

	MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
	UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA
IMSP INSTITUTUL DE FTIZIOPNEUMOLOGIE „CHIRIL DRAGANIUC”	

INFECȚIA CU CORONAVIRUS DE TIP NOU (COVID-19)

**Protocol clinic instituțional
(ediția VIII)**

Chișinău, 2023

Cuprins

ABREVIERI ȘI NOTAȚII CONVENȚIONALE	3
SUMARUL RECOMANDĂRIILOR	4
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	6
A.1. Diagnosticul. Exemple de formulare a diagnosticului clinic:.....	6
A.2. Codul bolii	6
A.3. Utilizatorii	7
A.4. Obiectivele protocolului	7
A.5. Elaborarea protocolului	7
A.6. Revizuirea protocolului	7
A.7. Lista autorilor care au participat la elaborarea PCN	7
A.8. Definiții folosite în document:	8
A.9. Informația epidemiologică	11
B. PARTEA GENERALĂ.....	15
B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească	15
C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ.....	17
C.1.4. Algoritmul de conduită al pacienților cu Infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST(STEMI), caz suspect sau confirmat de COVID-19	17
C.1.5. Algoritmul de diagnosticare pentru depistarea infecției acute SARS-CoV-2 în rândul persoanelor cu suspiciune clinico-epidemiologică pentru COVID-19	18
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR.....	20
C.2.1 Clasificarea	20
C.2.2. Profilaxia COVID-19	20
C.2.4. Criterii de conduită în COVID-19	22
C.2.5. Traseul pacientului la nivel de spital	23
C.2.6. Criterii de alertă	25
C.2.7. Criteriile pentru transferul pacienților la nivelul III de asistență medicală	26
C.2.8. Investigații paraclinice de laborator și instrumentale	26
C.2.9. Tratamentul pacienților cu COVID-19.....	33
C.2.10. Externarea din spital și excluderea din tratament la domiciliu a pacienților cu COVID-19	44
C.2.11. Managementul pacienților cu COVID-19 suspectați sau confirmați și sindromul coronarian acut	45
D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PCI	45
D.3. Prestatorii serviciilor de asistență medicală spitalicească	46
Anexa 1 Instrucțiuni/măsuri de precauție pentru medic/asistent medical/infirmieră în contextul unui caz suspect/probabil/confirmat cu COVID-19	48
Anexa 2 Recomandări pentru managementul controlului infecției cu coronavirus de tip nou (COVID -19) în instituția medicală.....	51
Anexa 3 Intervenția de sănătate mintală și psiho-emoțională la pacienții cu COVID-19	55
Anexa 7 Medicația anticoagulantă și regimul de dozare	56
Anexa 8 Scoruri de determinarea a riscului tromboembolic și hemoragic	58
Anexa 10 Contraindicații în utilizarea antitromboticelor orale directe	59
BIBLIOGRAFIE.....	61

ABREVIERI ȘI NOTAȚII CONVENȚIONALE

ACOD	anticoagulante orale directe
AMP	asistență medicală primară
AMU	asistență medicală urgentă
aPTT	activated partial thromboplastin time;
ARDS	sindromul de detresă respiratorie acută
ARN	acid ribonucleic
BID	de 2 ori pe zi
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	fbrilație atrială
FCC	frecvența contracțiilor cardiace
FiO ₂	fracția de O ₂ în aerul inspirat
FR	frecvență a respirației
HMMM	heparine cu masă moleculară mică
HNF	heparine nefracționate (heparini natrium)
IMC	indicele masei corporale
INR	international normalized ratio
IM, i.m.	intramuscular
IV, i.v.	intravenos
MEVS	ModifiedEarlyWarningSystem (Criteriile de alertă precoce)
MIS-C	Sindromul inflamator multisistemic la copii
MODS	sindromul de disfuncție multiorganică
MS	Ministerul Sănătății
OD	o data pe zi
OI	indicele oxigenării
OSI	indicele oxigenării utilizând SpO ₂
PaCO ₂	presiunea parțială a bioxidului de carbon în arteră
PaO ₂	presiunea parțială a oxigenului în arteră
PaO ₂ /FiO ₂	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 glomerulară
SARI	infecții respiratorii acute severe
SARS-CoV-2	abrevierea virusului ce provoacă COVID-19
SaO ₂	saturația sângelui arterial cu oxigen
SC	Subcutan
SIRS	sindrom de răspuns inflamator sistemic
SpO ₂	saturația cu oxigen a sângelui periferic
SVBP	suportul vital bazal pediatric
SVAP	suportul vital avansat pediatric
ȘTI	șoc toxico-infecțios

TA	tensiunea arteriala
TID	3ori pe zi
TRC	timpul reumplere capilare
UPU	unitate de primiri urgente
USG	ultrasonografie

SUMARUL RECOMANDĂRILOR

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. Pentru a confirma infecția COVID-19, persoane care întrunesc definiția de caz suspect/probabil pentru COVID-19 vor fi examinate la primul punct de contact cu sistemul de sănătate.
5. 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.
6. Pacienții cu COVID-19 se vor investiga activ în vederea depistării maladiilor concomitente, care ar putea agrava evoluția infecției cu SARS CoV 2.
7. În cadrul traseului de îngrijire a pacienților cu COVID-19 se vor lua în considerare coinfecțiile (gripa/alte IRA, TBC) și/sau bolile cronice concomitente, cu asigurarea faptului că acestea vor fi gestionate în conformitate cu protocoalele clinice naționale respective.
8. Persoana care a avut contact cu persoana confirmată cu COVID-19 **nu va fi plasată în carantină, dar se va supraveghea de către medicul de familie pe o perioadă de 10 zile**, cu monitorizarea stării de sănătate.
9. Persoana cu semne clinice de boală va fi inclusă în categoria de suspecti 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.
10. La întrunirea criteriilor de spitalizare, pacienții se vor referi la instituțiile medicale desemnate pentru acordarea asistenței medicale pentru COVID-19.
11. Copiii caz suspect, probabil sau confirmat de COVID-19, trebuie să se afle împreună cu îngrijitorii ori de câte ori este posibil.
12. Pacienților cu forme asimptomatice de COVID-19 NU li se indică tratament!
13. Pacienților cu forme simptomatice de COVID-19, tratați la domiciliu, la care sunt asociați factori de risc, care ar putea duce la agravarea stării, li se recomandă monitorizarea SpO2 cu pulsoximetru la domiciliu.
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 tratați în condiții de domiciliu, 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 tratați în condiții de domiciliu 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. Pacienții **asimptomatici** cu COVID-19 (copiii și adulții, inclusiv gravidele) vor fi excluși din izolare peste 5 zile de la testul pozitiv la prezența virusului SARS-CoV-2.
29. Pacienții **simptomatici cu forme ușoare** de COVID-19 (copiii și adulții, inclusiv gravidele) vor fi excluși din izolare peste 5 zile de la debutul semnelor clinice, dar nu mai devreme de 24 de ore de la ultimul simptom și la decizia medicului de familie în funcție de recuperarea clinică.
30. Pacienții **simptomatici cu forme moderate** de COVID-19 (copiii și adulții, inclusiv gravidele) vor fi excluși din izolare peste 10 zile de la rezultatul pozitiv al testului la SARS CoV-2, dar nu mai devreme de 24 de ore de la ultimul simptom și la decizia medicului de familie în funcție de recuperarea clinică.
31. Pacienți (copii, adulții, inclusiv gravidele) **cu forme moderate sau forme severe** vor fi excluși din izolare după externare din spital, la decizia medicului de familie în funcție de recuperarea clinică. La pacienții cu forma severă de boală virusul poate persista până la 20 de zile.
32. 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.
33. 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.
34. Gravidele și lăuzele caz suspect sau confirmat de COVID-19, cu forme ușoare, pot să nu necesite îngrijiri acute în spital, cu excepția cazului în care există îngrijorare pentru deteriorarea rapidă sau imposibilitatea de a reveni imediat la spital. Pentru a limita transmiterea virusului se recomandă

izolarea la domiciliu sau într-o instituție medicală, în conformitate cu prevederile prezentului protocol.

35. Gravidele și lăuzele cu COVID-19, cu forme moderate sau grave, necesită îngrijire acută în spital, deoarece există îngrijorare de deteriorare rapidă, care poate justifica îngrijirea de sprijin pentru morbiditatea respiratorie gravă și/sau intervenții pentru îmbunătățirea supraviețuirii materne și fetale.
36. Se recomandă monitorizarea atentă a tuturor gravidelor cu antecedente de contact cu o persoană caz conformat de COVID-19, luând în considerare transmiterea asimptomatică a infecției COVID-19.
37. Gravidele și lăuzele, caz suspect, probabil sau confirmat de COVID-19, trebuie să aibă acces la îngrijiri calificate centrate pe femeie, asistență obstetricală, fetală și neonatală, precum și sănătate mintală și sprijin psihosocial, cu disponibilitate a asistenței în cazul complicațiilor materne și neonatale.
38. Gravidele și lăuzele care s-au tratat de COVID-19 și au fost excluse din traseul de îngrijire pentru COVID-19 trebuie să fie abilitate și încurajate să primească îngrijire de rutină prenatală, postpartum sau postavort, după caz. Dacă există complicații, trebuie acordate îngrijiri suplimentare.
39. Se recomandă ca mamele caz suspect, probabil sau confirmat de COVID-19, să fie încurajate să inițieze și să continue alăptarea. Conform dovezilor disponibile, mamele trebuie să fie sfătuite că beneficiile alăptării depășesc în mod substanțial riscurile potențiale ale transmiterii.
40. Nu se recomandă utilizarea Lopinavirum/Ritonavirum, Hydroxychloroquinum, Ivermectinum în tratamentul infecției COVID-19, deoarece nu au dovedit eficacitate.

PREFAȚĂ

Acest protocol clinic instituțional a fost elaborat în baza PCN „Infecția cu coronavirus de tip nou (COVID-19)”, ediția VIII și Ordinului MS nr. 429 din 21 noiembrie 2008 „Cu privire la metodologia elaborării, aprobării și implementării protocoalelor clinice instituționale și a protocoalelor a locului de lucru” de către grupul de lucru al Comitetului de elaborare și implementare a protocoalelor clinice instituționale al Consiliului Calității.

Protocolul a fost discutat și aprobat în cadrul ședinței Comitetului de elaborare și implementare a protocoalelor clinice instituționale al Consiliului Calității din cadrul IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”.

