenând și pregătind apărarea naturală a organismului. • Imunizarea primară și administrarea dozelor suplimentare, precum și doza booster de vaccin anti-COVID-19 adulților, inclusiv gravidelor, și copiilor se va efectua conform prevederilor cadrului normativ în vigoare, elaborat și aprobat de MS, în baza recomandărilor Organizației Mondiale a Sănătății, de către personalul medical instruit, cu informarea populației despre eficiența și beneficiile vaccinării contra infecției COVID-19. NOTĂ: Informații suplimentare despre vaccinuri pot fi găsite la următorul link: https://www.amdm.gov.md/ro/page/inform-vaccinuri-covid-19
-----------------	---

C.2.2.2. Profilaxia nespecifică	• Profilaxia nespecifică are drept scop reducerea riscului de transmitere a infecției COVID-19/ infecțiilor respiratorii acute. • La nivel de instituție vor fi difuzate informații cu privire la: - evitarea călătoriilor în zonele cu cazuri confirmate de COVID-19; - evitarea contactului strâns cu persoane suspecte/confirmate cu COVID-19; - spălarea frecventă a mâinilor cu apă și săpun; - utilizarea dezinfectanților pe bază de alcool pentru igiena mâinilor, în special după contactul direct cu persoanele bolnave sau cu obiectele de mediu din apropierea bolnavilor; - utilizarea tehnicii de a tuși/strănuta în pliul cotului sau cu acoperirea nasului și gurii în timpul tusei/strănutului cu un șervețel de unică folosință, urmată de aruncarea acestuia după utilizare și spălarea imediată a mâinilor cu apă și săpun sau prelucrarea cu un dezinfectant pe bază de alcool; - necesitatea informării telefonice a medicului de familie despre revenirea din zonele cu risc de COVID-19 sau contact cu persoane suspecte/confirmate cu COVID-19 și obligativitatea autoizolării la domiciliu. • La întoarcere din zonă cu transmitere locală/comunitară extinsă și zonele afectate de COVID-19, persoanele vor fi plasate în regim de autoizolare și monitorizare în conformitate cu decizia în vigoare a Comisiei Extraordinare de Sănătate Publică! • Persoana NEVACCINATĂ care a avut contact direct apropiat (<i>vezi definiția de contact direct</i>) cu persoana confirmată cu COVID-19 va fi plasată în carantină pe o perioadă de 10 zile. În această perioadă starea de sănătate a persoanei va monitorizată. Regimul de carantină poate fi întrerupt după a 5-a zi, dacă persoana nu are semne clinice. Cu acest scop se va efectua un test PCR COVID-19 sau test rapid de diagnostic Ag SARS CoV-2 și se va confirma rezultatul negativ al acestuia. • Persoana VACCINATĂ care a avut contact direct apropiat cu persoana confirmată cu COVID-19 (<i>vezi definiția de contact direct</i>) NU va fi plasată în carantină, dar se va monitoriza starea de sănătate și se vor respecta măsurile de prevenire a transmiterii virusului SARS-CoV-2 (Purtarea măștii, distanța fizică, igiena mâinilor) și la a 5-a zi va fi testată prin test PCR COVID-19 sau test rapid de diagnostic Ag SARS CoV-2. În cazul testului negativ, persoana își va continua activitatea, iar în cazul testului pozitiv, se va aplica conduita pentru persoanele confirmate cu COVID-19. În caz de nerespectare a condițiilor specificate pentru persoana vaccinată, aceasta va fi plasată în carantină pentru o perioadă de 10 zile din momentul stabilirii contactului cu persoana confirmată pozitiv cu COVID-19. • Persoanele contacte excluse din carantină, vor respecta strict măsurile de prevenire a transmiterii virusului SARS-CoV-2 (<i>purtarea măștii, igiena mâinilor și distanța fizică</i>), și monitorizarea apariției semnelor clinice. • Persoana nevaccinată/vaccinată anti-COVID-19, cu semne clinice de boală va fi inclusă în categoria de suspecți și se va indica testarea pentru identificarea virusului SARS-CoV-2. În cazul rezultatului pozitiv, aceasta va urma conduita clinică pentru COVID-19 menționată în acest protocol.
---	--

	• Persoanele care au făcut boala în ultimele 90 zile și nu au semne clinice la moment NU vor fi plasate în carantină. • Persoanele aflate în carantină vor efectua termometria de 3 ori pe zi și informarea zilnică, prin telefon, a medicului de familie despre rezultatele acesteia; • În caz de apariție a simptomelor clinice de COVID-19 se va apela telefonic medicul de familie sau în caz de urgență AMUP prin intermediul Serviciului 112. *NOTĂ: Schema completă de vaccinare se consideră: - pentru vaccinul Jonson&Jonson (Jansen) – 1 doză + 14 zile - pentru vaccinurile Pfizer/BioNTech, AstraZeneca, Sputnik V, Sinopharm, Sinovac, Moderna - 2 doze+14 zile. Sursa: https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/prevention-and-control/quarantine-and-isolation
--	---

C.2.3. Semnele clinice specifice infecției COVID-19

C.2.4. Criterii de conduită în COVID-19

CASETA 3	Debut treptat cu subfebrilitate și/sau fatigabilitate în primele zile de boală. • seme clinice importante - febra, tusea seacă și oboseala. • 1/3 din pacienți - stare de rău general, dispnee, anorexie, fiecare al 5-lea are expectorare de spută, mialgii, dureri faringiene; mai puțin de 10% din pacienți manifestă grețuri, vertijuri, diaree, cefalee, vomă, dureri abdominale. • Pe parcursul bolii pot apărea: hipotensiune arterială; congestie nazală; strănut; hipo/anosmie; ageozie; exantem; modificări de comportament în hipoxemii severe etc. • Persoanele vârstnice pot dezvolta „hipoxemie silențioasă” (hipoxemie și insuficiență respiratorie, fără dispnee). • Persoanele vaccinate anti-COVID-19, indiferent de schema de vaccinare, cu semne clinice de boală vor fi incluse în categoria de suspecți și li se va indica testarea pentru identificarea virusului SARS-CoV-2. • În cazul rezultatului pozitiv, aceștea vor urma conduita clinică pentru COVID-19 menționată în acest protocol. Atenție: <u>absența febrei nu exclude infecția COVID-19!</u> • evoluția ușoară a infecției COVID-19 poate progresa în cursul unei săptămâni, în special în săptămâna a 2 de boală; • la pacienții cu pneumonie poate apărea a doua undă febrilă și dispneea la a 5-14 zi de la debut; • tusea poate dura 7-10 zile înainte de agravarea simptomelor. • auscultativ pulmonar se depistează semne de pneumonie la nivelul ambilor plămâni; • schimbările imagistice pulmonare (în special TC) pot fi prezente fără alte semne clinice clasice specifice unei pneumonii. Agravarea din ziua a 5-10-a de boală datorată apariției unui răspuns disproporționat de citokine („furtuna de citokine”). Starea generală se poate agrava rapid (în ore) cu dezvoltarea detresei respiratorii acute, acidozei metabolice refractare, disfuncțiilor de coagulare, insuficienței renale, insuficienței cardiace, șocului septic, disfuncției multiorganice etc. • Nivelul hipoxemiei nu este în corelație directă cu modificările auscultative sau imagistice <u>PULSOXIMETRIA-procedură obligatorie pentru fiecare pacient</u> Simptomele ce impun măsuri terapeutice de urgență sunt: dispnee de repaus, durere/constricție toracică persistentă, confuzie, acrocianoză/cianoză, hipotensiune arterială malignă. Riscul de a dezvolta o infecție severă este mai mare pentru: • Vârsta mai mare de 60 ani (în creștere cu vârsta); Fumatul; • Bolile netransmisibile cronice: diabet zaharat, hipertensiune arterială, bolile cardiovasculare, bolile pulmonare, demența, boli renale cronice, obezitatea, imunosupresia și cancerul; • Vârsta înaintată a gravidei, IMC ridicat, afecțiunile cronice existente, diabetul gestațional. Complicații a infecției COVID-19: ARDS (sindromul de detresă respiratorie acută) – dezvoltat la a 2-3 săptămână de boală; tromboembolism venos; sindrom coronarian acut; insuficiență cardiacă; miocardită; șoc; CID; hipotensiune severă; aritmii maligne; insuficiență renală; sepsis; co-infecții bacteriene; etc. În infecția COVID-19 durata recuperării depinde de forma bolii și complicațiile parvenite. Riscul tromboemboliilor poate persista 45-90 zile de boală, stările depresive se pot menține câteva luni, sechele de fibroză pulmonară determină o reducere a funcției pulmonare pentru o perioadă îndelungată.
----------	--

CASETA 4	Măsurile pentru asigurarea supravegherii și controlului infecției COVID-19 în condiții de instituție • Se aplică măsurile de precauție specifice transmiterii prin aero-picături, contact direct sau habitual. • Pacientului cu semne clinice (caz suspect) i se va oferi o mască medicală și va fi îndrumat în zona separată (izolator). • Se păstrează distanța de cel puțin 1 m între pacientul suspect și alți pacienți. • Se pune la dispoziție un dezinfectant pentru mâini pe bază de alcool. • Se explică pacientului ce proceduri vor fi făcute, pentru a reduce anxietatea acestuia. • Prelevarea specimenelor de la pacienții suspecti/probabili ce nu întrunesc criteriile de spitalizare, inclusiv pentru categoriile suplimentare de persoane, prevăzute de actele normative în vigoare, păstrarea și transportarea probelor către laboratorul desemnat va fi făcută de către echipele mobile specializate, conform prevederilor actelor normative în vigoare. • În cazul formelor COVID-19 care nu necesită spitalizare se va recomanda deplasarea la domiciliu în condiții sigure (<i>cu mască, respectarea distanței sociale, igienizarea mâinilor etc.</i>) • La necesitatea aplicării măsurilor de resuscitare, ele vor fi efectuate în condiții de maximă protecție. După fiecare pacient se organizează dezinfecția suprafețelor cu care a contactat bolnavul, inclusiv masa pe care a fost completată fișa epidemiologică, și se va efectua ventilația spațiului de triaj.
CASETA 5	Ancheta epidemiologică • În baza datelor stării sănătății și anamnezei epidemiologice, se stabilește statutul de suspect sau contact conform definiției de caz! • Fiecare caz de infecție COVID-19 se înregistrează în Formularul 058/e de către instituția care a stabilit diagnosticul și se transmite notificare la Centru de Sănătate Publică teritorial. La anchetarea pacientului trebuie să se ia în considerație setul minim de date care include: numele, vârsta persoanei, data debutului bolii, semnele clinice ale bolii, istoricul de călătorie (data, locul și perioada), modul de călătorie (avion, autocar, mașina personală, altul), contact cu caz probabil, deces după caz.
CASETA 6	Triajul pacientului cu COVID-19 (caz suspect, probabil) în secția de internare • Pacientul este preluat de către asistenta medicală sau medicul din secția de internare, care are competențe în triajul medical și care, în cazul transportării pacientului de către AMUP efectuează examinarea primară vizuală în mașină AMU sau în secția de internare cu: - termometria la distanță

	- determinarea SpO₂, FCC, FR, TA - aprecierea prezenței semnelor de pericol vital, folosind echipamentul de protecție personală corespunzător (Anexa 1). • Pacientul care s-a adresat de sine stătător va fi asistenta medicală sau medicul din secția de internare, care are competențe în triajul medical, care efectuează examinarea și interogarea primară (contact/expunere, istoricul călătoriilor din zonele afectate cu COVID-19, termometrie la distanță, etc). • La toți pacienții care se adresează la secția de internare se va aplica anchetarea epidemiologică, care trebuie să ia în considerație setul minim de date care include: numele, vârsta persoanei, data debutului bolii, semnele clinice ale bolii, istoricul de călătorie (data, locul și perioada), modul de călătorie (avion, autocar, mașina personală, altul), contact cu caz probabil, deces după caz. • Pacientului și îngrijitorului acestuia i se vor prelucra mâinile cu soluție dezinfectantă și i se vor oferi câte o mască medicală, cu examinarea ulterioară în spațiul destinat pacienților cu patologii contagioase. • Pacientul suspect cu semne respiratorii, care întrunește criteriile pentru caz suspect/probabil/confirmit de infecție COVID-19, se va direcționa spre spațiul destinat pacienților cu patologii contagioase, unde va fi examinat de către personalul medical în echipament de protecție personală (mască/respirator, costum de protecție, mănuși, ochelari), conform Anexei 1. După examinare va fi efectuat testul de diagnosticare rapidă în baza depistării antigenului. • Întocmirea documentației medicale se va efectua după finisarea examenului obiectiv, prelucrarea antiseptică a mâinilor, în zona comună. • Pacientul cu infecție COVID-19 (caz confirmat) prin test rapid va fi internat în una din secțiile Departamentului COVID-19 în cazul situațiilor cu risc major pentru viață, pneumonie severă cu insuficiență respiratorie acută, care probabil va necesita terapie respiratorie asistată, va fi redirecționat către secțiile de terapie intensivă.
CASETA 7	Criterii de spitalizare obligatorie Pacienții adulți, inclusiv gravidele, cu: • forme severe de COVID-19 • forme moderate și ușoare de COVID-19 cu risc major de deteriorare a stării generale (<i>patologii asociate necontrolate sau decompensate și/sau co-infecții severe</i>) • pneumonie de gravitate medie sau severă (<i>afectarea peste 15% din suprafața plămânilor sau Scor Brixia > 6 puncte, sau Scorul CURB 65 ≥ 2, sau Scor CRB 65 ≥ 2</i>) • saturația cu oxigen ≤ 94% • apariție a tulburărilor de comportament, care până la apariția bolii lipseau sau tulburări de conștiință • semne meningiene pozitive sau dubioase • lipsa condițiilor de îngrijire la domiciliu.

CASETA 8	Triajul pacientului cu COVID-19 (caz confirmat) în secția de internare COVID-19 • Pacientul este preluat de către medicul din secția Departamentului COVID-19, care are competențe în triajul medical și care, în cazul transportării pacientului de către AMUP efectuează examinarea primară vizuală în mașină AMU sau în secția de internare cu: - termometria la distanță - determinarea SpO₂, FCC, FR, TA - aprecierea prezenței semnelor de pericol vital, folosind echipamentul de protecție personală corespunzător (Anexa 1). • Pacientul care s-a adresat de sine stătător va fi preluat de către medicul din secția Departamentului COVID-19 care efectuează examinarea și interogarea primară (contact/expunere, istoricul călătoriilor din zonele afectate cu COVID-19, termometrie la distanță, etc). • Pacientul cu infecție COVID-19 (caz confirmat), cu risc major pentru viață, pneumonie severă cu insuficiență respiratorie acută, care probabil va necesita terapie respiratorie asistată, va fi redirecționat către secțiile de terapie intensivă. • Pacientului i se vor prelucra mâinile cu soluție dezinfectantă și i se vor oferi câte o mască medicală, cu examinarea ulterioară în secția din Departamentul COVID-19. • Întocmirea documentației medicale se va efectua după finisarea examenului obiectiv, prelucrarea antiseptică a mâinilor, în zona comună. • Personalul medical va purta echipament de protecție personală (mască/respirator, costum de protecție, mănuși, ochelari), conform Anexei 1.
--	--

C.2.5 Traseul pacientului la nivel de spital

CASETA 9	Traseul pacientului din secția de internare (punctul primire/triaj) până în salon • După efectuarea examenului obiectiv de către medic și îndeplinirea actelor medicale de internare în staționar, asistentul medical din UPU/secția de internare prin telefon anunță secția, special amenajată pentru izolarea cazurilor cu COVID-19, despre prezența unui caz suspect/probabil/confirmat. • Pacientul va fi condus spre secție printr-un traseu special stabilit de instituție, astfel se va omite trecerea prin coridoarele instituției, unde este preluat de către asistentul medical din secție, fiind izolat în salonul predestinat (preferabil cu bloc sanitar). • Salonul/secția este dotat cu zonă de separare de către zona de tranzit unde se află echipamentul de protecție personal (halat/costume, măști, mănuși, halat, ochelari), soluție de dezinfectare, săpun, prosoape de hârtie.
--	---

CASETA 10	Efectuarea procedurilor medicale pacienților cu COVID-19 TOATE PROCEDURILE MEDICALE SE EFECTUEAZĂ ÎN SALON. • Prelevarea probelor biologice se va efectua de către personalul medical din secție sau laborator. • Procedurile medicale invazive (aplicarea unei branule, administrarea intramusculară sau intravenoasă a substanțelor medicamentoase) va fi efectuată de către personalul medical ce va purta EPP. • Măsurile de îngrijire directă a pacientului izolat, ce implică contactul strâns cu acesta, va fi efectuat de către personalul medical ce va utiliza EPP, conform Anexei 2. • La orice contact cu personalul medical, pacientul este obligat să poarte mască medicală.
CASETA 11	Izolarea pacienților și accesul vizitatorilor • În camerele de izolare trebuie să aibă acces doar un număr limitat de persoane, care au fost instruite în prealabil, pentru a evita răspândirea infecției, doar în EPP conform Anexei 2. • În registrul special se înregistrează zilnic toate persoanele (personalul medical, consultanții, medicii rezidenți etc.) care au avut acces în saloane, unde sunt pacienții cu infecție COVID-19 . • Accesul neautorizat al angajaților sau vizitatorilor este strict interzis!
CASETA 12	Traseul pacientului cu infecție COVID-19 (caz suspect, probabil și confirmat) din salon până în cabinetul roentgen/ cabinetul USG • Pacientului cu infecție COVID-19 (caz suspect/probabil/confirmat) i se va efectua radiografia pulmonară/ USG organelor interne în cabinetele special amenajate pentru deservirea pacienților COVID-19. • Prin telefon se va anunța medicul despre disponibilitatea cabinetului de imagistică pulmonară/cabinetului USG. • Pacientul va fi adus la cabinetul de imagistică pulmonară/cabinetul USG purtând mască medicală și fiind însoțit de un asistent medical ce va purta EPP, conform traseului prestabilit de instituția medicală, care va asigura evitarea contactului cu alți pacienți (coridor verde). • Tehnicianul va efectua radiografia cutiei toracice purtând EPP. • Atât medicul imagist, cat și asistenta medicală din cabinet, vor purta PPE. • După efectuarea radiografiei cutiei toracice/USG organelor interne, pacientul va fi condus înapoi în salonul său, pe același traseu prestabilit, însoțit de către asistentul medical din secție, iar în cabinetul roentgen/cabinetul USG se va efectua curățenie utilizând soluții dezinfectante de către personalul instruit, purtând EPP corespunzător.

CASETA 13	Curățenia saloanelor pacienților cu infecție COVID-19 (caz suspect, probabil și confirmat) • Personalul care asigură curățenia în camerele pacienților cu infecție COVID-19 (caz suspect, probabil și confirmat) trebuie să fie instruit asupra modului în care sunt folosite produsele pentru dezinfecție și necesitatea folosirii echipamentului de protecție individuală (mănuși groase, halat sau costum, mască/respirator, ochelari pentru protecția ochilor – dacă există riscul de stropire, cizme sau încălțăminte de lucru închise). • Trebuie cunoscută fișa fiecărui produs folosit, în ce doză trebuie aplicat, pe ce suprafață și pentru cât timp.
------------------	--

C.2.6. Criterii de alertă și de transfer a pacientului în secțiile de TI

CASETA 14	CASETA 15
Factorii de risc înalt de a dezvolta forme severe de COVID-19 • Vârsta peste 65 ani • Pacienții cu patologii de fon: ○ boli cardio-vasculare cronice ○ arterioscleroză vasculară ○ hipertensiune arterială ○ boli bronho-pulmonare cronice ○ boli cerebro-vasculare cronice ○ boli renale cronice ○ diabet zaharat ○ boală renală cronică la dializă ○ obezitate ○ deficiențe imune severe ○ tumori maligne	Criterii de alertă clinică • Tahipnee ($FR \geq 40$ /min la copilul de 1-5 ani; $FR \geq 30$ /min la adulți) sau bradipnee • Respirație laborioasă, cianoză, apnee intermitentă • Dificultăți în alimentare la copii și prezența semnelor de deshidratare • Scăderea indicelui de oxigenare $SaO_2 \leq 94\%$ în repaus, fără suport de O_2 • Apariția perturbărilor circulatorii, instabilitate hemodinamică • Stare de șoc • Alterarea stării de conștiință / somnolență / letargie / convulsii • Înrautățirea semnelor clinice și paraclinice după o perioadă de ameliorare a stării generale (recădere) • Afectare pulmonară bilaterală sau afectare lobară multiplă, revărsat pleural sau afectare pulmonară pe o suprafață mai mare de 30% • Progresia rapidă a leziunilor pulmonare, dublu față de cea precedentă, în ultimele 48 ore • Instalarea insuficienței renale • Apariția semnelor meningiene • Apariția dereglărilor multiorganice • Apariția altor complicații ce pun în pericol viața pacientului
CASETA 16	

Criterii pentru transferul adulților cu COVID-19 în secția de reanimare

CRITERIILE MINORE:

- Tahipnee ≥ 30 /min sau bradipnee < 8 resp/min;
- Cianoză; respirație forțată (implicarea musculaturii auxiliare); poziție forțată;
- Conștiință alterată; SaO_2 măsurată prin metoda neinvazivă (pulsoximetrie) $\leq 90\%$ fără suport de O_2 (mai puțin de 94% pentru gravide); Instabilitate hemodinamică (tensiunea arterială sistolică ≤ 90 mm Hg); Leziuni pulmonare $\geq 50\%$ la imagistica pulmonară.

CRITERIILE MAJORE:

- Semne de tratament refractar cu oxigenoterapie (indicii oxigenării nu ating valorile scontate cu oxigenoterapie) și pacientul necesită suport ventilator;
- Progresia rapidă a desenului imagistic pulmonar în ultimele 24-48 ore cu $\geq 50\%$ (ar putea scăde progresiv numărul de limfocite periferice și crește rapid lactatul)
- Șocul septic;
- Edemul cerebral;
- Leziunea renală acută (creșterea concentrației serice de creatinină de 1,5 ori sau mai mult față de valoarea inițială sau diureză mai mică de 0,5 ml/kg/h timp de 6 ore)
- Dezvoltarea MODS (sindromului de disfuncție multiorganică)

Dacă pacienții prezintă cel puțin două criterii minore sau unul major, medicul specialist constată evoluție extrem de severă a bolii și transferă pacientul în UTI.

Tabelul 1. Scorul MEVS (Criteriile de alertă precoce) pentru adulți

Indicatori	3	2	1	0	1	2	3
FR/min		<8		9-14	15-20	21-29	>30
FCC/min		<40	40-50	51-100	101-110	111-129	>129
TA sistolică		71-80	81-100	101-199		>200	
Conștiința	Reacție absentă	Reacție la durere	Răspunde la voce	Alert	Agitație Convulsii		
t⁰		<35.0	35.1-36	36.1-38	38.1-38.5	>38.5	
Diureza/oră	<100ml	<30ml	<45ml				
Recomandări de monitorizare în funcție de scorul obținut: Scorul 1-2: monitorizare fiecare 2 ore, Scorul 3: monitorizare fiecare 1-2 ore, Scorul 4: monitorizare fiecare 30 min, pacient instabil, consultația medicului reanimatolog							

C.2.7. Investigații paraclinice de laborator și instrumentale

CASETA 17	Investigații paraclinice pentru evaluarea /monitorizarea pacienților • Pulsoximetria; Electrocardiograma; USG abdominală la necesitate; TC/Rx sau ultrasonografia pulmonară (fiecare 24-48 ore în evoluție severă sau critică; fiecare 72-96 în forme moderate sau în funcție de necesitate). Modificările tipice imagistice pulmonare - opacitățile „în geam mat/sticlă mată”. Cu timpul opacitățile confluează, rezultând în consolidări mai dense. Desenul imagistic (Rx sau TC pulmonară) în COVID-19 este variabil și non-specific, caracterizat la pacienții fără detresă respiratorie acută prin: la ziua 0-4 de la debutul manifestărilor clinice, aspect radiologic „în geam mat/ sticlă mată”, amplasat preponderant periferic, la bază uni- sau bilateral; la ziua 5-8 de la debutul manifestărilor clinice, infiltratul interstițial, îngroșarea septurilor inter și intralobulare și condensare pulmonară alveolară, amplasate bilateral, multilobular, difuz; la ziua 9-13 de la debutul manifestărilor clinice, cele mai severe modificări imagistice, condensare pulmonară alveolară amplasată bilateral, multilobular, difuz; începând cu ziua 14 începe resorbția lentă a infiltratului pulmonar. Sensibilitatea Rx pulmonar este mai slabă pentru opacitățile discrete, comparativ cu TC, respectiv 59% vs 86%. Scorul BRIXIA Câmpurile pulmonare pe radiografia toracică în proiecția de față sunt divizate în 6 zone • zonele A și D: regiunile situate deasupra peretelui inferior al arcului aortic; □ • zonele B și E: regiunile situate între peretele inferior al arcului aortic și peretele inferior al venei pulmonare drepte; • zonele C și F: regiunile situate mai jos de peretele inferior al venei pulmonare drepte. În cazurile când reperele anatomice sunt slab vizualizate, spre exemplu, la pacienții cu opacități extinse ale câmpurilor pulmonare, fiecare pulmon este divizat în 3 regiuni egale. În etapa următoare, fiecare dintre cele 6 zone este evaluată cu un scor între 0 și 3 puncte: • scor 0 – fără leziuni vizibile; scor 1 – infiltrate interstițiale; scor 2 – infiltrate interstițiale și alveolare (cu predominanța celor interstițiale); scor 3 – infiltrate interstițiale și alveolare (cu predominanța celor alveolare). Astfel, scorul total pentru toate cele 6 zone variază între 0 și 18 puncte. Scorurile obținute pentru fiecare zonă, precum și scorul total sunt indicate la sfârșitul raportului imagistic, după descrierea patologieilor vizualizate. Volumul de implicare al segmentelor pulmonare corelează cu severitatea bolii.				
CASETA 18	Recomandări pentru indicațiile examenelor radiologice la pacienții suspecți sau confirmați cu COVID-19 <table border="1"> <tr> <td data-bbox="266 1493 849 1717"> 1. Pentru pacienții asimptomatici cu COVID-19, OMS sugerează să nu se utilizeze imagistica toracică pentru diagnosticarea COVID -19 Recomandare condiționată, bazată pe opinia experților </td><td data-bbox="849 1493 1521 1717"> Remarcă RT-PCR trebuie făcut pentru a confirma diagnosticul. </td></tr> <tr> <td data-bbox="266 1717 849 2013"> 2.1 Pentru pacienții simptomatici cu suspiciune de COVID-19, OMS sugerează să nu se efectueze imagistica toracică pentru diagnosticarea patologiei pulmonare COVID-19 când testarea RT-PCR este disponibilă cu rezultate în timp. Recomandare condiționată, bazată pe dovezi de certitudine scăzută* </td><td data-bbox="849 1717 1521 2013"> Remarcă RT-PCR trebuie făcut pentru a confirma diagnosticul. </td></tr> </table>	1. Pentru pacienții asimptomatici cu COVID-19, OMS sugerează să nu se utilizeze imagistica toracică pentru diagnosticarea COVID -19 Recomandare condiționată, bazată pe opinia experților	Remarcă RT-PCR trebuie făcut pentru a confirma diagnosticul.	2.1 Pentru pacienții simptomatici cu suspiciune de COVID-19, OMS sugerează să nu se efectueze imagistica toracică pentru diagnosticarea patologiei pulmonare COVID-19 când testarea RT-PCR este disponibilă cu rezultate în timp. Recomandare condiționată, bazată pe dovezi de certitudine scăzută*	Remarcă RT-PCR trebuie făcut pentru a confirma diagnosticul.
1. Pentru pacienții asimptomatici cu COVID-19, OMS sugerează să nu se utilizeze imagistica toracică pentru diagnosticarea COVID -19 Recomandare condiționată, bazată pe opinia experților	Remarcă RT-PCR trebuie făcut pentru a confirma diagnosticul.				
2.1 Pentru pacienții simptomatici cu suspiciune de COVID-19, OMS sugerează să nu se efectueze imagistica toracică pentru diagnosticarea patologiei pulmonare COVID-19 când testarea RT-PCR este disponibilă cu rezultate în timp. Recomandare condiționată, bazată pe dovezi de certitudine scăzută*	Remarcă RT-PCR trebuie făcut pentru a confirma diagnosticul.				

	2.2 Pentru pacienții simptomatici cu suspiecții de COVID-19, OMS sugerează utilizarea radioimagisticii toracice pentru elaborarea diagnosticului COVID-19 când: (1) Testarea RT-PCR nu este disponibilă; (2) Testarea RT-PCR este disponibilă, dar rezultatele sunt întârziate; (3) testarea inițială RT-PCR este negativă, dar cu un nivel clinic ridicat de suspiciune de COVID-19. Recomandare condiționată, bazată pe dovezi de certitudine scăzută*	Remarcă Radioimagistica toracică ar trebui utilizată ca un element al procesului de diagnostic la pacienții care deja au date clinice și de laborator. Pacienții susceptibili de a beneficia sunt cei care: • au simptome severe și / sau semne clinice la examenul fizic • necesită proceduri de urgență sau alte intervenții urgente (de exemplu, pentru accident vascular cerebral sau care necesită hemodializă); • au simptome care ar putea reprezenta complicații ale COVID-19 (de exemplu, pneumonie sau tromboembolism); • trebuie să fie admis la examenul radiologic, indiferent de diagnostic (de exemplu, dacă boala decurge sever sau cu probabilitate de progresare), pentru triaj (de exemplu, secția dedicată COVID-19 vs secția non-COVID-19); • trebuie să fie transferat într-o altă unitate; • locuiește cu persoane cu risc crescut de infectare cu COVID-19 (de exemplu, persoane imunocompromise) cu vârsta peste 60 de ani); • locuiesc în case mici, gospodării supraaglomerate sau în locuri dens populate, unde izolarea este foarte dificil de implementat; trăiesc în comunități cu oameni cu risc sporit de infectare, cum ar fi case de bătrâni sau cămine.
	3.0 Pentru pacienții cu COVID-19 suspectați sau confirmați, care nu sunt spitalizați și prezintă simptome ușoare, OMS sugerează să se utilizeze examenul radiologic toracic concomitent cu analizele de laborator, pentru a decide internarea în spital sau tratamentul la domiciliu. Recomandare condiționată, bazată pe opinia experților	Remarcă Examenul radiologic toracic trebuie utilizat ca un element al evaluării pacientului, care include date clinice, de laborator și epidemiologice. Pacienții susceptibili de a beneficia sunt cei care: • prezintă un risc ridicat de progresie a bolii; • au comorbidități asociate (de exemplu, diabet zaharat, hipertensiune, boli de inimă, obezitate) sau alte boli cronice care ar putea decompensa și/sau au vârsta peste 60 de ani; • locuiesc cu persoane cu risc crescut de morbiditate și mortalitate asociate cu COVID-19 (de exemplu, persoane cu vârsta peste 60 de ani sau imunocompromise) • să locuiască în case mici, gospodării supraaglomerate sau în locuri dens populate unde izolarea este foarte dificil de organizat. • reprezintă un risc crescut de răspândire în comunitatea lor din cauza circumstanțelor profesionale, sociale sau de altă natură.