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.
- Nou-născut confirmat pozitiv, asimptomatic
- Nou-născut confirmat pozitiv, simptomatic

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 administrarea vaccinurilor anti-COVID-19

A.3. Utilizatorii

- Secția Consultativă
- Secția de internare
- Secția Ftiziopneumologie
- Secția Ftiziologie nr.1
- Secția Ftiziologie nr.2
- Secția MDR nr.1
- Secția MDR nr.2
- Secția ATI
- Serviciul Diagnostic
- Farmacia spitalului

A.4. Obiectivele protocolului

1. A spori depistarea precoce (în primele 12-24 ore de la debutul bolii) a persoanelor cu COVID-19 (caz suspect, probabil, confirmat).
2. A îmbunătăți calitatea asistenței medicale acordată pacienților cu COVID-19 (caz suspect, probabil, confirmat).
3. A spori calitatea examinării, tratamentului și supravegherii pacienților cu COVID-19 (caz suspect, probabil, confirmat).
4. A reduce rata de complicații și letalitatea la pacienții cu COVID-19 (caz suspect, probabil, confirmat).

A.5. Elaborat: martie 2020. Actualizat: ianuarie 2023

A.6. Revizuire: la necesitate

A.7. Lista autorilor care au participat la elaborarea PCN

Prenume, nume	Funcția deținută, instituția
Tiberiu Holban	- dr.hab.șt.med, profesor universitar, șef Catedră de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală, USMF „Nicolae Testemițanu”, președintele Comisiei de specialitate a MS în boli infecțioase
Gheorghe Placintă	- dr.hab.șt.med, șef Catedră de boli infecțioase, USMF „Nicolae Testemițanu”, membru al Comisiei de specialitate a MS în boli infecțioase
Ludmila Bîrca	- dr.șt.med, conferențiar universitar, Catedra de boli infecțioase, clinica Boli infecțioase copii „Valentina Halitov”, USMF „Nicolae Testemițanu”, director, IMSP Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase pentru Copii, membru al Comisiei de specialitate a MS în boli infecțioase
Stela Cojocaru	- dr.șt.med, conferențiar universitar, Catedra de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală, USMF „Nicolae Testemițanu”, membru al Comisiei de specialitate a MS în boli infecțioase
Angela Paraschiv	- dr.șt.med, conferențiar universitar, șef Disciplina de epidemiologie Departamentul Medicină Preventivă, USMF „Nicolae Testemițanu”, președintele Comisiei de specialitate a MS în epidemiologie
Ghenadie Curocichin	- dr.hab.șt.med, profesor universitar, șef Catedră de medicină de familie, președintele Comisiei de specialitate a MS în medicină de familie
Galina Rusu	- dr.șt.med, conferențiar universitar, Catedra de boli infecțioase, clinica Boli infecțioase copii „Valentina Halitov”, USMF „Nicolae Testemițanu”

Stela Cornilova	- medic infecționist, asistent universitar, Catedra de boli infecțioase, clinica Boli infecțioase copii „Valentina Halitov”, USMF „Nicolae Testemițanu”, vicedirector, IMSP Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase pentru Copii
Tatiana Știrbu	- asistent universitar, Catedra de boli infecțioase, clinica Boli infecțioase copii „Valentina Halitov”, USMF „Nicolae Testemițanu”
Virginia Șalaru	- dr.șt.med, conferențiar universitar, Catedra de medicină de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”, membru al Comisiei de specialitate a MS în medicină de familie
Lora Gîțu	- asistent universitar, Catedra de medicină de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Valentin Friptu	- dr.hab.șt.med, profesor universitar, șef Disciplina de obstetrică, ginecologie și reproducere umană, USMF „Nicolae Testemițanu”, membru al Comisiei de specialitate a MS în obstetrică și ginecologie
Stelian Hodorogea	- dr.șt.med, conferențiar universitar, Disciplina de obstetrică, ginecologie și reproducere umană, USMF „Nicolae Testemițanu”, membru al Comisiei de specialitate a MS în obstetrică și ginecologie
Angela Marian-Pavlenko	- dr.șt.med, conferențiar universitar, Disciplina de obstetrică, ginecologie și reproducere umană, USMF „Nicolae Testemițanu”
Liviu Iarovoi	- dr.șt.med, conferențiar universitar, Catedra de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală, USMF „Nicolae Testemițanu”
Jana Chihai	- dr.hab.șt.med, conferențiar universitar, Catedra de psihiatrie, narcologie, psihologie medicală, USMF „Nicolae Testemițanu”
Larisa Crivceanscaia	- dr.hab.șt.med, conferențiar universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, președintele Comisiei de specialitate a MS în neonatologie,
Dorina Rotaru	- manager al Serviciului neonatal-pediatric, IMSP Spitalul Clinic Municipal nr.1, membru al Comisiei de specialitate a MS în neonatologie
Liuba Rusu	- asistent universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Ina Palii	- dr.hab.șt.med, profesor universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, președintele Comisiei de specialitate a MS în pediatrie
Ala Halacu	- master în sănătate publică, șef Direcție diagnostic de laborator în sanătate publică, Agenția Națională pentru Sănătate Publică
Olga Burduniuc	- dr.șt.med, conferențiar cercetător master în sănătate publică, șef Direcție diagnostic de laborator în sanătate publică, Agenția Națională pentru Sănătate Publică
Alina Druc	- șef Secție supravegherea epidemiologică a gripei și a infecțiilor respiratorii virale acute, Agenția Națională pentru Sănătate Publică
Nadejda Diaconu	- d.ș.m., medic cardiolog, conferențiar cercetător Laboratorul „Tulburări de ritm și urgențe cardiace”, IMSP Institutul de Cardiologie

A.8. Definiții folosite în document:

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 (două definiții de caz suspect A sau B)

A. O persoană care îndeplinește:

Criterii clinice:

- 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/diaree.

Criterii epidemiologice:

- 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 pacient cu boală respiratorie acută severă (*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*).

Caz probabil de 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.

Caz confirmat de COVID-19*

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.

*Testarea va fi efectuată de către personalul abilitat din cadrul Instituțiilor medico-sanitare publice sau private (inclusiv CNAMUP) în cazul suspjecției la prezența infecției cu SARS-CoV-2 cu înregistrarea și raportarea ulterioară a rezultatelor testării conform legislației în vigoare.

Definiția decesului 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 raportat 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 cu SARS-CoV-2 este o persoană care a avut una dintre următoarele expuneri la un caz probabil sau la un caz confirmat de infecție cu SARS-CoV-2:

1. Contact față în față cu un caz probabil sau confirmat, la o distanță de 1 metru și timp de cel puțin 15 minute, sau
2. Contact fizic direct cu un caz probabil sau confirmat, sau
3. Îngrijirea directă a unui pacient cu o boală COVID-19 probabilă sau confirmată fără utilizarea echipamentului individual de protecție (EIP) recomandat.

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.

COVID-19 forma ușoară: pacient cu orice semne și simptome (*febră, tuse, rinoree, dureri în gât, stare generală de rău, cefalee, dureri musculare*) fără dificultăți de respirație, dispnee sau imagini toracice anormale (*fără pneumonie*).

COVID-19 forma moderată: pacient cu febră și semne de pneumonie non-severă, fără necesitate de oxigen suplimentar.

COVID-19 forma severă: pacient cu semne de pneumonie severă.

Pneumonie severă:

Adult și copii >5 ani caz suspect, probabil sau confirmat de COVID 19, plus una din următoarele:

- dispnee importantă ($FR \geq 30/\text{min}$);
- hipoxemie ($SpO_2 \leq 94\%$ în repaus), la un pacient fără suferință respiratorie anterioară, care ar explica hipoxemia nou instalată ;
- $PaO_2/FiO_2 \leq 300 \text{ mmHg}$;
- evoluție negativă rapidă a desenului imagistic pulmonar în ultimele 24-48 ore cu $\geq 50\%$;
- scădere progresivă a numărul de limfocite periferice și creștere rapidă a lactatului.

Copil sub 5 ani cu tuse sau dificultate respiratorie, caz suspect, probabil sau confirmat de COVID-19, plus cel puțin una din următoarele:

- cianoză centrală sau $SpO_2 \leq 94\%$;
- detresă respiratorie severă (*de ex. geamăt, tiraj al cutiei toracice*);
- alterare a stării generale importantă (*letargie, incapacitate de a bea sau a fi alăptat, modificarea stării de conștientă, convulsii*);
- semne de pneumonie: tiraj al cutiei toracice, frecvență respiratorie crescută ($<3 \text{ luni: } \geq 60 \text{ respirații/min; } 3-12 \text{ luni: } \geq 50 \text{ respirații/min; } 1-5 \text{ ani: } \geq 40 \text{ respirații/min}$).
- Imagistica pulmonară: infiltrate bilaterale, multilobare, cu o progresie rapidă într-o perioadă scurtă de timp.
- Hemoleucograma: scăderea progresivă a numărul de limfocite și creștere rapidă a lactatului.

Formă 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, TC, ultrasonografie 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: $200 \text{ mmHg} < PaO_2/FiO_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ (cu PEEP sau CPAP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$, sau neventilat);
- ARDS forma moderată: $100 \text{ mmHg} < PaO_2/FiO_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ (cu PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ sau neventilat);
- ARDS forma severă: $PaO_2/FiO_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ (cu PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ sau neventilat).
- Când nu este disponibil PaO_2 , $SpO_2/FiO_2 \leq 315$ sugerează ARDS (inclusiv la pacienții neventilați).

Sepsis:

Adult: 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, marmorări tegumentare, sau dovadă de modificări ale testelor de laborator: coagulopatie, trombocitopenie, acidoză, nivel înalt de lactat seric sau hiperbilirubinemie.

Șoc septic:

Adult: hipotensiune persistentă în pofida resuscitării volemică, necesitând vasopresori pentru a menține tensiunea arterială medie $MAP \geq 65\text{mmHg}$ și nivelul concentrației serice de lactat $> 2\text{ mmol/L}$.

A.9. 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. Pe lângă SARS-CoV-2, în rândul populației generale circulă și alte coronavirusuri, cum ar fi HCoV-229E, -OC43, -NL63, -HKU1, provocând semne clinice de infecție acută a căilor respiratorii superioare de gravitate ușoară-moderată.

Agentul patogen al infecției COVID-19, denumit în mod oficial pe 11.02.2020 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%.

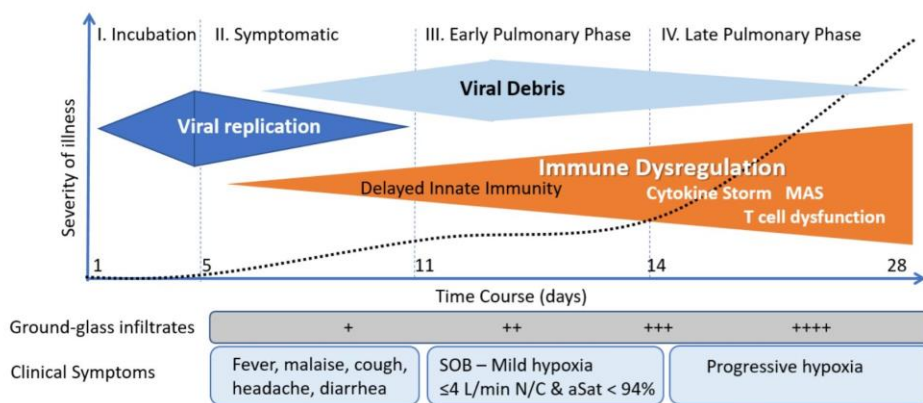
Au fost identificate 2 tipuri de SARS-CoV-2 – tipul L (70% dintre tulpini), predominant în primele zile ale epidemiei din China și tipul S (30%). Pe parcursul perioadei pandemice, virusul a suferit numeroase mutații. OMS a caracterizat cinci variante care prezintă îngrijorare: Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351, B.1.351.2, B.351.3), Gamma (P.1, P.1.1, P.1.2), Delta (B.1.617.2, AY.1, AY.2), Omicron (B.1.1.529) și ultima variantă care include BA.1, BA.2, BA.3, BA.4, BA.5 și liniile descendente, de asemenea, forme recombinante circulante BA.1/BA.2, cum ar fi XE. Epidemiologia globală actuală a SARS-CoV-2 se caracterizează prin apariția variantei Omicron, care a diminuat prevalența variantei Delta și circulația la nivel foarte scăzut a variantelor Alpha, Beta și Gamma. În urma identificării cazurilor Omicron legate de călătorii, multe țări raportează transmiterea comunitară intensă a variantei Omicron. Omicron rămâne varianta dominantă care circulă la nivel global. Dintre cele 257 337 de secvențe încărcate în GISAID cu specimene colectate în ultimele 30 de zile, 256 684 (99,7%) au fost Omicron, 47 (<0,1%) au fost Delta și 555 (0,2%) secvențe nu au fost atribuite unei filiații Pango.

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.



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 1-3 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!** De obicei, la a 5-10 zile după infectarea cu SARS-CoV-2, individul infectat începe să producă treptat anticorpi neutralizanți. Legarea acestor anticorpi neutralizanți la virus reduce riscul de transmitere a infecției. 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 postinfectare.

Transmiterea. Deși se consideră că rezervorul inițial al virusul SARS-CoV-2 au fost animalele, actualmente acesta se transmite în populația umană cu o viteză exponențială, determinând cazuri severe și decese la nivel global. **Virusul SARS-CoV-2** se transmite prin picături (secreții nazofaringiene), aerosoli 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%; IÎ 95% 5-18%, 200/1512 probe de sânge), pare 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. Este de menționat că, infecțiozitatea acestora este la fel de înaltă.

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, iar în cazul variantei Delta, datele din literatura de specialitate menționează că o persoană infectată poate infecta alte 8-9 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. O revizuire sistematică a identificat 15 studii cheie și a constatat că, persoanele cu forma ușoară sau moderată a bolii, este puțin probabil să fie infecțioși după 10 zile de simptome. O revizuire sistematică și o metaanaliză care compară caracteristicile virale ale altor coronavirusuri (SARS-CoV-2, SARS-CoV și MERS-CoV) în 2020 a raportat că niciunul dintre studiile incluse în analiză nu a reușit să detecteze virusul viu dincolo de ziua a noua a simptomelor, în ciuda detectării persistente de ARN. 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.

Un studiu de cohortă longitudinal prospectiv din Marea Britanie nu a găsit nicio diferență în încărcătura virală de vârf în rândul pacienților infectați cu diferite variante ale virusului SARS-CoV-2 și a estimat că, de obicei, este necesară o perioadă de 10 zile de la încărcătura virală maximă până la virus nedetectabil. Un studiu preprint publicat recent a comparat dinamica virală și durata infecției cu SARS-CoV-2 cu Omicron și Delta, și a constatat că infecțiile cu varianta Omicron au prezentat încărcături virale de vârf mai mici și un clearance-ul viral mai scurt (5,35 zile, 95% CI 4,78-6,00) comparativ cu infecțiile determinate de varianta varianta Delta (6,23 zile, 95% CI 5,43-7,17).

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,

B1.351.2, B.351.3), Gamma (P.1, P.1.1, P.1.2), Delta (B.1.617.2, AY.1, AY.2) și Omicron (B.1.1.529) 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. Au fost raportate rate mai mari de reinfecție pentru Omicron în comparație cu alte variante de SARS-CoV-2. S-a constatat că infecția anterioară cu varianta Omicron BA.1 conferă potențial protecție împotriva infecției cu BA.2: 94,9% (95% CI: 88,4-97,8%) și 85,6% (95% CI: 77,4-90,9%) protecție împotriva BA.1 în urma infecției cu BA.2. 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

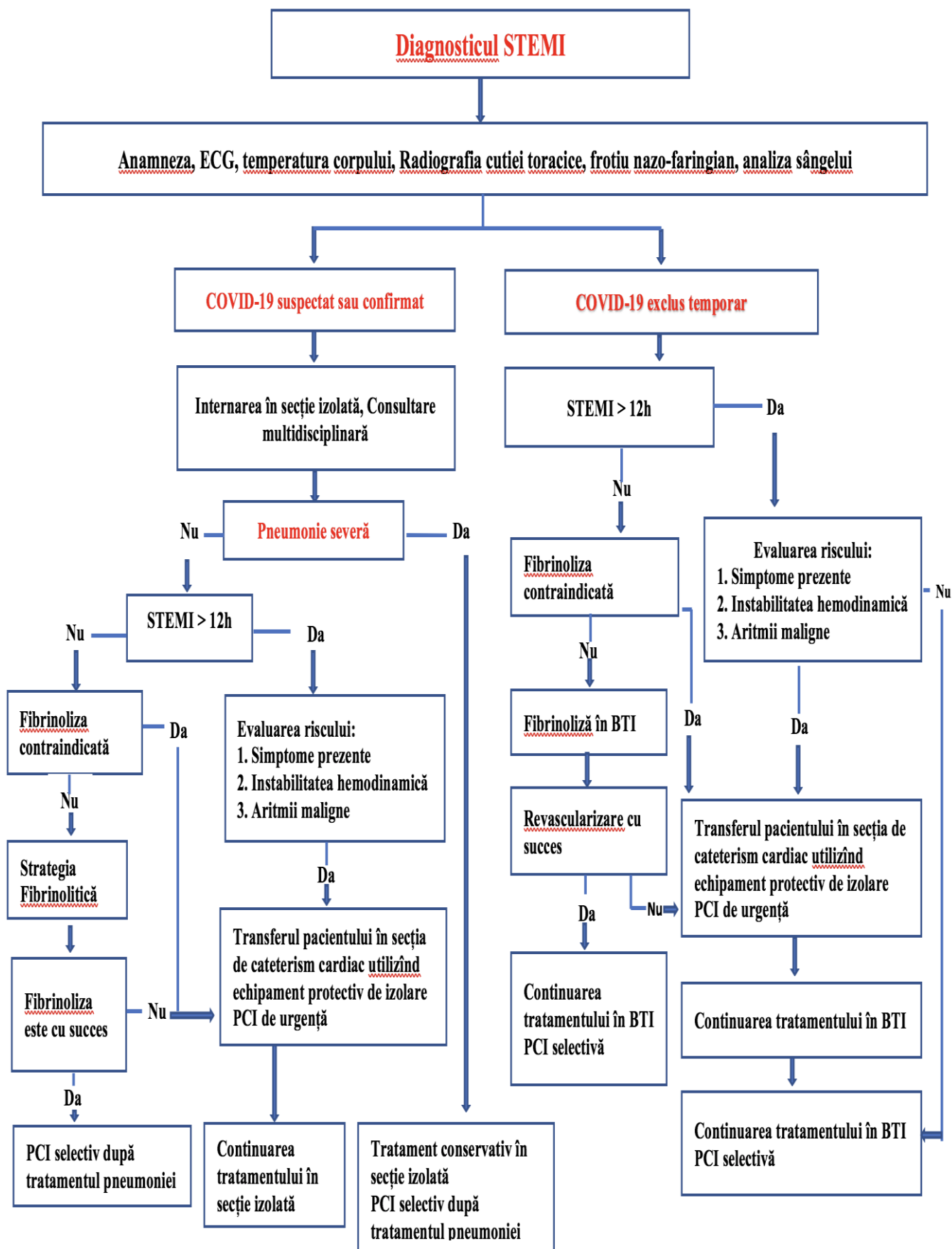
B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească

Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
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). - Pacientul va purta mască de protecție.
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 4). - Concretizarea anamnezei epidemiologice (Caseta 5). - Triajul pacientului (caz suspect, probabil și confirmat) în UPU/secția de internare/spațiul desemnat (Caseta 11). - Aplicarea definiției de caz (A8. Definițiile folosite în document). - Examinarea pacientului: evaluarea ABC, starea generală, conștiința, t°C, TA, Ps, FR, FCC, SpO2, diureza. - Respectarea traseului pacientului (Casetele 12, 13, 14, 15). - Aprecierea indicatorilor clinici precoci pentru forme severe și critice (Casetele 16, 17, 18; Tabelul 2). - Recomandarea investigațiilor paraclinice și de laborator (Casetele 21,22,23,25; Tabelele 3, 4).
2.2. Diagnosticul definitiv de COVID-19	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 24).
3. Spitalizarea		
3.1. În instituțiile medico-sanitare desemnate conform ordinelor MS	Stoparea răspândirii Identificarea precoce a cazurilor severe și comorbidităților	- Evaluarea corespunderii cu criteriile de spitalizare (Caseta 10). - Internarea pacienților cu forme critice la nivelul III de asistență medicală spitalicească (dotate cu secții de reanimare) (Casetele 19, 20).
3.2. Profilaxia. Măsuri antiepidemice în secțiile, saloanele instituției	Profilaxia transmiterii infecției altor persoane.	- Utilizarea obligatorie a echipamentului de protecție personală (EPP) adecvat situației / nivelului de risc (Anexa 1). - Respectarea traseului pacientului (Casetele 12, 13, 14). - Respectarea cerințelor privind efectuarea procedurilor medicale pacienților cu

		COVID-19 (Caseta 13). • Izolarea pacienților și limitarea accesului vizitatorilor (Caseta 14). • Respectarea cerințelor privind curățenia în saloanele pacienților cu COVID-19 (Caseta 16). • Managementul controlului infecției cu coronavirus de tip nou (COVID -19) în instituția medicală (Anexa 2).
4. Tratatamentul		
4.1. Tratatamentul 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 și necesități de transfer la etapa III de asistență medicală (Casetele 18-19, Tabelul 2). • Monitorizarea pacienților (Casetele 23-25, Tabelul 4). • Stabilirea principiilor de tratament (Caseta 26). • Oxigenoterapia (Caseta 28). • Tratatamentul pacienților cu COVID-19 în funcție de forma clinică (Tabelul 5). • Tratatamentul cu glucocorticosteroizi (Caseta 29). • Profilaxia și tratamentul TEV (Casetele 30, 31). • Antibioticoterapia (Caseta 32). • Terapie complementară (Caseta 33). • Managementul de caz al infecției COVID-19 la gravide (Casetele 37-44). • Acordarea asistenței medicale nou-născutului în condiții de maternitate (Casetele 45-54).
4.2. Reabilitarea precoce	• A reduce impactul perioadei acute și reintegrarea în societate a persoanelor care au suportat COVID-19	• Reabilitarea precoce, se inițiază odată cu admiterea pacienților în secțiile specializate conform Ghidului național „<i>Reabilitarea medicală a pacienților cu infecția COVID-19</i>”, ediția II.
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 34). • Eliberarea Extrasului de externare din instituția medicală, care 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 35).