	4.0 Pentru pacienții cu COVID-19 suspectat sau confirmat, care nu sunt spitalizați și prezintă simptome moderate până la severe, OMS sugerează utilizarea examenului radiologic toracic, concomitent cu analizele de laborator pentru a decide internarea în secție specializată sau în unitatea de terapie intensivă. Recomandare condiționată, bazată pe dovezi cu certitudine foarte scăzută*	Remarcă Examenul radiologic toracic trebuie utilizat ca un element al evaluării pacientului, care prezintă date clinice și de laborator. Pacienții susceptibili de a beneficia sunt cei care: • prezintă un risc mai mare de progresie a bolii (de exemplu, pacienții cu comorbidități); • nu răspund la tratamentul de susținere (de exemplu, suplimentarea cu oxigen); • prezintă afectare clinică neelucidată.
	5.0 Pacienții cu COVID-19 suspectat sau confirmat internați și prezintă simptome moderate până la severe, OMS sugerează utilizarea examenului radiologic toracic pe lângă datele clinice și analizele de laborator pentru a determina managementul terapeutic. Recomandare condiționată, bazată pe dovezi cu certitudine foarte scăzută*	Remarcă Pacienții susceptibili de a beneficia sunt cei care: • prezintă un risc ridicat de progresie a bolii; • nu răspund la tratament; • au simptome cu suspiciune clinică de fibroză pulmonară, tromboembolie pulmonară.
	6.0 Pentru pacienții internați cu COVID-19 ale căror simptome sunt rezolvate, OMS sugerează să nu folosească radioimagingistica toracică în plus, în dependență de datele clinice și / sau de laborator.	Remarcă Pacienții care pot beneficia de radioimagingistica toracică sunt cei care: • au avut o formă severă de COVID-19; • au boală pulmonară cronică preexistentă.

***Gradația dovezilor manifestărilor clinice și de laborator:** 1. Dovezi cu nivel ridicat de certitudine (++++), 2. Dovezi cu nivel moderat de certitudine (+++), 3. Dovezi cu nivel scăzut de certitudine (++) , 4. Dovezi cu nivel foarte scăzut de certitudine (+).

CASETA 19	CASETA 20
Investigații de laborator recomandate pentru monitorizare • Analiza generală a sângelui desfășurată (atenție la raportul neutrofile/limfocite >3); • Trombocite • Proteina C reactivă • Fibrinogenul • D-dimerii • Feritina serică • Interleukina 6 • Teste de coagulare: timpul de protrombină (PT)*, raportul normalizat internațional (INR), timpul de trombină (TT), timpul parțial de tromboplastină (PTT), timpul parțial activat de tromboplastină (APTT) • Glicemia • Ureea, creatinina, • Amilaza • ALT, AST, LDH, bilirubina • Starea acido-bazică • Ionograma (K, Na, Cl, Ca) sângelui • Analiza generală a urinei La necesitate: procalcitonina, CPK (creatinfosfochinaza), mioglobina, troponina, NTpro-BNP (brainnatriuretic peptide), grupa sangvină, Rh-factor, hemocultura, urocultura, cultura din spută cu determinarea antibiotic-rezistenței.	Modificări de laborator în COVID-19 În general, în COVID-19 numărul leucocitelor este în limitele normale sau se remarcă o leucopenie moderată. De asemenea, pot fi înregistrate și următoarele modificări de laborator: - Eozinopenie - Limfopenie - Trombocitopenie - AST crescută - ALT crescută - LDH crescută - Timpul protrombinic crescut - D-dimeri crescuți - Proteina C reactivă crescută - Troponina crescută Factori de laborator de alertă și prognostic rezervat • Leucopenie sau leucocitoză cu limfopenie (ar putea fi un indicator al sindromului hipercitokinic) • Trombocitopenie <100 • Acidoză metabolică • Creșterea: - D-dimerilor - IL-6 - Proteinei C reactive - Feritinei serice - LDH - Fibrinogenului • Ar putea sugera o asociere a infecției bacteriene: - Procalcitonina >0.5 - Creșterea semnificativă a leucocitelor și neutrofilelor cu devierea formulei spre stânga - Raportul neutrofile/limfocite >3 ATENȚIE: leucocitoza cu limfopenie în faza a 2 de boală (a 7-14 zi), ar putea fi un indicator al sindromului hipercitokinic!!!! Acest fapt necesită abordare personalizată!!! Modificarea altor indici de laborator în disfuncția multiorganică (creșterea ureei, creatininei, ALT, troponinei; hipoalbuminemie etc.)

Teste specifice de laborator pentru depistarea virusului SARS-CoV-2

- Testele specifice de laborator vor fi efectuate pacienților care întrunesc definiția de caz expusă în acest protocol. Pentru realizarea corectă a testelor se recomandă prelevarea probelor din căile respiratorii superioare (frotiu nazofaringian și orofaringian), iar în unele cazuri și căile respiratorii inferioare (spută, aspirația endotraheală sau lavajul bronhoalveolar), procedură care se realizează doar în secțiile de terapie intensivă cu presiune negativă cu respectarea strictă a măsurilor de protecție indicate în cazul transmiterii agenților patogeni prin aerosoli.
- Pentru a evita rezultate fals negative se recomandă respectarea strictă a procedurilor de recoltare și transportare a probelor biologice.

1. Recomandări pentru colectarea probelor biologice:

- **Specimene din tractul respirator superior (TRS)** sunt adecvate pentru testare la etapa timpurie a infecției, în special în cazurile asimptomatice sau formele ușoare. Testarea frotiurilor combinate nazofaringian și orofaringian de la o persoană sporește sensibilitatea pentru depistarea virusurilor respiratorii și îmbunătățește fiabilitatea rezultatului. Frotiurile individuale pot fi combinate într-o singură eprubetă sau poate vi prelevat un frotiu combinat nazofaringian și orofaringian. Frotiurile nazofaringiene individuale produc rezultate mai fiabile decât frotiurile orofaringiene.
- **Specimenele din tractul respirator inferior (TRI)** se recomandă a fi colectate mai târziu pe parcursul bolii COVID-19 sau în rândul pacienților cu probă TRS negativă și suspiciune clinică puternică de COVID-19. Specimenele TRI pot consta din spută, dacă este produsă spontan (nu se recomandă sputa indusă, deoarece aceasta implică un risc sporit de transmitere de aerosoli și/sau aspirația endotraheală sau lavajul bronhoalveolar în rândul pacienților cu boala respiratorie mai gravă. Trebuie să fie luate măsuri de precauții din cauza riscului înalt de aerosolisare; din aceste considerente respectarea strictă a procedurilor PCI pe parcursul colectării probei. Indicarea unei proceduri invazive va fi evaluată de un medic.

2. Testarea pentru SARS-CoV-2

1) Testul de amplificare a acidului nucleic (NAAT)

- Confirmarea standard a infecției acute SARS-CoV-2 se bazează pe depistarea secvențelor virale unice prin teste de amplificare a acidului nucleic (NAAT), cum ar fi reacția de polimerizare în lanț și revers-transcriere (rRT-PCR). Țintele testelor includ regiunile privind genele E, RDRP, N, ORF1ab și S. Totuși, în zonele cu transmitere comunitară intensă a virusului SARS-CoV-2, poate fi adoptat un algoritm simplu cu o singură țintă discriminatorie.
- În cazul unui rezultat negativ al testului RT-PCR, dar există semne clinice specifice infecției COVID-19, se recomandă a repeta testul.
- Detectarea combinată a acizilor nucleici din mai multe tipuri de probe (căile respiratorii superioare plus căile respiratorii inferioare) poate îmbunătăți precizia de diagnostic.
- **Testarea activă și depistarea maladiilor infecțioase concomitente la bolnavii cu COVID-19 și efectuarea hemoculturilor la necesitate ,atunci când sunt indicații clinice.**

2) Testele de diagnosticare rapidă în baza depistării antigenului

- Testele de diagnosticare rapidă a antigenului sunt menite să depisteze prezența proteinelor virale exprimate de virusul SARS-CoV-2 produse prin replicarea virusului în secrețiile respiratorii. Dacă antigenul țintă este prezent în concentrații suficiente, acesta se va lega de anticorpii specifici.

C.2.8. Tratamentul pacienților cu COVID-19 în condiții de staționar

CASETA 22
Managementul cazului de COVID-19 - Identificarea, izolarea și monitorizarea pacienților suspecti sau probabili - Prelevarea de probe din nas și faringe pentru depistarea agentului patogen - Monitorizarea t^0C, pulsoximetria, FR, TA, Ps, diurezei - Identificarea precoce a comorbidităților - Imagistica pulmonare (Rx /CT / EUS) și investigații de laborator nespecifice - Susținerea timpurie a funcțiilor vitale - Administrarea tratamentului antiviral (conform recomandărilor în forma și etapa respectivă) - Monitorizarea pacientului în scopul depistării precoce a complicațiilor: sepsis, șoc, detresă respiratorie etc. - Gestionarea cazurilor severe în secțiile de terapie intensivă, prevenirea și tratamentul complicațiilor

Tabelul 2. Tratamentul în condiții de staționar în funcție de forma bolii

Forma	Tratament
Ușoară cu risc major de deteriorare a stării generale (patologii asociate necontrolate sau decompensate și/sau co-infecții severe)	Favipiravirum SAU Remdesivir SAU Molnupiravirum*SAU Paxlovid*(300 mg Nilmatrelvir + 100 mg Ritonavirum) (tabelul 3)
	Antipiretice (la necesitate)
	Simptomatice (la necesitate)
	Anticoagulante cu scop profilactic sau terapeutic a TEV (caseta 25)
Moderată cu risc major de deteriorare a stării generale (patologii asociate necontrolate sau decompensate și/sau co-infecții severe)	Favipiravirum SAU Remdesivir SAU Molnupiravirum*SAU Paxlovid*(300 mg Nilmatrelvir + 100 mg Ritonavirum) (tabelul 3)
	Anticoagulante cu scop profilactic sau terapeutic a TEV
	H2-histaminoblocante (la necesitate)
	Antipiretice (la necesitate)
	Terapie infuzională (Atenție: Administrarea excesivă și necontrolată de fluide înrăutățește hipoxemia datorită suprasolicitării spațiului interstițial)
	Diuretice (la necesitate)
	Antibiotice (caseta 27)
	Bronhodilatatoare (la necesitate)
	Mucolitice (Acetylcysteinum, Bromhexinum, Ambroxolum etc)
	Vasodilatatoare periferice (Pentoxifyllinum, etc) cu o durată de 7-10 zile
Severă	Simptomatice (la necesitate)
	Oxygenoterapie (caseta 26)
	Tocilizumabum (tabelul 3)
	Anticoagulante directe parenterale și enterale cu scop terapeutic (caseta 24)
	Glucocorticoizi în doze mici sau semi-pulsterapie –5-10 zile (caseta 23)
	H2-histaminoblocante
	alfa-beta-adrenomimetice (norepinephrinum, dopaminum) în hipotensiune
	Antipiretice (la necesitate)
	Terapie infuzională (Atenție: Administrarea excesivă și necontrolată de fluide înrăutățește hipoxemia datorită suprasolicitării spațiului interstițial)
	Diuretice (la necesitate)
	Antibiotice
	Anticonvulsivante (la necesitate)

	Bronhodilatatoare – în caz de sindrom bronhoobstructiv
	Mucolitice (Acetylcysteinum, Bromhexinum, Ambroxolum etc.)
	Vasodilatatoare periferice (Pentoxifyllinum etc.) – 10 zile
	H1-antihistaminice (la necesitate)
	Simptomatice (la necesitate)
Critică	Conduită conform Ghidului practic „Managementul complicațiilor severe cauzate de infecția provocată de coronavirus de tip nou (COVID-19)”, ediția II.
NOTĂ: - În prealabil, la administrarea mai multor medicamente, se verifică inofensivitatea interacțiunii (https://covid19-druginteractions.org/ sau alte site-uri accesibile on-line free) - În prealabil pacientul obligator va fi informat cu privire la contraindicațiile, reacțiile adverse și interacțiunile fiecărui medicament	

Tabelul 3. Tratamentul etiopatogenetic

La moment, tratamentul etiopatogenetic din tabelul 5 se indică doar în cadrul studiilor clinice sau, ca excepție, se administrează off-label la decizia consiliului medical!!!	
Molupiravirum*	Acționează prin încorporarea în ARN-ul viral, prin acumularea de mai multe astfel de erori în ARN blochează replicarea virală. Condiții de administrare: Tratamentul cu Molupiravirum se recomandă a fi administrat <u>cât mai precoce, în primele 1-5 zile de boală la pacienții</u> cu risc de progresie către forme severe/critice de boală. Doze și mod de administrare: Adulți: doza 800 mg la fiecare 12 ore. <u>Durata tratamentului la adulți:</u> 5 zile. Contraindicații / precauții: Nu se utilizează la copii. Molnupiravirum nu este recomandat pentru utilizare în timpul sarcinii, deoarece au fost determinate efecte adverse fetale în studii în laborator. Alăptarea nu este recomandată în timpul tratamentului și timp de 4 zile după ultima doză de Molnupiravirum. Pe durata tratamentului și cel puțin patru zile după ultima doză administrată la paciente din grupe de vârstă fertilă este necesară utilizarea de mijloace de contracepție (de barieră) **. Reacții adverse: - Tulburări digestive - Cefalee - Amețeli Posibil teratogen** (Se folosește doar împreună cu mijloace de contracepție la pacientele de vârstă fertilă și la pacienții cu capacitate de procreare)
Paxlovid* (300 mg Nirmatrelvir + 100 mg Ritonavirum)	Acționează prin asocierea unei substanțe (PF07321332) cu ritonavir; efectul antiviral al PF07321332 se exercită prin inhibarea efectului unei proteaze specifice coronavirusurilor, iar ritonavirul inhibă metabolizarea sa, prelungind timpul de acțiune. Condiții de administrare: Tratamentul cu Paxlovid se recomandă a fi administrat <u>cât mai precoce, în primele 1-5 zile de boală la pacienții</u> cu risc de progresie către forme severe/critice de boală. Doze și mod de administrare: Adulți: doza 300 mg nirmatrelvir + 100 mg ritonavir la 12 ore

	<u>Durata tratamentului la adulți:</u> 5 zile. Contraindicații / precauții: - Nu se utilizează la copii. - Paxlovid nu este recomandat în timpul sarcinii, deoarece studiile pe animale sugerează ca dozele mari pot afecta creșterea fatului. - Se recomandă întreruperea alăptării în timpul tratamentului și timp de 7 zile după ultima doză a preparatului. - Femeilor de vârstă fertilă se recomandă abținerea de la activități sexuale sau utilizarea unei metode de contracepție de barieră pe durata tratamentului și un ciclu menstrual complet după stoparea tratamentului. - Doza de Paxlovid se înjumătățește la pacienții cu rata filtrării glomerulare scăzută (intervalul eGFR 30 -60ml/min). - La pacienții cu disfuncție hepatică severă sau rata filtrării glomerulare sub 30 ml/min produsul este complet interzis. Reacții adverse: - Diaree, vărsături - Mioartralgii, astenie fizică - Eruptii, inclusiv sindrom Stevens-Johnson Pot apărea reacții adverse determinate de medicația concomitentă, de verificat rezumatul caracteristicilor produsului înainte de administrare.
Remdesivir* (RDV)	Acționează prin inhibarea ARN-polimerazei ARN-dependente. RDV, analog de adenzină, care se supune fosforilării și concurează cu adenzina pentru încorporarea în lanțurile de ARN al SARS-CoV-2, prin inhibarea ARN-polimerazei ARN-dependente, care împiedică multiplicarea virusului în celule. Condiții de administrare: Tratamentul cu RDV se recomandă a fi administrat cât mai precoce, în primele 1-6 zile de boală (prima fază de boală, perioada de viremie). Eficiența antiviralelor ar putea fi mai joasă în etapa a doua de boală (de dereglări imune). Doze și mod de administrare: Adulți: doza inițială unică de 200 mg în prima zi, urmată de doze de întreținere de 100 mg, o dată pe zi. Se administrează IV, în perfuzie lentă (<i>pe parcursul a 60-120 minute</i>), diluat cu Sol NaCl 0.9% 200 ml. Soluția diluată nu se administrează simultan cu nici un alt medicament prin aceeași linie intravenoasă. Copii: aprobat de FDA (<i>Food and Drug Agency</i>): • <u><i>copii cu vârsta ≥ 12 ani și greutatea corporală ≥ 40 kg</i></u>, în doză inițială unică de 200 mg, urmată de doze de întreținere de 100 mg, o dată pe zi; durata tratamentului 5-10 zile; • <u><i>copii cu vârsta mai mică de 12 ani</i></u>, în doză inițială unică de 5 mg/kg (Max =200 mg), urmată de doze de întreținere de 2,5 mg/kg (Max= 100 mg) Prin Consiliu, în cazuri severe: • <u><i>copii cu vârsta mai mică de 2 ani, cu greutatea mai mare de 3,5kg</i></u>, în doză inițială unică de 5 mg/kg, urmată de doze de întreținere de 2,5 mg/kg din ziua a II-a în perfuzie, lent. • Durata tratamentului la copii: 5 zile la pacienții severi ce nu necesita ECMO (la necesitate până la 10 zile) și de 10 zile la pacienții ce necesita ECMO (FDA Emergency Use Authorization) (https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/remdesivir/) https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/pediatric-hcp.html https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19)

	<u>Durata tratamentului la adulți:</u> 5 zile. Dacă pacientul nu demonstrează îmbunătățire clinică, tratamentul ar putea fi prelungit cu încă 5 zile suplimentare. Contraindicații / precauții: - contraindicat persoanelor cu GFR <30 ml/min și pacienții dializați, cu atenție se va administra persoanelor cu patologie renală cu GFR <50 ml/min; - contraindicat persoanelor cu valori majorate ale transaminazelor (ALT, AST $\geq 5N$); - se va administra în sarcină și perioada de lactație doar în cazul când beneficiul va prevala asupra riscurilor materne și fetale. - precauție maximă la persoanele cu vârstă peste 65 ani, de luat în considerație disfuncțiile renale, hepatice, cardiace preexistente. - pe parcursul tratamentului se recomandă monitorizarea funcției renale și hepatice Reacții adverse: - tulburări hepato-biliare (creșterea transaminazelor); - simptome gastrointestinale (greață, vomă); - hipotensiunea arterială, cefalee, transpirație și frisoane asociate perfuziei; - reacții de hipersensibilitate.
Favipiravirum* (FPV)	Acționează prin inhibarea ARN-polimerazei ARN-dependente. FVP acționează ca un analog purinic și este încorporat în locul guaninei și adeninei, ceea ce determină scurtarea alungirii ARN-viral Condiții de administrare: Tratamentul cu FVP se recomandă a fi administrat în primele 5-7 zile de boală (<i>prima fază de boală, perioada de viremie</i>). Eficiența antiviralelor ar putea fi mai joasă în etapa a doua de boală (<i>de dereglări imune</i>). Doze și mod de administrare: Adulți: doza inițială 1600 mg x 2 ori/zi în prima zi, urmată de doze de întreținere de 600 mg x 2 ori/zi. <u>Durata de tratament:</u> 5 zile. Dacă pacientul nu demonstrează îmbunătățire clinică, tratamentul ar putea fi prelungit cu încă 5 zile suplimentare. Contraindicații / precauții: - contraindicat gravidelor (efect teratogen); FPV se transmite prin sperma pacientului (se recomandă utilizarea contraceptivelor timp de 7 zile după întreruperea tratamentului cu FVP); - contraindicat în perioada alăptării; - SIGURANȚA FVP NU A FOST EVALUATĂ LA COPII! - FPV nu este metabolizat prin sistemul citocromului P450, dar inhibă una din componentele acestuia (CYP2C8), ceea ce necesită precauție în administrarea asociată a remediilor care sunt metabolizate prin sistemul CYP2C8, în special teofilina, repaglinida, pirazinamida, famciclovir. Reacții adverse: - tulburări hepato-biliare (creștere ușoară și tranzitorie a transaminazelor și a bilirubinei); - simptome gastrointestinale (greață, vomă, dureri abdominale, diaree); - creșterea ușoară a acidului uric și trigliceridelor; - modificări hematologice (leucopenie sau leucocitoză, neutropenie) - tulburări de comportament; - reacții de hipersensibilitate.

Tocilizumabum	Acționează prin blocarea receptorului IL-6 și respectiv a răspunsului hipercitokinic din COVID-19 Condiții de administrare: Exclusiv în forme severe sau critice (<i>fără insuficiență poliorganică</i>), în faza a doua de boală (<i>de obicei în ziua 6-14 de la debutul manifestărilor clinice</i>), în perioada sindromului hipercitokinic, în: - deteriorare rapidă progresivă a indicatorilor oxigenării în ultimele 24 ore; - evoluție rapidă negativă imagistică, dublu față de cea precedentă în ultimele 24-48 ore; - afectare pulmonară mediu-bazală bilaterală >50%; - instalarea rapidă a sindromului de detresă respiratorie acută. Tocilizumab-ul se recomandă a fi administrat pacienților care nu au demonstrat eficiență la tratamentul cu glucocorticoizi, <u>dar concomitent cu glucocorticoizi.</u> Doze și mod de administrare: Adulți: 3-6 mg/kg (200-600 mg/doza), o singură doză intravenos, în infuzie lentă timp de 1h, diluat cu 100-200 ml Sol NaCl 0.9%. Copii: <30 kg: 12 mg/kg, doză unică; >30 kg: 4-8 mg/kg, doză unică, <u>doza maximă nu trebuie să depășească doza administrată adulților.</u> <i>*În lipsa formei de administrare intravenoasă, off-label se permite administrarea altor forme conform rezumatului caracteristicilor produsului.</i> Durata de tratament: administrare uni-momentană. Contraindicații / precauții: - de utilizat cu precauții la gravide, trece bariera placentară; - tulburări hepato-biliare. În ALT, AST >3N: doza de Tocilizumab se reduce la 3-4 mg/kg. În ALT, AST >5N - doar când beneficiul va prevala asupra riscurilor posibile; - neutropenie. În neutrofile 500-1.000/mm³ - doza de Tocilizumab se reduce la 3-4 mg/kg. În neutrofile sub 500/mm³ - doar când beneficiul va prevala asupra riscurilor posibile; - trombocitopenie. În caz de trombocite 50.000-100.000/mm³ - doza de Tocilizumab se reduce la 3-4 mg/kg. În caz de trombocite sub 50.000 / mm³ - doar când beneficiul va prevala asupra riscurilor posibile; - se manifestă prudență la pacienții cu: infecții bacteriene/fungice; hipercolesterolemie; ulcere gastro-intestinale. Reacții adverse: - nazofaringită; - cefalee; - hipertensiune arterială; - creștere a transaminazelor; - reacții de hipersensibilitate
	Schemele terapeutice indicate în protocol ar putea fi schimbate, în funcție de evoluția informațiilor medicale din domeniu. NOTĂ: *La momentul elaborării PCN preparatul marcat cu* nu este înregistrat în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor din RM. ATENȚIONARE: Obligatoriu se va verifica siguranța administrării în asociere cu alte medicamente (consultați adnotarea fiecărui preparat). Se vor raporta toate reacțiile adverse parvenite în urma administrării medicamentelor incluse în tratamentul pacienților cu COVID-19.

CASETA 23	Tratamentul cu glucocorticoizi. Utilizarea adecvată și pe termen scurt a glucocorticoizilor se consideră a fi benefică în scopul micșorării răspunsului inflamator în sindromul hipercitokinic, prevenirii progresiei bolii și micșorării necesității în ventilația asistată. Sol. Dexamethasonum în doze mici sau alt glucocorticoid în doze echivalente: - 8-16 mg/zi la adulți (0,1-0,2 mg/kg/zi la copii), pe o durată de 3-5 zile, cu scăderea ulterioară a dozelor (în funcție de situația clinică a pacientului) - ar trebui avută în vedere doar în faza II de boală (de obicei zilele 6-14 de la debutul manifestărilor clinice), în următoarele situații: ✓ forme severe ✓ agravarea progresivă a stării generale ✓ febră persistentă mai mare de 38.5°C, neexplicată prin co-infecție bacteriană ✓ mialgii foarte pronunțate ✓ afectare pulmonară pe o suprafață mai mare de 30% la imagistica pulmonară ✓ evoluție negativă imagistică ✓ mărirea considerabilă a PCR, D-dimerilor, feritinei, LDH, IL-6 ✓ alte situații: BPCO acutizată, astm bronhic, hipotensiune, șoc, etc. Sol. Dexamethasonum în semi-pulsterapie (adulți) sau alt corticosteroid în doze echivalente: - se indică la decizia consiliului medical - 32 mg/zi, divizate în 2-3 prize, IV lent, timp de 1-1,5 oră, pe o perioadă de 2-4 zile, cu scăderea ulterioară a dozelor (în funcție de situația clinică a pacientului) fiecare 1-3 zile, de obicei cu 8 mg/zi, în funcție de starea clinică a pacientului (abordare personalizată) - ar trebui avută în vedere exclusiv în forme severe sau critice, în faza a doua de boală (de obicei ziua 6-14 de la debutul manifestărilor clinice), în perioada sindromului hipercitokinic, cât și în ineficiența administrării glucocorticoizilor în doze mici: ✓ deteriorare rapidă progresivă a indicatorilor oxigenării în ultimele 24-48 ore; ✓ evoluție rapidă negativă imagistică, dublu față de cea precedentă în ultimele 24-48 ore; ✓ afectare pulmonară mediu-bazală bilaterală >50% la imagistica pulmonară; ✓ instalarea rapidă a sindromului de detresă respiratorie acută. Preferențial durata totală de administrare a glucocorticoizilor să nu depășească 10 zile. La pacienții cu grad înalt de dezvoltare a fibrozei pulmonare (long-COVID) durata de administrare a glucocorticosteroizilor în doze mici ar putea fi prelungită. NOTĂ: în perioada tratamentului cu glucocorticoizi obligatoriu se monitorizează nivelul tensiunii arteriale, glicemiei, potasiului și se indică inhibitori ai pompei de protoni sau/și antagoniști ai receptorilor H2. Doze echivalente ale altor glucocorticoizi: 1 mg Dexamethasonum = 5.3mg Methylprednisolonum sau = 6.7mg Prednisolonum La necesitatea administrării mai îndelungate, doza glucocorticoizilor ar trebui redusă la jumătate, la fiecare 3-5 zile, dacă: se ameliorează starea generală a pacienților, se normalizează temperatura corporală sau se îmbunătățește desenul imagistic pulmonar.
------------------	--

Profilaxia și tratamentul tromboembolismului venos la pacienții spitalizați cu COVID-19

Coagulopatia asociată COVID-19 este marcată de o stare de inflamație avansată asociată cu disfuncție endotelială, anormalități ale fluxului sanguin, activarea trombocitelor și hipercoagulabilitate, determinând rate înalte a complicațiilor trombotice: tromboza venoasă profundă, embolia pulmonară sau tromboza microvasculară.

1. PROFILAXIA TROMBOEMBOLISMULUI VENOS

- Pacienții adulți **cu forme clinice medii - severe** trebuie să primească anticoagulante în doze profilactice (**Anexa 4, Tab 1**)
- Strategia universală de tromboprofilaxie de rutină cu doze profilactice standard de HNF sau HMMM trebuie utilizată după o evaluare atentă a riscului de sângerare, HMMM fiind de preferat. Poate fi luată în considerare și HMMM cu doză intermediară (categorii de pacienți cu risc tromboembolic mai mare).
- Pacienții spitalizați cu COVID-19, care administrează terapie anticoagulantă sau antiplachetară pentru afecțiuni medicale subiacente, trebuie să continue acest tratament, cu excepția cazului în care apare riscul de sângerări semnificative sau dacă există alte contraindicații (AIII).
- Recomandările de profilaxie a TEV trebuie modificate în cazul: greutatea corporală extremă, a trombocitopeniei severe (adică a numărului de trombocite de $50\,000 \times 10^9$ pe litru sau $25\,000 \times 10^9$ pe litru) sau a deteriorării funcției renale.
- La pacienții cu obezitate (definiți de greutatea corporală reală sau IMC), ar trebui luată în considerare o creștere cu 50% a dozei de tromboprofilaxie. **Doza terapeutică de HNF** nu trebuie luată în considerare **pentru prevenirea primară** până când nu sunt disponibile rezultatele studiilor randomizate
- **Terapia anticoagulantă sau antiplachetară NU trebuie utilizată pentru a preveni tromboza arterială**, cu excepția recomandărilor în vigoare de conduită a pacienților fără COVID-19 (AIII). **Anticoagulantele în COVID-19 fiind administrate pentru profilaxia TEV!!!**
- La pacienții spitalizați în stare gravă, HMMM sau HNF este de preferat față de anticoagulantele orale, deoarece cele două tipuri de heparină au timp de înjumătățire mai scurt, pot fi administrate intravenos sau subcutanat și au mai puține interacțiuni medicamentoase (AIII).
- O schimbare a regimului anticoagulant (*de exemplu, de la profilaxie sau doză intermediară la regimul de dozare terapeutică*) poate fi luată în considerare la pacienții fără TEV stabilit, dar cu starea pulmonară deteriorată sau ARDS.
- Este recomandată tromboprofilaxia multimodală cu metode mecanice (adică dispozitive de compresie pneumatică intermitentă).
- Nu există dovezi la moment care să susțină utilizarea activatorului plasminogenului (tPA) și nici utilizarea de rutină a filtrelor de vena cavă inferioară, fără indicații absolute.
- Profilaxia TEV la pacienții bolnavi cu COVID-19 spitalizați se continuă și **în secțiile de terapie intensivă**.