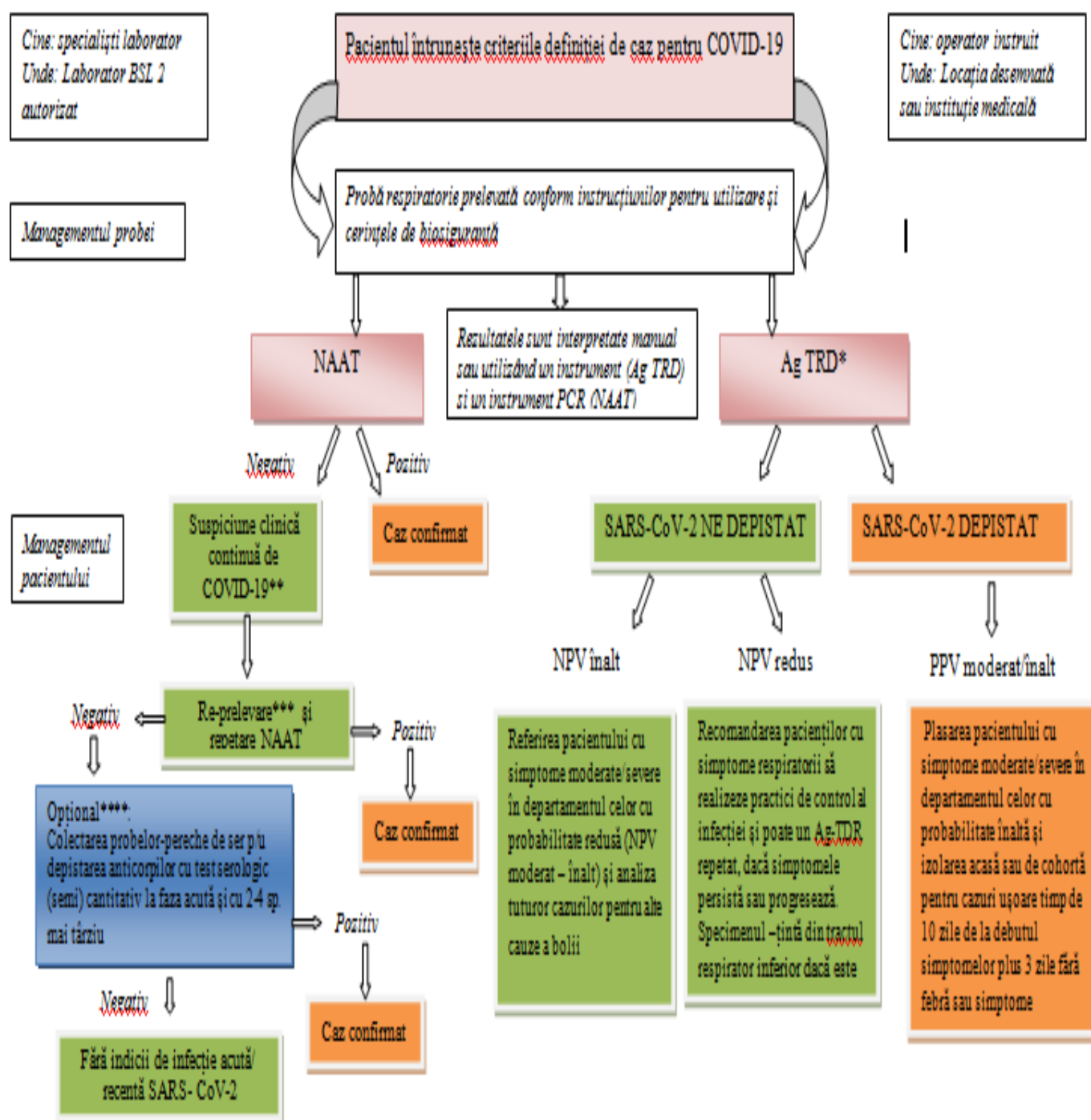
C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

C.1.4. Algoritmul de conduită al pacienților cu Infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST(STEMI), caz suspect sau confirmat de COVID-19



C.1.5. 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.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR

C.2.1 Clasificarea

Caseta 1.

- **Clasificarea conform tipului bolii**
 - Asimptomatică
 - Simptomatică
- **Clasificarea în funcție de forma bolii**
 - Ușoară
 - Moderată
 - Severă
 - Critică
- **Clasificarea conform caracterului evoluției bolii**
 - 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. 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>

Caseta 3. Profilaxia nespecifică

- profilaxia nespecifică are drept scop reducerea riscului de transmitere a infecției covid-19 /infecțiilor respiratorii acute.
- la nivel de comunitate vor fi difuzate informații cu privire la:
- 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;
- aplicarea etichetei respiratorie prin tehnici 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;
- Persoana care a avut contact cu persoana confirmată cu COVID-19 **nu va fi plasată în carantină, dar se va supraveghea de către medicul de familie pe o perioadă de 10 zile**, cu monitorizarea stării de sănătate.
- Persoanele contacte vor respecta strict măsurile de prevenire a transmiterii virusului SARS-CoV-2 (*purtarea măștii, igiena mâinilor și distanța fizică*), iar la apariția semnelor clinice se vor adresa medicului de familie.

- Persoanele 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.
- 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>

World Health Organization (2022) "Contact tracing and quarantine in the context of COVID-19, (Jyly), pp. 1–18. Available at:

https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Contact_tracing_and_quarantine-2022.1

C.2.3. Semnele clinice specifice, factorii de risc și evoluția infecției COVID-19

Caseta 4. Semnele clinice specifice infecției COVID-19

- De obicei infecția COVID-19 are un debut treptat cu subfebrilitate/febră, fatigabilitate, cefalee în primele zile de boală. În general, **cele mai frecvente seme clinice manifestate ale infecției cu SARS CoV-2 sunt febra, tusea seacă, oboseala.**
- Aproximativ 1/3 din pacienți prezintă stare de rău general, dispnee, anorexie. Fiecare al 5-lea are expectorare de spută, mialgii, lombalgii, globalgii, dureri faringiene. Mai puțin de 10% din pacienți manifestă grețuri, vertijuri, cefalee, diaree, vomă, dureri abdominale etc. Pe parcursul bolii pacienții pot avea și alte simptome clinice, cum sunt: hipotensiune arterială; congestie nazală/rinoree; strănut; hipo/anosmie; ageuzie; exantem; agitație sau inhibare psihomotorie, modificări de comportament, convulsii sau constatări sugestive de accident vascular cerebral, inclusiv probleme cu vorbirea sau vederea, pierderea senzorială sau probleme cu păstrarea echilibrului în timpul statului în picioare sau al mersului. Persoanele vârstnice, în special pacienții imunosupresați, pot prezenta simptome atipice, oboseală, vigilență redusă, mobilitate redusă, diaree, pierderea poftei de mâncare, delir și absența febrei 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: absența febrei nu exclude infecția COVID-19!

- Evoluția inițial ușoară a infecției COVID-19 poate progresa rapid în cursul unei săptămâni, în special în săptămâna a 2 de boală, astfel, la pacienții cu pneumonie poate apărea a doua undă febrilă și dispneea la a 5-14 zi de la debutul simptomatologiei. Tusea poate dura 7-10 zile înainte de agravarea simptomelor. Auscultativ pulmonar se depistează semne de pneumonie la nivelul ambilor plămâni, atunci când virusul a atacat deja plămânii. O parte din pacienți pot avea schimbări imagistice pulmonare (în special la TC) fără alte semne clinice clasice specifice unei pneumonii. Agravarea clinică în ziua a 5-14-a de boală se explică prin apariția unui răspuns disproporționat de citokine („furtuna de citokine”/sindromul hipercitokinic). Starea generală a pacienților 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.

PULSOXIMETRIA ESTE O PROCEDURĂ OBLIGATORIE PENTRU MONITORIZAREA FIECĂRUI PACIENT!

- **Factori de risc asociați cu îmbolnăvirea gravă:**
 - Vârsta mai mare de 60 de ani (*în creștere cu vârsta*).

- Bolile netransmisibile subiacente: diabet, hipertensiune arterială, boli cardiace, boli pulmonare cronice, boli cerebrovasculare, demență, tulburări mentale, boli renale cronice, imunosupresie, obezitate și cancer.
- În timpul sarcinii, vârsta gravidei avansată, IMC ridicat, etnia non-albă, afecțiunile cronice și afecțiunile specifice sarcinii, cum ar fi diabetul gestațional și preeclampsia.
- Fumatul.
- Aceștia, deși pot prezenta în primele zile simptome ușoare de boală, pe parcurs se pot agrava clinic rapid, necesitând monitorizare permanentă și/ sau internare de urgență.
- Simptomele ce impun măsuri terapeutice de urgență sunt:
 - dispnee de repaus,
 - durere/constricție toracică persistentă,
 - confuzie,
 - acrocianoză/cianoză,
 - hipotensiune/urgență hipertensivă etc.
- Complicație majoră a infecției COVID-19 este ARDS – sindromul de detresă respiratorie acută, care, în majoritatea cazurilor, se dezvoltă în săptămâna 2-3 de boală. În cadrul infecției COVID-19 pacienții pot dezvolta și alte complicații precum: tromboembolism venos; sindrom coronarian acut; insuficiență cardiacă; miocardită; șoc; SCID; hipotensiune severă; aritmii maligne; insuficiență renală; sepsis; co-infecții bacteriene; etc.
- În infecția COVID-19 durata recuperării depinde de forma bolii și complicațiile parvenite. Astfel, riscul tromboemboliilor poate persista 45-90 zile de boală, stările depresive se pot menține câteva luni, iar sechele de fibroză pulmonară determină o reducere a funcției pulmonare pentru o perioadă îndelungată.