Exemplu de tromboprofilaxie:

- Pentru pacienții cu forme medii de infecție COVID-19 spitalizați: HGMM în doză profilactică sau intermediară (ex. Enoxaparină natrium 40 mg s.c./24 ore sau 40 mg s.c./12 ore la pacienții cu IMC > 30 kg/m²). Pentru pacienții cu insuficiență renală acută sau cronică cu Clearance-ul creatininei < 15 ml/min sau pentru pacienții dializați: Heparina nefractionată 5000 UI de 3x/zi sau 7500 UI de 3x/zi pentru IMC > 40 kg/m²).
- La pacienții cu forme severe de infecție COVID-19, care necesită suport respirator se recomandă HMMM intermediare (ex. Enoxaparină natrium 40 mg s.c./12 ore sau 60 mg s.c./12 ore la pacienții cu BMI > 40 kg/m²), care se preferă Heparinei nefractionate, indicate atunci când scorul de coagulopatie indusă de sepsis (SIC) este ≥ 4 sau când nivelul D-Dimerilor este marcat crescut ($> 6 \times$ limita superioară a normalului)

CASETA 25	Oxygenoterapia 1. Scăderea saturației de O₂ sub 95% în aerul atmosferic la pacienți în repaus, fără suferință respiratorie anterioară, impune îmbogățirea aerului inspirat cu oxigen. Scopul oxygenoterapiei, prin concentrator sau alte surse, este administrarea O₂ la concentrații mai mari decât cele din aerul ambiant. 2. Îmbogățirea aerului inspirat cu oxigen se face inițial prin canulă nazală cu flux redus (FiO₂ = 5 litri/min duce la O₂ = 41%) sau mască facială fără etanș. 3. În cazurile severe și imposibilitatea oferirii oxigenării cu debit ridicat, oxigenarea poate fi făcută prin aplicarea concomitentă a canulei nazale ȘI mască facială fără etanș. 4. Durata oxygenoterapiei: continuu, inclusiv pe timpul nopții, se evită întreruperile în oxygenoterapie în cazurile severe. 5. Oxygenoterapia cu debit ridicat prin canulă nazală cu flux crescut (CNFC) poate furniza în mod eficient o cantitate mai mare de oxigen la pacienți (creșterea fluxului la 10 litri/min duce la FiO₂ = 50%) și poate fi folosită pentru a evita atât terapia invazivă de ventilare, cât și terapia non-invazivă cu măști convenționale la pacienții cu funcție respiratorie compromisă. Oxigenul cu debit ridicat crește atât nivelurile de saturație cu O₂, cât și favorizează eliminarea mucusului, măbind, în același timp, volumul curent și volumul plămânilor la sfârșitul expirației. Totuși, ventilatoarele de transport sunt generatoare de presiune constantă și folosesc tubulatura unică, ceea ce nu elimină posibilitatea neînhalării, în special când pacientul este tahipneic, anxios, iar presiunea end-expiratorie este doar de 3-5 cm H₂O. 6. Ventilatoarele de terapie intensivă separă amestecul gazos din inspir de cel din expir, evitând astfel re-inhalarea, iar prin dotarea cu valve controlate de microprocesor se generează un flux de presiune controlată. Ventilația non-invazivă (NIV) sau prin interfață facială etanșă se indică atunci când terapia cu oxigen cu flux crescuta fost inefficientă sau pacientul a avut o cădere respiratorie hipoxică. Se evită debitele foarte crescute (un debit între 15-30 litri/min este suficient). Ventilația non-invazivă poate fi realizată fie cu dispozitive portabile pentru CPAP sau BiPAP, fie cu ventilatoare de terapie intensivă sau cu ventilatoare portabile. 7. Dacă insuficiența respiratorie progresează continuu într-un timp scurt (1 oră) după utilizarea NIV, ventilația mecanică invazivă trebuie efectuată imediat (de preferat în decubit ventral). ATENȚIE: în ventilația non-invazivă (NIV) vor fi respectate toate precauțiile legate de transmiterea infecției prin aerosol!
CASETA 26	Terapia complementară Folosirea tehnicilor de kineziterapie prin aplicarea drenajului postural și altor exerciții de gimnastică respiratorie.

CASETA 27	Antibioticoterapia Infecția necomplicată cu COVID-19 nu are indicație de antibioticoterapie! Nu se recomandă administrarea antibioticoterapiei în prima săptămână de boală. În cazul suspiciuni de asociere a suprainfecțiilor bacteriene în săptămâna 2 de boală, ar trebui obținute culturi bacteriene și determinat nivelul procalcitoninei înainte de inițierea terapiei antibiotice empirice. Antibioticele în COVID-19 sunt recomandate exclusiv în următoarele situații: - leziuni pulmonare extinse - secreții bronhice excesive, în special cu expectorarea - sputei purpurii sau galbene - creșterea temperaturii corpului, care nu se datorează exacerbarii bolii inițiale - boli cronice ale căilor respiratorii inferioare cu antecedente de colonizare cu agenților patogeni - administrarea de glucocorticoizi mai mul de 5-7 zile - respirație asistată - creșterea semnificativă a leucocitelor și neutrofilelor cu raportul neutrofile/limfocite >3 - procalcitonina crescută >0.5 ng/ml - scăderea indicelui de oxigenare sau reapariția perturbărilor circulatorii care nu sunt cauzate de infecția virală - alte condiții suspecte de a fi cauzate de infecții bacteriene. Opțiunile antibioticoterapiei în formele moderate-severe pot include: macrolidele, cefalosporinele de generația II-III, fluorchinolonele, beta-lactamine + inhibitori de beta-lactamaze etc. Antibioticele din grupul carbapenemelor, oxazolidinonelor, glicopeptidelor sunt administrate doar la pacienți cu forme severe-critice de COVID-19, la ineficiența antibioticelor din alte grupuri. În cazurile severe-critice se poate recurge la asocierile beta-lactamine + inhibitori de beta-lactamaze sau cefalosporine + macrolide sau fluorochinolone, cefalosporine + aminoglicozide. Notă: În pneumoniile bacteriene sau nosocomiale – se pun în aplicare prevederile protocoalelor clinice naționale respective. EVITAȚI ADMINISTRAREA INUTILĂ A ANTIBIOTICILOR, ÎN SPECIAL ÎN DUBLĂ-TRIPLĂ TERAPIE!!! COVID-19 ESTE O INFECȚIE VIRALĂ ȘI NU RĂSPUNDE LA TRATAMENTUL ANTIBACTERIAN!!!
-----------	---

C.2.9 Externarea din spital și excluderea din tratament la domiciliu a pacienților cu COVID-19

CASETA 28	Externarea pacienților cu infecția COVID-19 la domiciliu se va realiza în conformitate cu criteriile și ordinele în vigoare. Pacienții adulți cu infecția COVID-19, <u>pot fi externați la ameliorare clinică, fără efectuarea testului de control, la întrunirea următoarelor condiții:</u> ■ după cel puțin 10 zile de la debutul simptomelor clinice CU ■ valori normale ale temperaturii pentru o perioadă de cel puțin 24 ore (<i>fără administrarea de antipiretice</i>) ȘI ■ pacientul poate menține SaO₂ la nivel satisfăcător timp de cel puțin 24 ore consecutive fără oxigenoterapie ȘI ■ Imagistică pulmonară cu îmbunătățire Se recomandă ca înainte de externare pacienților cu COVID-19: - să li se ofere consiliere și sprijin pentru auto-gestionarea respirației ȘI - pentru reluarea activităților, să fie examinați pentru a determina necesitățile de reabilitare, pentru a facilita referirea ulterioară. Transferul în alte secții/instituții medico-sanitare de profil pentru recuperare Pacienții cu forme severe și critice de COVID-19, pot prezenta contagiozitate o perioadă mai îndelungată. Astfel, transferul acestei categorii de pacienți dintr-o instituție <u>în alte instituții medico-sanitare de profil non-COVID pentru recuperare</u> se va realiza după obținerea rezultatului negativ al testului la virusul SARS-CoV-2, efectuat prin test de biologie moleculară RT-PCR, în scopul prevenirii și controlului infecției COVID-19 în IMS.
-----------	---

C.2.10. Managementul pacienților cu COVID-19 suspecți sau confirmați și sindromul coronarian acut (SCA)

CASETA 29	Luând în considerare dezvoltarea complicațiilor cardiovasculare la pacienții cu COVID-19, deși intervenția coronariană percutană primară (PCI) sau PCI de urgență este o strategie de reperfuzie eficientă, în special pentru cazurile de infarct miocardic (STEMI) cu supradenivelare de segment ST (STEMI), în situația specifică focarului subit COVID-19, rolul acestei strategii va fi relativ secundar. În condițiile actuale de activitate și dotare a Secțiilor de cateterism cardiac există un risc sporit de expunere și contaminare a personalului medical. Utilizarea echipamentului care asigură protecția personalului (de nivel 3) din secția de cateterism cardiac, creează dificultăți în manipularea cu exactitate a cateterului și respectiv pot influența calitatea procedurii de revascularizare. Reieșind din împrejurările expuse, se consideră rațional aplicarea strategiei de reperfuzie prin fibrinoliză intravenoasă în lipsa contraindicațiilor, drept tratament de primă intenție (C.1.2. Algoritmul de conduită al pacienților cu Infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (STEMI), caz suspect sau confirmat de COVID-19). În cazurile când angioplastia coronariană primară va fi vital necesară, <u>personalul angajat al secției de cateterism cardiac va trebui să fie sub protecție de nivel 3, iar încăperile vor fi dezinfectate complet după fiecare procedură,</u> conform cerințelor pentru infecția COVID 19. În mod similar, se vor aborda și pacienții cu non-STEMI. Angioplastia coronariană percutană se va efectua doar pacienților cu risc vital înalt: simptome ischemice recidivante, instabilitate hemodinamică și aritmii maligne.
-----------	--

D.RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PCN

Personal	Aparataj, utilaj	Medicamente
• Medici interniți, • medici reanimatologi, anesteziologi • medici de laborator • medci imagiști/radiologi • medici chirurgi • asistente medicale • acces la consultații calificate (psiholog, cardiolog, neurolog, oftalmolog, medic ORL, chirurg)	Echipament de protecție - mască chirurgicală/respirator, costum de protecție, halat chirurgical de unică folosință, mănuși, bonete, bahile, ochelari de protecție Echipament de laborator - aparat pentru determinarea echilibrului acido-bazi, aparat automat hematologic, aparat automat pentru investigații biochimice, aparat automat pentru analiza urinei Dispozitive pentru oxigenoterapie - butelie de oxigen sau centrală de oxigen, aparat pentru respirație asistată, cateter nazal/mască de oxygen, mască laringiană, aspirator electric Instrumente pentru aplicarea tratamentului - lineomat, catetere i.v periferice, sisteme Butterfly, perfuzoare, catetere,seringi, catetere urinare, sondă gastrică, laringoscop Dispozitive de monitorizare – pulsoximetru, cardiomonitor Aparataj pentru diagnostic - bronhoscop, electrocardiograf, aparat de USG (posibil portabil), aparat Roentgen și TC Dezinfectante - dezinfectant pe bază de alcool pentru mâini, dezinfectant pentru suprafețe, dozatoare pentru dezinfectante, săpun lichid,șervete de hârtie	Preparate pentru combaterea febrei: Paracetamol (pentru uz peros și i/v), Metasmizol pentru administrare i/m, Difenhidramin Preparate antivirale: Remdesivir*, Favipiravirum*, Heparina și HMMM Heparinum natrium, Enoxaparinum Nadroparinum Bemiparinum Antagoniștii direcți ai FXa: Rivaroxabanum Antiagregante plachetare Aid acetilsalicilic, Clopidogrel Glucocorticoizi-Dexametason, Prednisolon, Metilprednisolon Glucocorticoizi inhalatorii – Beclometason, Budesonid, Fluticazon Anticorpi monoclonali către receptorul pentru IL6-Tocilizumabum Antihistaminice Levociterizin, Clemastin, Loratadin, Antitusive Dextrometorfan (Diacol) Expectorante-Acetilcisteina, Ambroxol Bromhexin Antibiotice Peniciline-Meticilina, Amoxicilina, Piperacilina Peniciline+inhibitori de betalactamaze -Amoxicilina-clavulanat Ticarcilina-clavulonat Cefalosporine- Cefalexin, Cefazolin, Cefaclor, Cefuroxim, Cefotaxim, Ceftriaxon, Cefixim, Cefepim Carbapeneme - Imepenem, Meropenem Monobactame Piperacilin-tazobactam, cefoperazon-sulbactam, ampicilina-sulbactam Macrolide -Claritromicin, Azitromicin, Lincomicin Aminoglicozide-Amikacina, Gentamicina Glicopeptide-Vancomicina Fluorchinolone-Ciprofloxacina, Levofloxacina, Moxifloxacina Tetraciclina

		Tetraciclina, Doxiciclina Vasodilatatoare periferice- Pentoxifilin Bronhodilatatoare Salbutamol, Salmeterol Diuretice Furosemid, Spironolacton Soluții perfuzabile Sol. Albuminum 10%, 15%, Plasma proaspăt congelată, Sol NaCl, Sol Glucoza, Sol Ringer, Sol Reosorbilact, Sol Stereofundin
--	--	---

E. INDICATORII DE PERFORMANȚĂ

Nr.	Scopul	Indicator	Metoda de calcul al indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A spori depistarea precoce a persoanelor cu COVID-19 din rândul pacienților internați în mod planic sau urgent.	Ponderea pacienților diagnosticați cu COVID-19	Numărul pacienților diagnosticați cu COVID-19 din rândul pacienților internați în mod planic/urgent X100(%)	Numărul total de pacienți internați în mod planic/urgent.
2.	A facilita realizarea precoce a tratamentului etiopatogenetic al COVID-19 (antivirale, Tocilizumab)	Ponderea pacienților cu COVID-19 care au administrat tratament etiopatogenetic al COVID-19 (antivirale, Tocilizumab)	Numărul pacienților cu COVID-19 care au administrat tratament etiopatogenetic al COVID-19 (antivirale, Tocilizumab) X100(%)	Numărul total de pacienți internați cu COVID-19.
3.	A diminua numărul persoanelor care necesită tratament în secțiile de TI	Rata persoanelor care au necesitat tratament în secțiile de TI	Numărul pacienților cu COVID-19 care au necesitat tratament în secțiile de TI X100(%)	Numărul total de pacienți internați cu COVID-19.
4.	A reduce rata de complicații asociate COVID-19 (infecția cu Clostridium difficile)	Ponderea pacienților diagnosticați cu infecție cu Clostridium difficile	Numărul pacienților diagnosticați cu infecție cu Clostridium difficile X100(%)	Numărul total de pacienți internați cu COVID-19.
5.	A reduce rata de letalitate a pacienților cu COVID-19	Ponderea pacienților decedați cu COVID-19	Numărul pacienților decedați cu COVID-19 X100(%)	Numărul total de pacienți internați cu COVID-19.

F. ASPECTE MEDICO-ORGANIZAȚIONALE

Tratamentul pacienților cu COVID-19 în cadrul IMSP SCR "Timofei Moșneaga" se efectuează în cadrul departamentului COVID-19 (pacienții cu forme severe) și în Departamentul ATI (pacienții critici).

În cazul depistării cazurilor noi de COVID-19 în secția de internare, secția de triaj sau alte secții de profil chirurgical sau terapeutic pacienții vor fi transferați în departamentul COVID-19 sau ATI.

Investigațiile specificate în protocol vor fi efectuate în Laboratorul planic și de urgență al instituției. Examinările USG, ECG, ECHOCG, Radiografia cutiei toracice în Departamentul ATI – vor fi efectuate la patul bolnavului, iar în Departamentul COVID-19 vor fi efectuate în cabinetele special amenajate.

Examinările prin Compiuter Tomografie se vor efectua la SRL EUROMED conform programului special după orele 15.00.

Telefoanele de contact pentru acordarea asistenței medicale pacienților COVID-19

Funcția	Nume, prenume	Telefon de contact
Vicedirector medical	Alexandru Ferdohleb	079401361
Coordonator	Victor Cojocar	069778707
Șef secție internare	Mihai Ouș	079974027
Șef Departament ATI	Alexandru Botizatu	069979555
Șef Departament COVID-19	Oxana Bujor	069159440
Șef Departament terapie	Natalia Gaibu	069014957
Șef Departament chirurgie	Ruslan Atanasov	079124125
Șef secție TI-1	Sergiu Ursul	069338161
Șef secție TI-2	Dinu Condrea	069145484
Șef secție TI-3	Dan Mindrila	068654227
Șef secție TI-4	Olga Usatîi	069031668
Șef secție TI-5	Olga Cușnir	068099886
Șef secție nr 1 COVID-19	Dora Terenti	060534569
Șef secție nr 2 COVID-19	Inga Cebotari	069524931
Șef secție nr 3 COVID-19	Lilia Taran	079323578
Șef secție nr 4 COVID-19	Tatiana Burda	069222008
Șef secție nr 5 COVID-19	Tatiana Razlog	079430781
Șef departament de bioinginerie	Ștefan Schimbător	078099810
Șef secție diagnostic funcțional	Jozeta Apostol	069131248
Șef secție endoscopie	Roman Bodrug	069088628
Șef serviciu epidemiologic	Daniela Donea	078396330
Cabinet Radiologie	Cristina Darîi	061092156

Telefoanele de urgență

Secția	Număr de telefon, serviciu	Telefon intern
Secția internare	067734109	
Oformarea fișelor	067100184	
Secția de internare Departament COVID-19	067488623	2-48
Secție TI-1	067734108	3-72
Secție TI-2	067734104	4-55
Secție TI-3	067734123	4-05
Secție TI-4	067734105	5-24
Secție TI-5	079581297	5-53
Zona de birouri 1		3-64
Zona de birouri 2		2-46
Secția nr. 1 COVID-19	067202293	3-41
Secția nr. 2 COVID-19	067202291	3-49
Secția nr. 3 COVID-19	067202290	2-41
Secția nr. 4 COVID-19	067202292	3-51
Secția nr. 5 COVID-19	067202294	2-18
Paza		5-15
Serviciul tehnic		7-77
Laborator planic		5-62
Laborator de urgență		4-86

FIȘA STANDARTIZATĂ PENTRU AUDITUL MEDICAL

DATE GENERALE	
Numărul fișei medicale	
Vârsta pacientului	
Sexul pacientului	1 – bărbat, 2 - femeie
Locul de reședință	1 - Urban, 2 - Rural
INTERNAREA	
Data, ora internării	
Tipul internării	1- AMU, 2- AVIASAN, 3 –Secția consultativă, 4 – transfer interspitalicesc, 5 – desinestatator, 9 nu se cunoaște
Prezența criteriilor de spitalizare (unul sau mai multe din cele mai jos menționate)	
<i>forma severă de COVID-19</i> <i>formă moderată și ușoară de COVID-19 cu risc major de deteriorare a stării generale (patologii asociate necontrolate sau decompensate și/sau co-infecții severe)</i> <i>pneumonie de gravitate medie sau severă (afectarea peste 15% din suprafața plămânilor sau Scor Brixia > 6 puncte, sau Scorul CURB 65≥2, sau Scor CRB 65 ≥2)</i> <i>saturația cu oxigen ≤94%</i> <i>aparitie a tulburărilor de comportament, care până la apariția bolii lipseau sau tulburări de conștiință</i>	1 – DA 2, NU

• <i>semne meningiene pozitive sau dubioase</i>	
• <i>lipsa condițiilor de îngrijire la domiciliu</i>	
Timpul de la internare până la vizita primară a medicului	
• <30 min	1 – DA 2, NU
• 30min – 3 ore	1 – DA 2, NU
• Peste 3 ore	1 – DA 2, NU
Internarea primară	1- Secția de terapie intensivă, 2- Secția din Departamentul COVID-19 3- Secția de profil chirurgical 4- secția de profil terapeutic
DIAGNOSTIC	
Confirmarea diagnosticului	1. testare efectuată în teritoriu 2. testarea efectuată în spital
Severitatea bolii la internare	1 – forma ușoară, 2 – forma medie, 3- forma gravă
EVOLUȚIA BOLII	
Monitorizarea zilnică a termometriei, SpO₂, FCC, FR, TA	1 – DA 2 – NU
Transferul pacientului în secțiile de terapie intensivă	1 – DA 2 – NU
Criteriile de transfer în terapie intensivă	1 – DA 2 – NU
INVESTIGAȚII	
Analiza generală de sânge, urină	1 – DA 2 – NU
Biochimia sângelui	1 – DA 2 – NU
D-dimeri	1 – DA 2 – NU
Proteina C reactivă	1 – DA 2 – NU
Feritina	1 – DA 2 – NU
Lactatdehidrogenaza	1 – DA 2 – NU
Radiografia cutiei toracice/ CT cutiei toracice	1 – DA 2 – NU
Sputocultura	1 – DA 2 – NU
Urocultura	1 – DA 2 – NU
Hemocultura	1 – DA 2 – NU
TRATAMENT	
Consilierea pacientului documentată	1 – DA 2 – NU
Tratamentul cu antivirale indicat după consiliul medical	1 – DA 2 – NU
Terapia antivirală	
• <i>Respectarea criteriilor de inițiere cât mai precoce (<6-7 zi de boală)</i>	1 – DA 2 – NU
• <i>Durata tratamentului 5 (Remdesivir) - 7 (Favipiravir) zile</i>	1 – DA 2 – NU
Tratamentul cu Glucocorticoizi	1 – Dexametason, 2 – Prednizolon, 3 - Metilprednizolon
• <i>Indicații de prescriere a GCS (forme severe, agravarea progresivă a stării generale, febră persistentă mai mare de 38.5°C, neexplicată prin co-infecție bacteriană, mialgii foarte pronunțate, afectare pulmonară pe o suprafață</i>	1 – DA 2 – NU

<i>mai mare de 30% la imagistica pulmonară, evoluție negativă imagistică, mărirea considerabilă a PCR, D-dimerilor, feritinei, LDH, IL-6, alte situații: BPCO acutizată, astm bronhic, hipotensiune)</i>	
• Indicat în faza a doua a bolii după a 5-6 zi de boală	1 – DA 2 – NU
Tratamentul cu anticoagulante	1 - Heparinum natrium 2 - Enoxaparinum (Clexan) 3 - Nadroparinum (Fraxiparin) 4 - Bemiparinum (Zibor) 5 – Rivaroxabanum (Xarelto)
Prezența tratamentului antibacterian	1 – DA 2 – NU
Tratamentul antibacterian indicat după primirea rezultatelor culturilor (sputa, urină, sânge etc)	1 – DA 2 – NU
Tratamentul antibacterian indicat conform antibioticogramei	1 – DA 2 – NU
Rezultatele tratamentului	1 – externare, 2 – transfer în secție de reabilitare, 3 - deces
EXTERNARE	
Prezența testului negativ	1 – DA 2 – NU
Au fost respectate condițiile de externare fără efectuarea testului de control	1 – DA 2 – NU
■ <i>după cel puțin 13 zile de la debutul simptomelor clinice</i>	
■ <i>valori normale ale temperaturii pentru o perioadă de cel puțin 3 zile (fără administrarea de antipiretice) și fără simptome clinice</i>	
■ <i>pacientul poate menține SaO2 la nivel satisfăcător timp de cel puțin 3 zile consecutive fără oxigenoterapie</i>	
■ <i>Imagistică pulmonară cu îmbunătățire (absorbția semnificativă a infiltratelor)</i>	
Durata spitalizării	

ANEXE

Anexa 1. Instrucțiuni/măsuri de precauție pentru medic/asistent medical/infirmieră în contextul unui caz suspect/probabil/confirmit cu COVID-19

Situație	Personal sau pacient	Activitatea	Tipul echipamentului personal de protecție (EPP) sau conduita
SECȚIA INTERNARE			
Triaj	Asistent medical	La pacient s/p/c COVID-19 <u>adresat de sine stătător</u> se efectuează termometria cu termometru infraroșu, se colectează datele epidemiologice țintă	• Mențineți distanța cel puțin 1m • Mască • Mănuși • Ochelari de protecție/viziore
		La pacientul COVID-19, <u>în transportul AMUP</u> - se efectuează termometria cu termometru infraroșu, pulsoximetria	• Mască • Costum de protecție/combinezon • Mănuși • Ochelari de protecție/viziore
Zonă de așteptare	Pacienți COVID-19 <u>cu semne respiratorii</u>	Orice Test rapid	Pentru pacient: • Mască -pacient • Izolați pacienții COVID-19 într-un box separat
	Pacienți COVID-19 <u>fără semne respiratorii</u>	Orice	Pentru pacient: • Mască-pacient
Cabinet consultativ	Lucrători medicali (medic, asistent medical)	Examenul obiectiv al pacientului probabil COVID-19 cu sau <u>fără semne respiratorii</u>	• Respirator • Halat chirurgical de unică folosință • Mănuși • Ochelari de protecție
	Infirmiere	Dezinfecția boxei după consultarea pacienților suspecti și probabili COVID-19	• Mască • Halat chirurgical de unică folosință • Mănuși • Ochelari de protecție
Alte zone de tranzit (coridor)	Tot personalul	Orice activitate care nu implică contactul cu pacienții COVID-19.	• Mască • Mănuși
SECȚIILE CURATIVE			
Salonul pacientului	Lucrători medicali (medic, asistent medical)	Examenul obiectiv al pacientului probabil COVID-19 cu sau <u>fără semne respiratorii</u>	• Respirator • Halat chirurgical de unică folosință • Mănuși • Ochelari de protecție

SECȚIA CURATIVĂ: DEPARTAMENTUL COVID-19 și ATI (COVID-19)			
Salonul pacientului	Medic	Examenul clinic al pacientului COVID-19	• Respirator • Costum de protecție • Mănuși • Ochelari de protecție • Încălțăminte de lucru parte componentă a costumului de protecție
	Asistent medical	Întră în contact direct cu pacientul COVID-19: Prelevare de probe biologice, manipulații etc.	
	Infirmiera	Nu intră în contact direct cu pacientul COVID-19: distribuie hrana, curățenie și dezinfecție etc.	
Cabinet radiologic			
	Medic/asistent medical	Conduce pacientul cu COVID-19 spre cabinetul radiologic și înapoi	• Respirator • Costum de protecție • Mănuși • Ochelari de protecție
	Medic radiolog	Citește radiografia pacientului	• Mască • Mănuși • Halat personal de protecție
	Tehnician radiolog	Face radiografia cutiei toracice pacientului s/p/c COVID-19 Pornește sistemul de ventilare după dezinfecția finală a cabinetului - Supune cabinetul dezinfecției cu raze ultraviolete conform regulilor generale	• Respirator • Costum de protecție • Mănuși • Ochelari de protecție
	Infirmiera	Face dezinfecție finală după efectuarea radiografiei la pacienții s/p/c COVID-19	• Mască/respirator • Costum de protecție • Mănuși • Ochelari de protecție • Încălțăminte de lucru
Cabinet USG, ECHOCC			
	Medic/asistent medical	Conduce pacientul s/p/c COVID-19 spre cabinetul USG și înapoi	• Respirator • Costum de protecție • Mănuși • Ochelari de protecție • Încălțăminte de lucru parte componentă a costumului de protecție
	Medic USG, ECHOCC	• Face USG pacientului s/p/c COVID-19 • Înregistrează USG pacientului • Supune cabinetul dezinfecției cu raze ultraviolete conform regulilor generale	
	Infirmiera	Face dezinfecție finală după efectuarea USG la pacienții s/p/c COVID-19	

Anexa 2.

Recomandări pentru managementul controlului infecției cu coronavirus de tip nou (COVID - 19) în instituția medicală

A. În instituția medicală.

- Înaintea începerii activității în cadrul secției curative și a saloanelor de izolare, personalul trebuie să fie instruit cu referire la respectarea normelor de protecție personală, regulile de îmbrăcare și dezbrăcare a echipamentului de protecție
- Este necesară termometria personalului medical înainte de începerea activității în aceste unități
- Este recomandabilă limitarea activității în saloanele de izolare la maxim de 4 ore
- Se va asigura tratamentul, examinarea și dezinfectia fiecărei echipe în grup pentru a reduce frecvența mobilității echipelor înăuntrul și înafara saloanelor de izolare
- Înainte de ieșirea din tură, personalul trebuie să se spele și să respecte regimul de igienă personală pentru a preveni posibilele infecții la nivelul tractului respirator sau al mucoasei.
- Personalul medical se va echipa cu EPP în zona curată, iar dezbrăcarea acestuia în zona murdară la ușa de ieșire spre zona curată.
- EPP utilizat de personalul medical va fi depozitat în sacul destinat pentru deșeuri infecțioase, care se va amplasa în zona murdară la ieșire spre zona curată, care ulterior va fi supus autoclavării.
- Este interzis de a purta haine personale sub echipament de protecție. În acest caz este recomandat costumul chirurgical.
- Echipamentul medical re-utilizabil (halatul, costumul chirurgical) va fi spălat în instituția medicală și nu la domiciliu.
- Echipamentul de îngrijire a pacientului se va dezinfecta după fiecare utilizare (alcool etilic 70% pentru a dezinfecta echipamente reutilizabile, cum ar fi termometre).
- Personalului medical i se va asigura hrană nutritivă pentru a susține sistemul imunitar
- Starea de sănătate a întregului personal de serviciu și a personalului din prima linie va fi monitorizată și înregistrată în registru, inclusiv temperatura corporală și simptomele respiratorii; se vor rezolva toate potențialele probleme psihologice sau fiziologice de către experții relevanți
- Dacă personalul medical prezintă simptome relevante precum febră, aceștia vor fi izolați imediat și testați la infecția COVID 19, și se va informa Centrul de Sănătate Publică Teritorial.

Proceduri de dezinfecție pentru saloanele de izolare pentru COVID-19

Dezinfecția podelelor și a pereților

- Poluanții vizibili vor fi aruncați complet înaintea dezinfecției și vor fi manipulați conform procedurilor de decontaminare a deșeurilor infecțioase pentru sânge și alte vărsări de lichide corporale;
- Pereții și podeaua vor fi dezinfectate cu dezinfectante pe bază de clor 1000 mg/L cu ajutorul mopului, prin ștergere (pulverizarea nu se recomandă)
- Asigurați-vă că timpul de expunere a dezinfectantului nu este mai mic de 30 de minute
- Realizați dezinfecția cel puțin de trei ori pe zi și repetați procedura oricând există risc de contaminare.

- Se recomandă a spăla cu detergent, apoi clătirea cu apă curată, după care se aplică dezinfectantul.
- Este interzis a porni aparatele de aer condiționat în saloanele unde sunt internați pacienții cu COVID-19
- Personalul responsabil de dezinfecție va purta EPP corespunzător.

Dezinfecția suprafețelor obiectelor

- Poluanții vizibili vor fi aruncați complet înaintea dezinfecției și vor fi manipulați conform procedurilor de decontaminare a deșeurilor infecțioase pentru sânge și alte vărsări de lichide corporale;
- Ștergeți suprafețele obiectelor cu detergent, clătire cu apă curată apoi aplicarea dezinfectantului pe bază de clor în concentrație de 1000 mg/L sau șervețele cu clor; timpul de expunere-30 minute.
- Realizați dezinfecția de trei ori pe zi (repețiți oricând este suspectată contaminarea);
- Ștergeți mai întâi zonele curate, apoi cele mai contaminate: mai întâi ștergeți suprafețele obiectelor care nu sunt atinse frecvent, apoi ștergeți suprafețele obiectelor care sunt atinse frecvent. (odată ce suprafața unui obiect este curățată, înlocuiți șervețelul folosit cu unul nou).
- În secție, dezinfecția încăperilor va începe cu cele necontaminate spre cele contaminate.

Dezinfecția lenjeriei

- Lenjeria murdară trebuie plasată în pungi sau containere etanșe, cu grijă îndepărtând orice excrement solid și așezându-l într-o găleată acoperită după care trebuie aruncată într-o toaletă sau latrină. Spălarea lenjeriei se face cu apă caldă la temperatura de 60–90 ° C (140–194 ° F) cu utilizarea detergentului pentru rufe. Rufe pot fi apoi uscate conform procedurilor de rutină.
- Dacă spălarea în mașina de spălat nu este posibilă, lenjeria poate fi înmuiată în apă fierbinte și săpun într-un tambur mare folosind un dispozitiv pentru a agita evitând stropirea.
- Tamburul trebuie apoi golit, iar lenjeria înmuiată în 0,05% clor timp de aproximativ 30 de minute. În cele din urmă, rufe trebuie clătite în apă curată și lenjeria se lasă să se usuce complet la lumina soarelui.

Dezinfecția aerului

- Sterilizatoare de aer cu plasmă pot fi utilizate în mod continuu pentru dezinfecția aerului în mediile cu activitate umană;
- Dacă nu sunt disponibile sterilizatoare de aer cu plasmă, folosiți lămpi cu ultraviolete timp de 1 oră de fiecare dată. Realizați această operațiune de trei ori pe zi.

Toate deșeurile din asistența medicală în Covid-19 sunt considerate infecțioase!!!