C.2.4. Criterii de conduită în COVID-19

Caseta 5. Ancheta epidemiologică

- În baza datelor stării sănătății și anamnezei epidemiologice, se stabilește statutul pacientului (*caz suspect, caz probabil sau contact*) conform definiției de caz!
- Fiecare caz de COVID-19 se înregistrează în Formularul 058/e de către instituția care a stabilit diagnosticul și se transmite notificare la Centrul 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.

Tabelul nr.1 Criterii de risc pentru agravarea stării pacientului în tratament la domiciliu!!!

- Progresarea dificultăților de respirație cu dispnee la efort moderat ($FR \geq 22$)	- Apatie, astenie generală, somnolență cu dificultate de trezire
- Dureri sau presiune în piept	- Semne de deshidratare
- Reapariția febrei după o perioadă de afebrilitate	- Apariția erupțiilor cutanate
- Persistența $t C^{\circ}$ corpului peste $37,5 C^{\circ}$, peste 3-4 zile	- Tremor al extremităților
- Accese de tuse necontrolată	- Scorul CURB 65 ≥ 2 p
- Valori tensionale labile	- Scorul CRB 65 ≥ 2 p

Scorul CURB 65 sau CRB 65 pentru predicția riscului în pneumonia comunitară, unde

C – confuzie,

U – ureea serică majorată (uree >7 mmol/l sau ureea nitrogen (BUN) $\geq 3,32$ mmol/l),

R – respirații pe minut > 30 ,

B – tensiunea arterială $< 90/60$ mmHg,

65 – vârsta

NOTĂ: În caz de suspexții de pneumonie cauzată de COVID-19 pentru prezența oricărui din aceste semne și simptome, se acordă 1 punct. **Un scor CURB 65 $\geq$ 2 sau Scor CRB 65 $\geq$ 2, reprezintă un criteriu de spitalizare a pacientului.**

Dacă pacientul se poate deplasa în siguranță la instituția medicală de AMP, se recomandă de efectuat evaluarea parametrilor vitali (t_c , FR, FCC, TA, pulsul), SaO₂ și investigații de laborator și instrumentale, stabilite de către medic conform indicațiilor clinice, asigurând siguranța mediului instituțional, (conform casetelor 21 și 22)

Caseta 10. Criteriile de spitalizare

- Pacienții adulți, cu:
 - forme severe de COVID-19
 - forme ușoare și moderate de COVID-19 cu risc major de deteriorare a stării generale (*patologii asociate necontrolate sau decompensate și/sau co-infecții severe*)
 - pneumonie de gravitate medie sau severă (*afectarea peste 15% din suprafața plămânilor sau Scorul Brixia > 6 puncte, sau Scorul CURB 65 $\geq$ 2, sau Scor CRB 65 $\geq$ 2*)

Caseta 11. Triaajul pacientului cu COVID-19 (caz suspect, probabil și confirmat) în DMU/UPU sau secția de internare

- Pacientul este preluat de către asistentul medical din UPU sau secția de internare.
- În cazul transportării pacientului de către AMUP efectuează examinarea primară vizuală în mașină AMU sau secția de internare cu:
 - termometria la distanță
 - determinarea SaO₂, 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 asistentul medical din UPU/secția de internare care efectuează examinarea și interogarea primară (*contact/expunere, istoricul călătoriilor din zonele afectate cu COVID-19, termometrie la distanță etc.*).
- 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/ confirmat 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.
- Întocmirea documentației medicale se va efectua după finalizarea examenului obiectiv, prelucrarea antiseptică a mâinilor, în zona comună.
- Pacientul cu infecție COVID-19 (caz suspect, probabil și confirmat), cu risc major pentru viață, pneumonie severă cu insuficiență respiratorie acută, care probabil va necesita terapie respiratorie asistată, va fi redirecționat către instituția medicală de nivelul III, cu aceeași echipă a AMUP sau la necesitate de către serviciul AVIASAN.

C.2.5. Traseul pacientului la nivel de spital

Caseta 12. Traseul pacientului din DMU/UPU/secția de internare până în salonul de izolare

- 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 13. Efectuarea procedurilor medicale pacienților cu COVID-19

- Toate procedurile medicale se efectuează în salonul pacientului.
- Prelevarea probelor biologice se va efectua de către personalul medical din secție sau laborator, ce va utiliza EPP, conform Anexei 2.
- Procedurile medicale invazive (*aplicarea unei branule, administrarea intramusculară sau intravenoasă a substanțelor medicamentoase*) va fi efectuată de către personalul medical ce va purta EPP (halat/costum, mască/respirator, mănuși, protecția ochilor), conform Anexei 2.
- Măsurile de îngrijire directă a pacientului izolat, ce implică contactul strâns cu acesta, va fi efectuat de către personalul medical ce va utiliza EPP.

La orice contact cu personalul medical, pacientul este obligat să poarte mască medicală.

Caseta 14. Accesul în localurile destinate investigării și tratamentului pacienților cu COVID-19, caz confirmat, probabil sau suspect

- În localurile destinate investigării și tratamentului pacienților cu COVID-19, caz confirmat, probabil sau suspect, au acces doar un număr limitat de persoane, care au fost instruite corespunzător, în prealabil, echipate în EPP conform Anexei 2.
- În registru special se notează zilnic rezultatul termometriei tuturor persoanelor care au avut acces în localurile respective.
- **Accesul neautorizat al angajaților sau vizitatorilor este strict interzis!**

Caseta 15. Traseul pacientului cu 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 cu aparatul portabil.
- În caz de absență al acestuia - după ce vor fi efectuate radiografiile pulmonare de program / ultrasonografiile de program (*cu excepția cazurilor severe*), prin telefon se va anunța secția destinată izolării 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, cât 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.
- Traseul pe care a fost condus pacientul va fi dezinfectat cu soluții dezinfectante ce conțin clor (0,5% *hipoclorit de sodium*) sau alte substanțe recomandate de OMS pentru COVID-19.

Caseta 16. Curățenia saloanelor pacienților cu 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 (*doza, suprafața și timpul de aplicare*).

C.2.6. Criterii de alertă

Caseta 17. Profilul persoanelor aflate la risc înalt de a dezvolta forme severe de COVID-19

Vârsta înaintată, comorbiditățile asociate și bolile cronice pre-existente sunt factori de risc cunoscuți pentru dezvoltarea unei infecții respiratorii grave cu SARS-CoV-2:

- Copil sub 3 luni cu comorbidități sau cu deficiențe imune
- 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

Tabelul 2. 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		
t ⁰		<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

Caseta 18. Criterii de alertă clinică

- Tahipnee (FR ≥ 40 /min la copilul de 1-5 ani; FR ≥ 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 $\text{SaO}_2 \leq 94\%$ 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

C.2.7. Criteriile pentru transferul pacienților la nivelul III de asistență medicală (dotate cu secții de reanimare)

Caseta 19. Criterii pentru transferul adulților cu COVID-19 la nivelul III de asistență medicală, dotate cu secții de reanimare

În cazurile pacienților cu COVID-19, formă complicată cu insuficiență respiratorie acută, manifestată prin sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS), șoc septic, edem cerebral, insuficiență multiorganică sau alte complicații ce pun în pericol viața pacientului, transferul se efectuează de către o echipă specializată de AMUP (după caz), serviciul AVIASAN (după caz), dotată corespunzător severității bolii pacientului, cu respectarea cerințelor de protecție obligatorie în COVID-19, de către Serviciul AVIASAN.

CRITERIILE MINORE:

- Tahipnee ≥ 30 resp/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).

NOTĂ: Dacă pacienții prezintă cel puțin două criterii minore sau unul major, medicul specialist constată evoluție extrem de severă a bolii și inițiază transferul de urgență a pacientului în ATI.

C.2.8. Investigații paraclinice de laborator și instrumentale

Caseta 21. Investigații instrumentale pentru evaluarea /monitorizarea pacienților

- Pulsoximetria*
- Electrocardiograma*
- USG abdominală la necesitate
- Rx* sau ultrasonografia pulmonară, sau TC (fiecare 24-48 ore în evoluție severă sau critică; fiecare 72-96 în forme moderate sau în funcție de necesitate). Sensibilitatea Rx pulmonar este mai slabă pentru opacitățile discrete, comparativ cu TC, respectiv 59% vs 86% .

- Pentru eveniment tromboembolic suspect se recomandă: TC pulmonară în regim angiografic [CTPA], scintigrafie pulmonară - ventilație/perfuzie [V/Q], imagistic: rezonanță magnetică cu venografie, ecografie Doppler).

NOTĂ: În prezent, nu există dovezi suficiente pentru a recomanda screening-ul de rutină al trombozei venoase profunde la pacienții cu COVID-19 fără semne sau simptome de TEV, indiferent de starea markerilor de coagulare.

Modificările tipice imagistice pulmonare în COVID-19 sunt reprezentate de opacitățile „în geam mat/sticlă mată”. Numărul segmentelor pulmonare afectate este direct proporțional cu severitatea clinică a bolii. 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 afectării pulmonare, aspect radiologic „în geam mat/ sticlă mată”, amplasat preponderant periferic, la bază uni- sau bilateral;
- la ziua 5-8 de la debutul afectării pulmonare, aspect radiologic de rând cu infiltratul interstițial se remarcă îngroșarea septurilor inter și intralobulare și condensare pulmonară alveolară, amplasate bilateral, multilobular, difuz;
- la ziua 9-13 de la debutul afectării pulmonare, de obicei, se înregistrează cele mai severe modificări imagistice cu predominarea condensării pulmonare alveolare amplasate bilateral, multilobular, difuz;
- începând cu ziua 14 începe resorbția lentă a infiltratului pulmonar.

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; f
- 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 patologiei vizualizate. Volumul de implicare al segmentelor pulmonare corelează cu severitatea bolii.

***NOTĂ: investigații care pot fi efectuate, după caz și la nivel de AMP**

Tabelul nr.3 Recomandări pentru indicațiile examenilor radiologice la pacienții suspecți sau confirmați cu COVID-19

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	Remarcă RT-PCR trebuie făcut pentru a confirma diagnosticul.

	diagnosticarea patologiei pulmonare COVID-19 când testarea RT-PCR este disponibilă cu rezultate în timp. Recomandare condiționată, bazată pe dovezi de certitudine scăzută*	
2.2	Pentru pacienții simptomatici cu suspiecții de COVID-19, OMS sugerează utilizarea radioimagingului toracic 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 Radioimagingul toracic ar trebui utilizat 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	Pentru pacienții cu COVID-19 suspecți 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	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	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	Pentru pacienții internați cu COVID-19 ale căror simptome sunt rezolvate, OMS sugerează să nu folosească radioimagnosticul toracic în plus, în dependență de datele clinice și / sau de laborator.	Remarcă Pacienții care pot beneficia de radioimagnosticul toracic 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 22. 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.

***NOTĂ: investigații care pot fi efectuate, după posibilitate și la nivel de AMP.** Actualmente nu sunt recomandări robuste care să susțină obligativitatea măsurării markerilor de coagulare (*D-dimeri, timpul de protrombină, timpul de tromboplastina parțial activată, numărul de trombocite, fibrinogenul*) în condiții de AMP.

Caseta 23. Modificările în investigațiile 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 asocieră a infecției bacteriene:
 - ✓ Procalcitonina >0.5
 - ✓ Creșterea semnificativă a leucocitelor și neutrofilelor cu devierea formulei spre stânga
 - ✓ Raportul neutrofile/limfocite >3

ATENȚIE: leucocitoza cu limfopenia 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.)

Caseta 24. 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.
- Teste de diagnosticare rapidă (TDR) a antigenului pot fi utilizate pentru identificarea rapidă a infecției și managementul cazurilor COVID-19. Încărcătura virală înaltă este asociată cu un rezultat veridic al testului rapid pentru depistarea antigenului. Astfel, performanța testului este scontată să fie mai bună la debutul simptomelor și la faza inițială a infecției COVID-19. Conform recomandărilor ECDC testele rapide de diagnosticare a virusului SARS-CoV-2 se recomandă a fi efectuate în primele 5-7 zile de la debutul bolii pentru a diagnostica infecția SARS-CoV-2 unde NAAT nu este disponibil sau unde perioada prelungită de primire a rezultatelor împiedică utilitatea clinică a acestora, pentru a monitoriza tendințele în incidența bolii în comunități, în special în rândul lucrătorilor esențiali și lucrătorilor medicali pe parcursul focarelor, drept răspuns la izbucnirile suspecte de COVID-19 în locații îndepărtate, instituții și comunități semi-închise, pentru a susține investigările focarelor pentru izolarea rapidă a cazurilor pozitive. Personalul medical implicat în colectarea probelor de laborator și efectuarea testelor trebuie să fie instruiți corespunzător în colectarea probelor, biosecuritate, efectuarea testului și interpretarea acestuia, precum și raportarea rezultatelor.
- Se recomandă de la iniția testarea cu teste rapide de identificare a antigenului virusului SARS-CoV-2 a

pacienților cu infecții respiratorii virale, inclusiv a celor care demonstrează semne clinice compatibile cu infecția COVID-19 în secțiile de profil a instituțiilor medico-sanitare pentru triajul bolnavilor cu COVID-19. Implementarea acestor testări la nivel de spitalizare va reduce riscul de diseminare a infecției COVID-19 în secțiile non COVID-19 și suplimentar va contribui la identificarea primară a persoanelor bolnave.

- În cazul unui rezultat neconcludent al testului rapid de depistare a antigenului sau rezultat negativ, în prezența semnelor clinice de agravare specifice pentru infecția COVID-19, se recomandă efectuarea testelor de biologie moleculară. Probele pentru cele două teste trebuie să fie prelevate cel mult într-o perioadă de 2 zile unul de altul și transportate către laboratoare cu capacități de a realiza NAAT pentru teste de confirmare.

3) Testele pentru depistarea anticorpilor

- Testele serologice pentru depistarea anticorpilor produși de corpul uman, drept răspuns la pătrunderea virusului SARS-CoV-2, pot fi utilizate în studiile de sero-prevalență pentru analiza epidemiologică a unei epidemii în derulare. Aceste teste pot fi recomandate pentru confirmarea diagnosticului de COVID-19 în baza creșterii titrului de anticorpi anti-SARS COV-2 în seruri pereche.

NOTĂ: Testul serologic de identificare a markerilor anti-SARS-CoV-2 IgM/IgG în plasmă, ser poate fi utilizat în calitate de test suplimentar de diagnostic de laborator numai de comun cu detectarea ARN-ului (antigenului) virusului SARS-CoV-2 prin PCR.

4) Metoda de secvențiere a genomului viral

- Supravegherea circulației virusului și de identificare în timp real a modificărilor acestuia, poate fi realizată prin secvențiere genomică., cu multiple aplicații inclusiv.
- Secvențierea genomului SARS-Cov-2 permite obținerea unei imagini de rezoluție înaltă. Astfel, studierea genomului SARS-CoV-2 din perspectiva optimizării strategiilor de sănătate publică, conform OMS presupune: identificarea și caracterizarea SARS-CoV-2, informarea în timp real și dezvoltarea de măsuri de combatere a răspândirii infecției; monitorizarea transmiterii și răspândirii geografice; monitorizarea evoluției SARS-CoV-2.
- Selectarea probelor de secvențiere va depinde de situația epidemiologică, ținta aleasă și resursele disponibile. Evidențele existente la nivel internațional denotă că supravegherea genomică se va baza pe două metodologii complementare de prelevare precum metoda de eșantionare reprezentativă și metoda de prelevare țintită.
- Determinarea procentului de cazuri pozitive care urmează a fi secvențiate, în țări cu resurse și capacități limitate precum țara noastră, se va lua în în considerare capacitatea laboratorului care efectuează secvențierea. Metoda de prelevare țintită este cea mai potrivită pentru aplicare, presupune selectarea probelor pentru secvențiere în funcție de numărul de probe testate de rutină și celor pozitive, precum și de resursele disponibile.
- În republică, secvențierea genomului SARS-CoV-2 va fi prioritizată și realizată la întrunirea criteriilor epidemiologice, clinice și de laborator.
- Astfel, conform *criteriului epidemiologic*: în cazul creșterii/modificării neașteptată a transmisibilității SARS-CoV-2 și/sau virulență crescută; înregistrării unei izbucniri în grupuri de populație cu risc sporit, inclusiv în rândul personalului medical sau în instituții de asistență socială. În acest caz secvențierea poate contribui la înțelegerea transmisibilității, descoperirea de noi variante genetice și permite evaluarea asocierii tulpinilor de virus cu clusterelor epidemiologice;
- Iar conform *criteriului clinic*: în cazul statutului confirmat cu infecția COVID-19 prin RT-PCR, dar rezultatul rRT-PCR (pentru diferite ținte genetice) este cu Ct nu mai mare de 25; debut agresiv și fulminant al bolii COVID-19, cu afectare pulmonară primară pronunțată și detresă respiratorie exprimată; statut vaccinat contra COVID-19, dar care ulterior s-a infectat cu SARS-CoV-2.
- În cazul criteriului de laborator: în stabilirea unui rezultat pozitiv SARS-CoV-2 la persoane revenite din țările în care sunt depistate variante noi a virusului SARS-Cov-2 cu mutații genetice; detectarea agenților patogeni necunoscuți sau tulpini divergente.

- Alte particularități în detectarea și monitorizarea tulpinilor virusului SARS-CoV-2 sunt redată în normativele în vigoare existente.

Caseta 25. Testarea cazurilor repetate

- Cazurile repetate cu infecția COVID-19 se consideră cazurile diagnosticate după 90 zile și mai mult de la confirmarea cazului care a avut loc prima dată.

Diagnosticul se stabilește în baza definiției de caz suspect cu confirmarea testului de laborator RT-PCR sau TRD a Ag SARS-CoV-2.

C.2.9. Tratamentul pacienților cu COVID-19

Caseta 26. Managementul cazului de COVID-19

Managementul cazului de COVID-19 se bazează în special pe:

- Identificarea, izolarea și monitorizarea pacienților suspecti sau probabili
- Prelevarea probelor din nas și faringe pentru depistarea agentului patogen
- Monitorizarea t0C, a nivelului de oxigenare sangvină (pulsometria sau/și, după caz, prin metoda invazivă), FR, TA, Ps, diurezei
- Identificarea precoce a comorbidităților
- Efectuarea investigațiilor imagistice pulmonare (Rx /CT / EUS) și 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 / reanimare, prevenirea și tratamentul complicațiilor

C.2.9.1 Tratamentul pacienților cu COVID-19 în condiții de ambulator (la domiciliu)

Caseta 27. Tratamentul pacienților în condiții de ambulator

- **Pacienților asimptomatici NU LI SE RECOMANDĂ TRATAMENT!**
- **Pacienților simptomatici cu forme ușoare de boală li se recomandă:**
 - Igiena cavității nazale cu soluție salină izotonă sau hipertona
 - La necesitate, gargarisme cu soluții antiseptice - salină sau bicarbonat de sodiu 2%
 - În caz de febră ($t \geq 38,50C$) – antipiretice (*Paracetamolum*, *Ibuprofenum*, de evitat *Acidum acetylsalicylicum* ca antipiretic)
 - La necesitate, tratament simptomatic conform protocoalelor clinice pentru diagnosticul stabilit, inclusiv cu medicamente compensate din fondurile de AOAM
 - Dietă echilibrată, bogată în fructe și legume
 - În caz de simptomatologie anxioasă, în lipsa tulburărilor psihiatrice cronice, sunt recomandate anxioliticele naturale (*sunătoare*, *valeriană*, *pasiflora*, *talpa găștei*)
 - Pacienților adulți (cu excepția gravidelor) cu forme ușoare de COVID-19 sau cu pneumonie non-severă, tratați în condiții de domiciliu cu factori de risc pentru evoluție nefavorabilă (Caseta 17) se va administra medicația antivirală cât mai precoce după stabilirea diagnosticului (se recomandă, în primele 5 zile de la debutul perioadei simptomatice):
 - ✓ *Molnupiravirum** 800 mg la 12 ore, durata 5 zile (NU necesita ajustarea dozei la vârstnici, insuficiență renală sau hepatică. NU se administrează copiilor, gravidelor. La femeile care alăptează se vor respecta precauțiile din tabelul 5)

SAU

- ✓ *Paxlovid** (300 mg *Nilmatrevir*+ 100 mg *Ritonavirum*) la 12 ore, durata 5 zile. 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. NU se administrează copiilor și gravidelor. La femeile care alăptează se vor respecta precauțiile din rezumatul caracteristicilor produsului. Pot apărea posibile reacții adverse determinate de medicația concomitentă, de verificat rezumatul caracteristicilor produsului înainte de administrare.