Managementul deșeurilor rezultate din activitatea medicală, se va realiza în conformitate cu prevederea Ghidului de supraveghere și control în infecțiile nosocomialeși a Hotărârii de Guvern 696 din 11.07.2018 Regulamentului sanitar privind gestionarea deșeurilor rezultate din activitatea medicală

Anexa 3.

Intervenția de sănătate mintală și psiho-emoțională la pacienții cu COVID-19

Stresul și simptomele psihologice/psihice la pacienții cu COVID-19

- Pacienții confirmați cu COVID-19 prezintă deseori simptome precum regretul, ura, singurătatea și neajutorarea, depresie, anxietate și fobie, iritabilitate și privare de somn. Unii pacienți pot suferi atacuri de panică. Procentul delirului este ridicat la pacienții aflați în stare critică.
- Este necesară stabilirea unui mecanism dinamic pentru evaluarea sau avertizarea în legătură cu o criză psihologică a pacientului cu COVID-19 în cadrul instituției.
- Starea mintală a pacienților apare des în formă de stres psihologic individual, tulburări de dispoziție, dereglări de somn, presiunea psihologică influențată ar trebui monitorizate săptămânal după internare și înainte de externare.
- Instrumentele de autoevaluare includ: Chestionarul de Sănătate a Pacientului Chestionarul 9 (PHQ-9) și chestionarul de autoevaluare a Tulburării de Anxietate Generalizată 7 (GAD-7). Evaluarea de către specialistul în domeniul psihiatriei includ instrumentele: Scala de evaluare a depresiei Hamilton (HAMD), Scala de Evaluarea Anxietății Hamilton (HAMA), Scala simptomelor pozitive și negative în Schizofrenie (PANSS). În mediu special ca secțiile izolate, sugerăm ca pacienții să fie îndrumați să completeze chestionare prin telefoanele mobile. Medicii pot interveni și efectua la scară evaluarea prin discuții față în față sau online cu un specialist din domeniul sănătății mintale.
- Pentru pacienții cu simptome ușoare, sunt sugerate intervențiile psihologice. Intervențiile psihologice includ exerciții de respirație, tehnici de relaxare și antrenament de mindfulness.
- Pentru pacienții aflați în stare moderată sau severă, intervenția și tratamentul recomandat constau în combinarea medicației și a psihoterapiei. Antidepresivele de generație nouă, anxioliticele și benzodiazepinele pot fi prescrise pentru tulburări de dispoziție, anxietate și dereglări de somn. Antipsihoticele de generația II, așa ca Olanzapinum și Quetiapinum, pot fi utilizate pentru a îmbunătăți simptome psihotice precum tulburări psihosenzoriale și idei delirante.
- Pentru pacienți vârstnici, care au alte boli asociate așa ca hipertensiunea arterială și diabetul, administrarea medicației psihotrope trebuie să se facă cu precauție, luând în considerație interacțiunile medicamentoase și efectele acestora asupra respirației.
- Terapia pentru pacienții cu forme severe și critice constă în reducerea dificultăților de respirație, ameliorarea simptomelor, reducerea anxietății și depresiei și reducerea complicațiilor.
- **Tehnicile recomandate includ:**
 - Managementul poziției. Drenajul postural poate reduce influența sputei asupra tractului respirator, ceea ce este deosebit de important pentru îmbunătățirea V/Q al pacientului.
 - Exerciții de respirație. Exercițiile pot extinde totalmente plămânii, ajută la expectorațiile din alveolele pulmonare și la eliberarea căilor respiratorii, astfel încât sputa să nu se acumuleze în partea de jos a plămânilor. Aceasta sporește capacitatea vitală și îmbunătățește funcția pulmonară.
 - Ciclul activ al tehnicilor de respirație pot elimina eficient eliminarea bronhică și îmbunătăți funcția pulmonară fără exacerbarea hipoxemiei și obstrucției fluxului de aer. Tehnica constă din trei etape (controlul respirației, expansiunea toracică și expirarea). Dezvoltarea ciclului de respirație se elaborează individual în funcție de starea pacientului.
 - Pe lângă tehnicile de intervenție psihoterapeutice și psihologice la pacienții în stadiu de recuperare se recomandă fizioterapie și kinetoterapie, în special antrenamentul expirației pozitive forțate.

Anexa 4. Medicația anticoagulantă și regimul de dozare

Tabelul 1. Clasificarea anticoagulantelor conform regimului de intensitate la adulți

REGIM PROFILACTIC	
Heparina nefracționată	
Heparină nefracționată 5000 U, SC BID	
Heparină nefracționată 5000 U, SC TID	
Heparină nefracționată 7500 U, SC BID (pentru IMC ≥ 40 kg/m ²)	
Heparine cu masa moleculară mică (HMMM)	
Bemiparină 3500 U, SC OD	
Dalteparină 5000 U, SC OD	
Enoxaparină 30 mg (3000 U), SC OD (pentru CrCl 15-30 mL/min)	
Enoxaparină 30 mg (3000 U), SC BID (pentru IMC ≥ 40 kg/m ²)	
Enoxaparină 40 mg (4000 U), SC OD	
Enoxaparină 40 mg (4000 U), SC BID (pentru IMC ≥ 40 kg/m ²)	
Nadroparină 2850 U, SC q24h (post-op chirurgie generală)	
Nadroparină 5700 U, SC q24h (pacienți cu risc medical înalt >70 kg)	
Nadroparină 3800 U, SC q24h (pacienți cu risc medical înalt ≤ 70 kg or post-op protezare de șold)	
Tinzaparină 3500 U, SC OD	
Tinzaparină 4500 U, SC OD	
Tinzaparină 75 U/kg, SC OD	
Antagoniștii direcți ai Fxa	
Rivaroxaban 10 mg, PO OD	
Apixaban 2.5 mg, PO BID (cu intenția de profilaxia TEV)	
Betrixaban 80 mg, PO OD	
Betrixaban 160 mg, PO OD	
Pentazaharide inhibitori preponderent Fxa	
Fondaparinux 2.5 mg, SC OD	
REGIM INTERMEDIAR	
HNF	
Heparină nefracționată 7500 U, SC TID	
HMMM	
Enoxaparină 0.5 mg/kg (50 U/kg), SC BID (dacă CrCl >30 mL/min)	
Enoxaparină 0.5 mg/kg (50 U/kg), SC OD (dacă CrCl <30 mL/min)	
Enoxaparină 30 mg (3000 U), SC BID (pentru IMC <40 kg/m ²)	
Enoxaparină 40 mg (4000 U), SC BID (pentru CrCl >30 mL/min și IMC <40 kg/m ²)	
Enoxaparină 60 mg (6000 U), SC BID (pentru CrCl >30 mL/min și IMC >40 kg/m ²)	
Dalteparină 5000 U, SC BID	
REGIM TERAPEUTIC	
HNF	
Heparină nefracționată, IV până la ținta intervalului therapeutic a aPTT conform protocoalelor instituționale sau anti-Xa activitate 0.3-0.7 IU/mL	
Heparina nefracționată 250 U/kg, SC q12h	
HMMM	

Bemiparină 5000 U, SC OD (dacă masa corporală ≤50 kg și CrCl >30 mL/min)
Bemiparină 7500 U, SC OD (dacă masa corporală 50-70 kg și CrCl >30 mL/min)
Bemiparină 10000 U, SC OD (dacă masa corporală 70-100 kg și CrCl >30 mL/min)
Bemiparină 115 U/kg, SC OD (dacă masa corporală >100 kg și CrCl >30 mL/min)
Dalteparină 100 U/kg, SC BID
Dalteparină 150 U/kg, SC OD
Dalteparină 200 U/kg, SC OD
Enoxaparină 0.8 mg/kg, SC BID (pentru IMC >40 și CrCl >30 mL/min)
Enoxaparină 1 mg/kg (100 U/kg), SC BID (pentru CrCl >30 mL/min)
Enoxaparină 1.5 mg/kg (150 U/kg), SC OD (pentru CrCl >30 mL/min)
Enoxaparină 1 mg/kg (100 U/kg), SC OD (pentru CrCl <30 mL/min)
Tinzaparină 175 U/kg, SC OD
Nadroparină 86 U/kg, SC q12h (pentru SCA)
Nadroparină 171 U/kg, q24h (pentru tratamentul TVP)
Antagoniștii trombinei
Argatroban, IV cu tinta intervalului terapeutic aPTT conform ghidurilor instituționale
Dabigatran 75 mg, PO BID (dacă CrCl 15-30 mL/min)
Dabigatran 110 mg, PO BID (AF: vârsta ≥80 y, sau >75 y și 1 sau mai mulți factori de risc pentru sângerare)
Dabigatran 150 mg, PO BID (dacă CrCl >30 mL/min)
Bivalirudin, IV pentru tinta intervalului terapeutic aPTT conform protocoalelor instituționale
Antagoniștii direcți ai Fxa
Apixaban 10 mg, PO BID
Rivaroxaban 15 mg, PO BID
Rivaroxaban 15 mg, PO OD (pentru CrCl 15-50 mL/min la pacienți cu FA)
Rivaroxaban 20 mg, PO OD
Pentazaharide inhibitori preponderent Fxa
Fondaparinux 5 mg, SC OD (dacă masa corporală <50 și CrCl >50 mL/min)
Fondaparinux 5 mg, SC OD (dacă masa corporală 50-100 kg și CrCl 30-50 mL/min)
Fondaparinux 7.5 mg, SC OD (dacă masa corporală 50-100 kg și CrCl >50 mL/min)
Fondaparinux 7.5 mg, SC OD (dacă masa corporală >100 kg și CrCl 30-50 mL/min)
Fondaparinux 10 mg, SC OD (dacă masa corporală >100 kg și CrCl >30 mL/min)
Anticoagulanțele indirecte (antagoniștii vitaminei K)
Warfarină, PO (ținta INR 2.0-3.0 sau mai sus)
Acenocoumarol, PO (ținta INR 2.0-3.0 sau mai sus)
Fluindione, PO (ținta INR 2.0-3.0 sau mai sus)
Phenprocoumon, PO (ținta INR 2.0-3.0 sau mai sus)

NOTĂ: Produsele marcate cu asterisk (*) nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor.

FA, Fibrilație atrială; aPTT, activated partial thromboplastin time; BID, de 2 ori pe zi; IMC, indicele masei corporale; CrCl, creatinine clearance; INR, international normalized ratio; OD, o data pe zi; PO, oral; post-op, postoperativ; q12h, fiecare 12 h; q24h, fiecare 24 h; SC, subcutan; TID, 3 ori pe zi.

Anexa 5. Scoruri de determinarea a riscului tromboembolic și hemoragic**Tabelul 1. Scorul ISTH DIC**

PARAMETRII	SCOR
Trombocite	
>100 x 10 ⁹ /L	0
50-100 x 10 ⁹ /L	1
<50 x 10 ⁹ /L	2
D- dimer	
Norma	0
Crestere moderata (1 – 10 ori de la limita normal)	2
Cesterea semnificativă (> 10 ori peste normă)	3
Fibrinogen	
> 1.0 g/L	0
≤ 1.0 g/L	1
Cresterea Timpului de Protrombină	2
< 3 s	0
– 6 s	1
> 6 s	2
Sindrom de coagulare diseminată intravasculară	≥ 5

Scor de probabilitate a sindromului de coagulopatie intravasculara desiminată- maxim 6 puncte

Interpretarea scorului:

<5 Sugestiv pentru DIC de grad non-evident / scăzut. Repetați în 1-2 zile.

≥ 5 Dovezi de laborator compatibile cu DIC evident. Repetați scorul zilnic

Tabelul 2. Score de risc – IMPROVE VTE Modificat

FACTOR RISC DE TVP	Scor de risc de TVP
TEV în antecedente	3
Thrombophilia cunoscută ^a	2
Pareza sau parelezia membrului inferior ^b	2
Istoric de cancer ^c	2
Spitalizare în UTI	1
Imobilizare completă ^d ≥ 1 z	1
Vârsta ≥60 ani	1

a - O afecțiune congenitală sau dobândită care duce la un risc excesiv de tromboză (de exemplu, factor V Leiden, lupus anticoagulant, deficit de factor C sau factor S).

b -Picioara cade în clinostatism după 5 secunde, dar are ceva efort împotriva gravitației (preluat de la scara NIH).

c- Cancer (cu excepția cancerului de piele nonmelanom) prezent în orice moment din ultimii 5 ani (cancerul trebuie să fie în remisie pentru a îndeplini criteriile de eligibilitate).

d - Imobilizarea se limitează la pat sau scaun cu sau fără privilegii de baie.

Tabelul 3. Scor pentru diagnosticarea coagulopatiei induse de sepsis – SIC scor

Categorie	Parametru	0 punct	1 punct	2 puncte
-----------	-----------	---------	---------	----------

Timul de Prothrombină	PT-INR	≤ 1.2	> 1.2	> 1.4
Coagularea	Trombocite ($\times 10^9/L$)	≥ 150	< 150	< 100
SOFA total	SOFA 4 parametri	0	1	≥ 2

NOTĂ: Diagnosticat ca coagulopatie indusă de sepsis atunci când scorul total este de 4 sau mai mult cu scorul total de timp de protrombină și coagulare care depășește 2.

SOFA total este suma celor patru itemi (*SOFA respirator*, *SOFA cardiovascular*, *SOFA hepatic*, *SOFA renal*). Scorul SOFA total este definit ca 2 dacă scorul total a depășit 2.

INR, international normalisation ratio; PT, prothrombintime; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment.

Anexa 6. Contraindicații în utilizarea antitromboticelor orale directe

Contraindicații pentru Rivaroxabanum:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții prezenți.
- Hemoragie activă, semnificativă din punct de vedere clinic.
- Leziune sau afecțiune considerată a avea un risc semnificativ de sângerare majoră. Aceasta poate include : ulcerația gastrointestinală curentă sau recentă, prezența neoplasmelor cu risc crescut de sângerare, leziune recentă la nivelul creierului sau măduvei spinării, intervenție chirurgicală recentă oftalmică, cerebrală sau spinală, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arteriovenoase, anevrism vascular sau anormalități vasculare intraspinale sau intracerebrale majore.
- Tratament concomitent cu orice alte anticoagulante, de exemplu, heparină nefracționată, heparină cu greutate moleculară mică (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivate de heparină (fondaparina, etc.), anticoagulante orale (warfarina, dabigatran etexilat, apixaban etc.) exceptând situațiile specifice de schimbare a tratamentului anticoagulant sau când heparina nefracționată este administrată la dozele necesare pentru a menține deschis un cateter venos central sau arterial.
- Tratament concomitent al BAC/BAP cu AAS la pacienții cu accident vascular hemoragic sau lacunar în antecedente sau cu orice accident vascular cerebral în interval de o lună.
- Afecțiune hepatică asociată cu coagulopatie și risc hemoragic relevant din punct de vedere clinic, incluzând pacienții cu ciroză clasele Child Pugh B și C.
- Sarcina și alăptarea
- Insuficiență renală : La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), concentrațiile plasmatice ale rivaroxaban pot fi crescute semnificativ (de 1,6 ori în medie), ducând la creșterea riscului de sângerare. Se recomandă precauție la utilizarea Rivaroxaban la pacienții cu clearance-ul creatininei < 15 - 29 ml/min. Nu se recomandă utilizarea Rivaroxaban la pacienții cu clearance al creatininei < 15 ml/min. Rivaroxaban trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30-49 ml/min) care primesc concomitent alte medicamente, care cresc concentrațiile plasmatice de rivaroxaban.
- Interacțiuni cu alte medicamente: Nu se recomandă utilizarea Rivaroxaban la pacienții la care se administrează tratament sistemic concomitent cu antimicotice azolice (cum sunt ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol) sau inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu ritonavir). Aceste substanțe active sunt inhibitori puternici atât ai CYP3A4 cât și ai glicoproteinei P (gp-P) și în consecință pot crește concentrațiile plasmatice ale rivaroxaban până la valori semnificative din punct de vedere clinic (de 2,6 ori în medie), care pot duce la creșterea riscului de sângerare. Se recomandă precauție deosebită dacă pacienții sunt tratați concomitent cu medicamente care afectează hemostaza, cum sunt medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), acid acetilsalicilic, inhibitori ai agregării plachetare sau inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN). Pentru pacienții cu risc de boală ulceroasă gastrointestinală poate fi luat în considerare un tratament profilactic adecvat. Pacienților cărora li se administrează tratament cu Xarelto și AAS sau cu Rivaroxaban și AAS plus clopidogrel/ ticlopidină trebuie să li se administreze tratament concomitent cu AINS numai dacă beneficiul depășește riscul de sângerare.
- Alți factori de risc hemoragic: Similar altor medicamente antitrombotice, rivaroxaban nu este recomandat la pacienți cu risc crescut de sângerare, în special în următoarele cazuri:
 - sindroame hemoragice congenitale sau dobândite
 - hipertensiune arterială severă necontrolată