- **Pacienților cu infecție COVID-19, formă asimptomatică sau ușoară de boală, NU li se recomandă anticoagulante și /sau antiagregante, și /sau antibiotice cu scop profilactic!!!**
- **Prescrierea de antibiotice se recomandă doar dacă există semne și/sau simptome clinice și/sau paraclinice ale unei infecții bacteriene (vezi Caseta 32).** <https://msmps.gov.md/legislatie/ghiduri-protocoale-standarde/ftiziopneumologie>.
- **Pacienților cu forme ușoare de COVID-19 sau cu pneumonie non-severă, tratați în condiții de domiciliu, NU li se indică glucocorticoizi!!!**

NOTĂ: Copiilor tratamentul medicamentos se va administra în conformitate cu protocoalele clinice naționale pentru entitățile nozologice de afectare bronhopulmonară (*bronșita acută, bronșiolita, bronșita obstructivă, pneumonia comunitară, IRVA*), inclusiv cu medicamente compensate din fondurile de AOAM, în doze ajustate la greutatea corporală și vârstă.

- **Pacienților adulți cu forme simptomatice de COVID-19 cu pneumonie non-severă, fără necesitate de O₂ suplimentar, tratamentul și conduita se efectuează conform prevederilor PCN-3 „Pneumonia comunitară la adult”, inclusiv cu medicamente compensate din fondurile de AOAM.**
- Pacienții tratați la domiciliu, necesită consiliere cu privire la semnele și simptomele posibilelor complicații (*cum ar fi: dificultăți de respirație, dureri toracice etc.*) și în cazul apariției acestora necesită îngrijiri urgente.
- Se recomandă identificarea și evaluarea promptă a anxietății și simptomelor depresive în contextul COVID-19 și inițierea strategiilor de sprijin psihosocial și a intervențiilor de primă linie, pentru gestionarea noilor simptome de anxietate și depresie, conform protocoalelor clinice pentru diagnosticul stabilit.

Pentru profilaxia complicațiilor trombotice:

- **Se încurajează mobilizare activă și hidratare adecvată.**
- **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). Anticoagulatele în COVID-19 fiind administrate pentru profilaxia TEV!!!**
- **Pacienții cu COVID-19 tratați la domiciliu, cu suspecție la eveniment trombotic acut obligator se spitalizează!!!**
- Pacienții ambulatori cu COVID-19, cărora li se administrează Warfarinum, dar care fiind în izolare, sunt incapabili să monitorizeze raportul internațional normalizat (INR), pot fi eligibili pentru trecerea la terapie anticoagulantă orală directă (*Rivaroxabanum, Apixabanum, Dabigatranum etc.*).
- Pacienții care primesc Warfarinum din motivul implantării de valvă cardiacă mecanică sau a unui dispozitiv de asistare ventriculară, pacienții cu fibrilație atrială valvulară sau sindrom antifosfolipidic, sau care alăptează, trebuie să continue tratamentul cu Warfarinum (AIII).
- Pacienții ambulatori cu COVID-19 care iau 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).
- Ori de câte ori se utilizează terapia anticoagulantă sau antiplachetară, trebuie luate în considerare potențialele interacțiuni medicamentoase cu alte medicamente concomitente (AIII), inclusiv interacțiunile între anticoagulante și antiplachetare (<https://covid19-druginteractions.org/>).
- **Pacienților care administrează medicație anticoagulantă li se recomandă de evitat administrarea antiinflamatoarelor nonsteroidiene și strict interzisă administrarea intramusculară a medicamentelor.**

NOTĂ: Conduita de reabilitare de lungă durată a persoanelor care au suportat infecția COVID-19 se va efectua conform prevederilor Ghidului național „Reabilitarea medicală a pacienților cu infecția COVID-19”, ediția II

<https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2020/09/Ghid-national-Reabilitarea-medicala-a-pacientilor-cu-infectia-COVID-19, editia II> și cu tratament simptomatic conform protocoalelor clinice pentru diagnosticul stabilit, inclusiv cu medicamente compensate din fondurile de AOAM

C.2.9.2 Tratamentul pacienților cu COVID-19 în condiții de staționar

Caseta 28.Oxygenoterapia

- Scăderea saturației de O₂ sub 95% în aerul atmosferic la pacienți în repaus, fără suferință respiratorie anterioară, impune îmbogățirea aerului inspirat cu oxigen. Scopul oxigenoterapiei, prin concentrator sau alte surse, este administrarea O₂ la concentrații mai mari decât cele din aerul ambiant.
- 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.
- 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.
- **Durata oxigenoterapiei:** continuu, inclusiv pe timpul nopții. Se evită întreruperile în oxigenoterapie în cazurile severe.
- Oxigenoterapia 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, mărind, 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.
- 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.
- 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!

Tabelul 5. Tratamentul etiopatogenetic

Molnupiravirum*	• 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 Molnupiravirum se recomandă a fi administrat cât mai precoce, în primele 1-5 zile de boală la pacienții 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.
Remdesivirum* (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 <u>cât mai precoce, în primele 1-6 zile de boală</u> (prima fază de boală, perioada de viremie), pacienților cu risc foarte înalt de spitalizare SAU cu risc înalt de progresie către forme

	severe/critice de boală (inclusiv copii și gravide), cu precauție deosebită în cazul pacienților cu patologii cardiace concomitente. • 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. • <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 sarcina și perioada de lactație doar în cazul când beneficiul va prevala asupra riscurilor materne și fetale. - precauție maximă la persoanele cu vârsta 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 (<i>creșterea transaminazelor</i>); - simptome gastrointestinale (<i>greață, vomă</i>); - 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 (<i>se recomandă utilizarea contraceptivelor timp de 7 zile după întreruperea tratamentului cu FVP</i>); - 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 (<i>creștere ușoară și tranzitorie a transaminazelor și a bilirubinei</i>); - simptome gastrointestinale (<i>greață, vomă, dureri abdominale, diaree</i>);

	- creșterea ușoară a acidului uric și trigliceridelor; - modificări hematologice (<i>leucopenie sau leucocitoză, neutropenie</i>) - 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 tratamentul cu glucocorticoizi.</u> • Doze și mod de administrare: Adulți: (200 mg/doză), o singură doză intravenos, în infuzie lentă timp de 1oră, diluat cu 100-200 ml Sol NaCl 0.9%. <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
Casirivimab 300 mg + Imedivab 300 mg soluție injectabilă/perfuzabilă	Acțiune: antivirală. Casirivimab și imdevimab sunt doi anticorpi monoclonali umani recombinanți tip IgG1 produși prin tehnologia ADN recombinant în celule ovariene de hamster chinezesc. Condiții de administrare: Tratamentul bolii COVID-19 la adulți, cu o greutate corporală de minimum 40 kg, care nu necesită administrare suplimentară de oxigen și care prezintă risc crescut de progresie la o formă severă de COVID-19. NOTĂ: Are o eficacitate scăzută împotriva variantei Omicron și dacă se suspectă

	Omicron, preparatul se va folosi doar în lipsa altor tratamente. Doze și mod de administrare: Adulți: Doza la pacienții adulți, cu o greutate corporală de minimum 40 kg., este de 600 mg de casirivimab și 600 mg de imdevimab, administrată într-o singură perfuzie intravenoasă sau prin injecție subcutanată. Se recomandă ca administrarea subcutanată să fie utilizată numai dacă administrarea intravenoasă nu este fezabilă și ar putea duce la o întârziere a tratamentului. Durata de tratament: administrare uni-momentană. Asocierea de Casirivimab cu imdevimab trebuie administrată în decurs de 7 zile de la instalarea simptomelor de COVID-19. Contraindicații: Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți. Reacții adverse: Au fost raportate reacții de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie, în asociere cu administrarea casirivimab și imdevimab. Dacă apar semne sau simptome ale unei reacții de hipersensibilitate semnificativă clinic sau de anafilaxie, trebuie întreruptă imediat administrarea, cu instituirea tratamentului farmacologic și/sau a măsurilor de susținere adecvat(e). Au fost observate <i>reacții legate de perfuzie</i> în asociere cu administrarea intravenoasă a casirivimab și imdevimab, în majoritate, moderate ca severitate și au fost observate de regulă în timpul perfuziei sau în interval de 24 de ore de la administrare: frecvent raportate pentru aceste reacții au inclus greața, frisoanele, amețea (sau sincopa), erupția cutanată tranzitorie, urticaria și congestia cutanată. Cu toate acestea, reacțiile legate de perfuzie pot fi severe sau pot pune în pericol viața și pot include și alte semne și simptome. <i>Reacții legate de administrarea subcutanată:</i> limfadenopatie, amețea, prurit reacții la locul injectării.
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. ATENȚIE: 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.	

Tabelul 6. Tratamentul în condiții de STAȚIONAR în funcție de forma bolii

Forma	Tratament	Comentarii
Ușoară cu risc major de deteriorare a stării generale (<i>patologii asociate necontrolate sau decompensate și/sau co-infecții severe</i>)	Paxlovid*(300 mg Nirmatrelvir + 100 mg Ritonavirum)SAU Remdesivirum SAU Molnupiravirum*SAU	Vezi Tabelul 5
	Antipiretice	La necesitate
	Simptomatice	La necesitate
	Anticoagulante cu scop profilactic sau terapeutic a TEV	Vezi caseta 30/31
Moderată cu risc major de deteriorare a stării generale (<i>patologii asociate necontrolate sau decompensate și/sau co-infecții severe</i>)	Paxlovid*(300 mg Nirmatrelvir + 100 mg Ritonavirum) SAU Remdesivirum SAU Molnupiravirum*SAU Casirivimab-imdevimab	Vezi Tabelul 5
	Anticoagulante cu scop profilactic sau terapeutic a TEV	Vezi caseta 30/31
	H2- antihistaminice	La necesitate
	Antipiretice	La necesitate
	Terapie infuzională (Atenție: Administrarea excesivă	În intoxicații sau/și

	și necontrolată de fluide înrăutățește hipoxemia datorită suprasolicitării spațiului interstițial)	dehidratare
	Diuretice	La necesitate
	Antibiotice	Vezi caseta 32
	Vasodilatatoare periferice	7-10 zile
	Bronhodilatatoare	La necesitate
	Mucolitice	La necesitate
	H1-antihistaminice	La necesitate
	Simptomatice	La necesitate
Severă	Oxygenoterapie	Vezi Caseta 28
	Glucocorticoizi în doze mici sau semi-pulsterapie	Vezi caseta 29
	Tocilizumabum	Vezi Tabelul 5 (exclusiv în sindromul hipercitokinic în insuficiența glucocorticoizilor
	Anticoagulante directe parenterale (HNF și HMMM) și enterale (antagoniștii direcți ai FXa) cu scop terapeutic	Vezi caseta 30/31
	H2- antihistaminice	La necesitate
	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) La copii: 10-15 ml/kg/zi, respectând bilanțul hidroelectrolitic	
	Diuretice	La necesitate
	Antibiotice	Vezi caseta 32
	Vasodilatatoare periferice	10 zile
	Anticonvulsivante	La necesitate
	Bronhodilatatoare	La necesitate
	Mucolitice	La necesitate
	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.		