- alte afecțiuni gastrointestinale fără boală ulceroasă gastrointestinală activă, care pot determina potențial complicații hemoragice (de exemplu boală inflamatorie intestinală, esofagită, gastrită și reflux gastroesofagian)
- retinopatie vasculară
- bronșiectazii sau antecedente de hemoragie pulmonară.
- Trebuie administrat cu prudență la pacienții cu SCA și BAC/BAP:
 - cu vârsta ≥ 75 ani, dacă se administrează concomitent cu AAS în monoterapie sau cu AAS plus clopidogrel sau ticlopidină. Raportul beneficiu-risc al tratamentului trebuie evaluat în fiecare caz în parte, în mod regulat.
 - cu greutate corporală mai mică (< 60 kg) dacă se administrează concomitent cu AAS în monoterapie
 - sau cu AAS plus clopidogrel sau ticlopidină.
 - pacienții cu BAC cu insuficiență cardiacă simptomatică severă. Datele din studiu indică faptul că
 - acești pacienți pot beneficia mai puțin de tratamentul cu rivaroxaban.
- Pacienți cu proteze valvulare: Rivaroxaban nu trebuie utilizat pentru tromboprofilaxie la pacienții care au avut recent (pina la 3 luni) înlocuire percutanată de valvă aortică (TAVI). Nu se recomandă utilizarea Rivaroxabanului la pacienții cu proteze valvulare mecanice și la pacienți cu stenoze severe de valva mitrală.
- Pacienți cu sindrom antifosfolipidic: Anticoagulantele orale cu acțiune directă (DOACs) inclusiv rivaroxaban nu sunt recomandate la pacienții cu antecedente de tromboză, care sunt diagnosticați cu sindrom antifosfolipidic. În special la pacienții care sunt triplu pozitivi (pentru lupus anticoagulant, anticorpi anti-anticardiolipină și anticorpi anti-beta-glicoproteină I), tratamentul cu DOACs poate fi asociat cu rate crescute de recurență a evenimentelor trombotice comparativ cu terapia cu un antagonist al vitaminei K.

CONTRAINDICAȚII PENTRU HEPARINE:

- Manifestări hemoragice active
- Tulburări de coagulare prin hipofuncție (boli hipocoagulante)
- Alergie la heparine
- TIH (trombocitopenie indusă de heparine) – la moment sau în trecut
- Trombocite sub 25.000/mm³
- Endocardite latente
- HTA severă
- Ulcer gastroduodenal activ
- TBC activă
- Deficit confirmat de antitrombină III

NU UTILIZAȚI ENOXAPARINI NATRIUM ÎN CAZ DE:

- Prezența alergiei la enoxaparină sodică sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament, la heparină sau alte heparine cu greutate moleculară mică, cum sunt nadroparină, tinzaparină sau dalteparină.
- reacție la heparină care a provocat o scădere severă a numărului de trombocite, în ultimele 100 zile (TIH)
- prezența de anticorpi împotriva enoxaparinei în sânge
- prezența sângerării abundente sau a afecțiunii cu risc crescut de sângerare, cum sunt: ulcer la nivelul stomacului, intervenție chirurgicală recentă la nivelul creierului sau ochilor sau accident vascular cerebral hemoragic recent.

ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII!!!

- Enoxaparina nu trebuie interschimbată cu alte „heparine cu greutate moleculară mică”, precum nadroparină, tinzaparină sau dalteparină. Acestea nu sunt exact la fel și nu au aceeași activitate și aceleași instrucțiuni de utilizare.

- La pacienții cărora li se administrează doze >de 210 mg/zi, acest medicament conține sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă)> de 24 mg în fiecare doză, echivalent cu 1,2% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

BIBLIOGRAFIE

1. Recomandările OMS. Managementul clinic al infecției respiratorii acute suspecte cu coronavirus 2019 nCoV WHO/nCoV/Clinical/2020.2.
2. Recomandările OMS. Home care for patients with suspected novel coronavirus (COVID-19) infection presenting with mild symptoms, and management of their contacts, Interim guidance 04 February, 2020.
3. Recomandările OMS. Global surveillance for COVID-19 disease by human infection with the 2019 novel coronavirus, Interim guidance 27 February, 2020.
4. Recomandările OMS. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected, Interim guidance 13 March, 2020.
5. Recomandările OMS. Operational considerations for case management of COVID-19 in health facility and community, Interim guidance 19 March, 2020.
6. Recomandările OMS „Antigen detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays”.
7. Recomandările OMS Water, sanitation, hygiene, and waste management for the COVID-19 virus.
8. Ordinul MSMPS nr.253 din 03.2020 Cu privire la asigurarea utilizării măsurilor de prevenire și control a infecției cu Coronavirus de tip nou (COVID-19) în cadrul instituțiilor de asistență medicală primară.
9. Scrisoarea circulară MSMPS nr.04/929 din 13.02.20 Recomandările provizorii privind Managementul clinic al SARI suspecte cu COVID-19.
10. Ordinul MSMPS nr.188 din 26.02.20 Cu privire la realizarea măsurilor de reducere a riscurilor de răspândire a cazurilor de COVID-19.
11. Ordinul MSMPS nr.213 din 02.03.20 Cu privire la măsurile de prevenire și control al COVID-19.
12. Ordinul MSMPS nr. 222 din 04.03.20 Cu privire la acordarea asistenței medicale persoanelor care întrunesc criteriile definiției de caz COVID-19.
13. Ordinul MSMPS nr. 169 din 03.03.2021 „Cu privire la utilizarea testelor rapide de diagnostic pentru detectarea Ag SARS-CoV-2”
14. Ghid de supraveghere și diagnostic a ILI/ARI/SARI și MERS-CoV, aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății nr.896 din 30.10.2015.
15. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: Clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2011;53(7):e25–76. doi: 10.1093/cid/cir531. [PubMed: 21880587].
16. Chen Z-M, Fu J-F, Shu Q, Chen Y-H, Hua C-Z, Li F-B, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. World J Pediatr 2020; 12:6.
17. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury Comment. The Lancet 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2)
18. Colson P, Rolain JM, Lagier JC et al. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. Int J of Antimicrob Agents, 105932. 2020 Mar 4 [Online ahead of print].
19. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. Crit Care Med. 2017;45(6):1061–93. doi: 10.1097/CCM.0000000000002425. [PubMed: 28509730].
20. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. N Engl J Med. January 2020. doi:10.1056/NEJMoa2001191
21. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. [PubMed: 31986264].
22. Jensen PA, Lambert LA, Iademaro MF, Ridzon R. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health care settings, 2005. MMWR Recomm Rep. 2005;54(Rr-17):1–141.
23. Nanshan Ch. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study Lancet January 29, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
24. NHS England and NHS Improvement. Novel coronavirus (COVID-19) standard operating procedure. Community Pharmacy. Pharmacy Publication; 2020.
25. Raimor PL, Han YY, Weber MS, Annich GM, Custer JR. A normal capillary refill time of 2 seconds is associated with superior vena cava oxygen saturations of 70%. J Pediatr. 2011;158(6):968–72. doi:10.1016/j.jpeds.2010.11.062. [PubMed: 21238980].

26. Randomized, open-label, blank-controlled trial for the efficacy and safety of lopinavir-ritonavir and interferon-alpha 2b in hospitalized patients with 2019-nCoV pneumonia (novel coronavirus pneumonia, NCP) ChiCTR2000029308. <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=48684>
27. Rimensberger PC, Cheifetz IM, Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference G. Ventilatory support in children with pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16:S51-60.
28. Shen K, Yang Y, Wang T, Zhao D, Jiang Y, Jin R, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: Experts' consensus statement. *World J Pediatr*. 2020. doi: 10.1007/s12519-020-00343-7. [PubMed: 32034659].
29. Xia W, Shao J, Guo Y, et al. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatric Pulmonology*. 2020 Mar 5 [Online ahead of print].
30. Yao X, Fei Y, Miao Z, 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). *Clin Infect Dis* 2020 [Online ahead of print].
31. Zhi-Min Chen, Jun-Fen Fu, Qiang Shu, Ying-Hu Chen, Chun-Zhen Huan; Fu-Bang Li, Ru Lin, Lan-Fang Tang, Tian-Lin Wang, Wei Wang, Ying-Shuo Wang, Wei-Ze Xu, Zi-Hao Yang, Sheng Ye, Tian-Ming Yuan, Chen-Mei Zhang, Yuan-Yuan Zhang. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World Journal of Pediatrics* 2020; doi.org/10.1007/s12519-020-00345-5.
32. Wang C, Harby PW, Hayden FG, et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern U]. *Lancet* 2020;395(10223):470-473. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9.
33. Wang, M, Ruiyuan C, Leike Z et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research* 2020 30;269-271.
34. Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang ZJ. Novel coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. *JAMA*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.2131. [PubMed: 32058570]. [PubMed Central: PMC7042807].
35. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Crit Care Med*. 2020 Feb;21(2): e52-e106.
36. Wilder-Smith A, Low JG. Risk of respiratory infections in health care workers: lessons on infection control emerge from the SARS outbreak. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2005;36(2):481-8. [PubMed: 15916060].
37. 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 Mar 13 [Online ahead of print].
38. COVID-19 - guidance for paediatric services Coronavirus (COVID-19) infection and pregnancy. Version 5: updated Saturday 28 March 2020. Guidance for healthcare professionals on coronavirus (COVID-19) infection in pregnancy, published by the RCOG, Royal College of Midwives, Royal College of Paediatrics and Child Health, Public Health England and Health Protection Scotland.
39. (OMS) 2020. Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease 2019 (COVID-19). Interim guidance 27 February 2020
40. AAP COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2018-2019. *Pediatrics*. 2018;142 (4):e20182367.
41. Karen M. Puopolo, M.D. Ph.D., Mark L. Hudak, M.D., David W. Kimberlin, M.D., James Cummings, M.D. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn, Section on Neonatal Perinatal Medicine, and Committee on Infectious Diseases. Management of Infants Born to Mothers with COVID-19 Date of Document: April 2, 2020
42. <https://www.rcpch.ac.uk/resources/covid-19-guidance-paediatric-services>
43. [https://downloads.aap.org/AAP/PDF/COVID-2019 Initial Newborn Guidance.pdf](https://downloads.aap.org/AAP/PDF/COVID-2019%20Initial%20Newborn%20Guidance.pdf)
44. Coronavirus (COVID) Infection in Pregnancy. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. 3 April 2020. <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-04-03-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy.pdf>
45. Boelig RC, Manuck T, Oliver EA, Di Mascio D, Saccone G, Bellussi F, Berghella V, Labor and Delivery Guidance for COVID-19, *American Journal of Obstetrics & Gynecology* MFM (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100110>.
46. SUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020. Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.22013. <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/uog.22013>
47. Liona C. Poon¹, Huixia Yang, Anil Kapur et al. Global interim guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy and puerperium from FIGO and allied partners: Information for healthcare professionals. First published: 04 April 2020 <https://doi.org/10.1002/ijgo.13156>
48. Anderson O., Zaigham M. Maternal and Perinatal Outcomes with COVID-19: a systematic review of 108 pregnancies. Systematic review. First published: 07 April 2020. <https://doi.org/10.1111/aogs.13867>

49. Chelsea Elwood, Isabelle Boucoiran, Julie VanSchalkwyk, Deborah Money, Mark Yudin, Vanessa Poliquin. SOGC Committee Opinion – COVID-19 in Pregnancy. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2020.03.012>
50. SMFM and the Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology (SOAP). Labor and Delivery COVID-19 Considerations (April 14, 2020) [https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2319/SMFM-SOAP_COVID_LD_Considerations_-_revision_4-14-20_PDF_\(003\).pdf](https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2319/SMFM-SOAP_COVID_LD_Considerations_-_revision_4-14-20_PDF_(003).pdf)
51. Vincenzo Berghella. NOW!: Protection for Obstetrical providers and Patients. https://els-jbs-prod-cdn.literatumonline.com/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/ymob/Protection_Ob_Prov_Pts-1584979215463.pdf
52. Ghidul de buzunar Asistența medicală spitalicească copiilor, OMS, 2013 și Oxigenoterapia la copii, OMS, 2016.
53. Juan A. Siordia; Epidemiology and clinical features of COVID-19: A review of current literature; Journal of Clinical Virology 127 (2020) 104357; <https://www.elsevier.com/locate/jcv>
54. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic, [escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance](https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance), Last updated on 21 April 2020
55. International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH): Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19 (2020) <https://www.uptodate.com/external-redirect.do>
56. National Institutes of Health (NIH): COVID-19 treatment guidelines – Antithrombotic therapy in patients with COVID-19 (2021) <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antithrombotic-therapy/>
57. Jaime G Deville, MD Eunyoung Song, MD Christopher P Ouellette, MD COVID-19: Management in children, Literature review current through: Aug 2021, last updated: Sep 08, 2021. (<https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-in-children>)
58. (<https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-management-and-outcome?>).
59. <https://www.uwhealth.org/cckm/cpg/hematology-and-coagulation/Venous-Thromboembolism-Prophylaxis---Pediatric---Inpatient-190212.pdf>
60. "Implications of the emergence and spread of the SARS-CoV-2 B.1.1. 529 variant of concern (Omicron) for the EU/EEA" (PDF). ecdc.europa.eu. Retrieved 26 November 2021.
61. FT analysis of data from GISAID and the South African National Health Laboratory Service.
62. MedRxiv. BMJ Yale. Rapid epidemic expansion of the SARS-CoV-2 Omicron variant in southern Africa. Raquel Viana, Sikhulile Moyo, Daniel G Amoako, etc. <https://doi.org/10.1101/2021.12.19.21268028>
63. FDA NEWS RELEASE. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes First Oral Antiviral for Treatment of COVID-19. December 22, 2021
64. EMA issues advice on use of Paxlovid (PF-07321332 and ritonavir) for the treatment of COVID-19: rolling review starts in parallel (16/12/2021).
65. EMA reviewing new data on effectiveness of Lagevrio (molnupiravir) for the treatment of COVID-19 (14/12/2021)
66. EMA/783153/2021. Paxlovid (PF-07321332 and ritonavir) - COVID-19 - Article-5(3) procedure: Assessment report (new). First published: 10/01/2022.
67. World Health Organization. Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 Variant of Concern [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 10]. Available from: [https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern).
68. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants. last updated on 10 January 2022.
69. <https://www.fda.gov/media/155101/download#:~:text=Molnupiravir%20is%20not%20recommended%20for,when%20administered%20to%20pregnant%20individuals>
70. <http://legislatie.just.ro/Public/DetaliuDocument/250049>
71. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-paxlovid-pf-07321332-ritonavir-treatment-covid-19-rolling-review-starts>
72. <https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-paxlovid/patient-information-leaflet-for-paxlovid>