Caseta 29. 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, pe o durată de 3-5 zile, cu scăderea ulterioară treptată a dozelor (în funcție de

situația clinică a pacientului)

- la copii, în situații de urgență majoră (sindrom de detresă respiratorie, laringotraheită stenoizantă, edem cerebral), doza de sol. Dexamethasonum se va majora la 0,6 mg/kg/24 ore, 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), de obicei cu 8 mg/ fiecare 1-3 zile, 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 ineficiență 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 glucocorticoizilor 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.
- Algoritmul de conduită în urgențele pediatrie, Chișinău 2019; PCN-16 Gripa la copil, Chișinău 2017; Protocoale clinice standardizate în urgențe pediatrie, anul 2010.

Caseta 30. Profilaxia și tratamentul tromboembolismului venos la pacienții adulți spitalizați cu COVID-19

1. PROFILAXIA TROMBOEMBOLISMULUI VENOS

- Pacienții adulți cu **forme clinice medii - severe** trebuie să primească anticoagulate în doze profilactice (**Anexa 7, 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: greutății corporale extreme, 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 trombopprofilaxie. **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). **Anticoagulatele în COVID-19 fiind administrate pentru profilaxia TEV!!!**
- La pacienții spitalizați HMMM sau HNF este de preferat față de anticoagulatele 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 trombopprofilaxia multimodală cu metode mecanice (adică dispozitive de compresie pneumatică intermitentă).
- Nu exista 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 trombopprofilaxie:

- 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 Clearace-ul creatininei < 15 ml/min sau pentru pacienții dializați: Heparina nefracționată 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 nefracționate, 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).
- **La pacienții cu insuficiența renală acută sau afecțiuni cronice renale** cu Clearace-ul creatininei < 15 ml/min și la pacienții dializați se indică Heparina nefracționată 7500 UI de 3x/zi.

2. TRATAMENTUL TROMBOEMBOLISMULUI VENOS

- Pentru pacienții spitalizați cu COVID-19 care suferă o deteriorare rapidă a funcției pulmonare, cardiace sau neurologice sau a pierderii bruște și localizate a perfuziei periferice, ar trebui evaluată posibilitatea apariției bolii tromboembolice (AIII).
- Atunci când diagnosticul imagistic nu este posibil, pacienții cu COVID-19, care suferă un eveniment tromboembolic incidental sau care sunt suspecți de boală tromboembolică, trebuie tratați cu anticoagulate în doze terapeutice (AIII).
- Pentru tratamentul pacienților cu TEV confirmat trebuie utilizate protocoalele clinice în vigoare (PCN-148 „Tromboembolismul pulmonar” și PCN- 331 „Tromboza venoasă profundă la adult”), cu avantaje ale HMMM pe parcursul spitalizării și a ACOD după externare din spital.
- Pe parcursul spitalizării ar trebui luată în considerare schimbarea de la doza terapeutică de anticoagulate orale directe (ACOD) sau antagoniști ai vitaminei K (AVK) la doze terapeutice de HMMM, în special pentru pacienții aflați în stare critică sau cu medicație concomitentă relevantă pentru interacțiuni medicamentoase, sau funcția renală alterată sau numărul de trombocite în scădere.
- Regimurile anticoagulate nu trebuie să se schimbe numai pe baza nivelurilor de D-dimeri.
- Pacienții cu COVID-19 care necesită oxigenare membranară extracorporală sau terapie continuă de substituție renală, sau care au tromboză de catetere sau filtre extracorporale, trebuie tratați cu terapie

antitrombotică conform protocoalelor instituționale standard pentru cei fără COVID-19 (AIII).

- **Durata tratamentului anticoagulant trebuie să fie de cel puțin 3 luni după un eveniment trombotic confirmat (vezi PCN- 148 „Tromboembolismul pulmonar”).**

3. PROFILAXIA DE DURATĂ a TEV la pacienții spitalizați cu COVID-19:

- Fie HMMM, fie un ACOD (de exemplu, Rivaroxabanum) pot fi utilizate pentru tromboprofilaxie de durată prelungită (**Anexa 7, Tabelul 1**)
- Continuarea anticoagulării pentru profilaxia extinsă a TEV după externare din spital poate fi luată în considerare la pacienții cu risc scăzut de sângerare și cu risc crescut de TEV, conform protocoalelor pentru pacienții fără COVID-19 (vezi detalii despre definirea pacienților cu risc crescut: Scor de risc IMPROVE VTE ≥ 4 sau Scorul de risc IMPROVE VTE modificat ≥ 2 și nivelul D dimerului $>$ de 2 ori față de limita superioară a normei.) (BI) (**Anexa 8**).
- Durata tromboprofilaxiei post-externare poate fi de cel puțin 14 zile și până la 30 de zile.
- Orice decizie de utilizare a profilaxiei TEV post-externare pentru pacienții cu COVID-19 ar trebui să includă luarea în considerare a factorilor de risc individuali ai pacientului pentru TEV, inclusiv mobilitate redusă, riscuri de sângerare și fezabilitate. Participarea la studiile clinice este încurajată.

Exemplu de tromboprofilaxie extinsă: la pacienții spitalizați cu infecție COVID-19, în special la cei cu un scor de risc IMPROVE > 4 și Ddimeri $> 2x$ limita superioară a normei, la cei $>$ de 60 ani fără factori de risc de sângerare sau cei recent externați din serviciile ATI, se ia în considerare continuarea tromboprofilaxiei până la 30 zile de la externare, cu HMMM în doză profilactică (ex. Enoxaparini natrium 40 mg s.c./24 ore) sau ACOD (ex. Rivaroxabanum 10 mg/zi).

NOTĂ: A se lua în considerație contraindicațiile pentru administrarea anticoagulantelor conform Anexei 10!!!

Nivelul recomandărilor:	A = puternic;	Nivelul dovezilor:	I = unul sau mai multe studii randomizate fără limitări majore;
	B = Moderat;		IIa = Alte studii randomizate/analize de subgrup ale studiilor randomizate;
	C = Opțional		IIb = Studii non-randomizate sau studii de cohortă observaționale; III = Avizul expertului

Caseta 32. 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 mult 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, fluorochinolonele, 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!!!

Caseta 33. Terapia complementară

- Folosirea tehnicilor de kineziterapie prin aplicarea drenajului postural și altor exerciții de gimnastică respiratorie.

C.2.10. Externarea din spital și excluderea din tratament la domiciliu a pacienților cu COVID-19

Caseta 34. Criterii de externare în contextul evoluției situației epidemiologice

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 și pacienții pediatrici cu infecția COVID-19, cu afectare pulmonară, **pot fi externați la ameliorare clinică, fără efectuarea testului de control, la întrunirea următoarelor condiții:**

✓ după cel puțin 10 zile de la debutul simptomelor clinice

CU

✓ valori normale ale temperaturii pentru o perioadă de cel puțin 24 ore (*fără administrarea de antipiretice*)

ȘI

✓ posibilitatea de a menține SaO₂ la nivel satisfăcător timp de cel puțin 24 ore consecutive fără oxigenoterapie

ȘI

✓ imagistică pulmonară cu îmbunătățire.

- Pacienții pediatrici cu infecția COVID-19, fără afectare pulmonară **pot fi externați la ameliorare clinică, fără efectuarea testului de control, la decizia Consiliului medical consultativ la întrunirea următoarelor condiții:**

✓ după cel puțin 7 zile de la debutul simptomelor clinice

ȘI

✓ **cu asigurarea transportării sigure către domiciliu (*transport propriu, mers pe jos, după caz – transport sanitar*) cu prezența condițiilor adecvate de îngrijire/supraveghere în familie:**

- pacientul dispune de condiții corespunzătoare pentru îngrijiri la domiciliu **ȘI**
- medicul de familie a fost informat și a confirmat capacitatea de realizare a monitorizării cazului de COVID-19 în condiții de domiciliu.

- 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.**

NOTĂ: 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 în alte instituții medico-sanitare de profil non-COVID pentru recuperare 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.

Caseta 35. Criterii de excludere din tratament la domiciliu și revenire în câmpul de muncă sau instituții de învățământ

Deciziile privind încetarea izolării trebuie să echilibreze, pe de o parte, riscurile pe care o persoană ar putea transmite infecția altora și impactul de transmitere a infecției, iar pe de altă parte, impactul izolării asupra individului, serviciilor esențiale și societății în sens mai larg.

În conformitate cu criteriile și ordinele în vigoare și reieșind din evidențele studiilor internaționale (OMS, ECDC, CDC), pacienții cu COVID-19 vor reveni în câmpul de muncă/instituții de învățământ, **fără efectuarea testului de control**, la întrunirea următoarelor condiții:

- Pacienții **asimptomatici** de COVID-19 (copiii și adulții, inclusiv gravidele) vor fi excluși din izolare peste 5 zile de la testul pozitiv la prezența virusului SARS-CoV-2.
- Pacienții **simptomatici cu forme ușoare** de COVID-19 (copiii și adulții, inclusiv gravidele) vor fi excluși din izolare peste 5 zile de la debutul semnelor clinice, dar nu mai devreme de 24 de ore de la ultimul simptom și la decizia medicului de familie în funcție de recuperarea clinică.
- Pacienții **simptomatici cu forme moderate** de COVID-19 (copiii și adulții, inclusiv gravidele) vor fi excluși din izolare peste 10 zile de la rezultatul pozitiv al testului la SARS CoV-2, dar nu mai devreme de 24 de ore de la ultimul simptom și la decizia medicului de familie în funcție de recuperarea clinică.
- Pacienți (copii, adulții, inclusiv gravidele) **cu forme moderate sau forme severe** vor fi excluși din izolare după externare din spital, la decizia medicului de familie în funcție de recuperarea clinică.
- La pacienții cu forma severă de boală, virusul poate persista până la 20 de zile. Conform recomandărilor ECDC, acești pacienți trebuie să continue izolarea până la 20 zile de la debutul semnelor clinice.
- Datele internaționale (OMS, ECDC) menționează faptul că contagiozitatea persoanelor cu forme simptomatice de boală scade odată cu dispariția semnelor clinice. Contagiozitatea poate fi mai îndelungată la pacienții cu forme severe. Datele din literatură menționează o durată de până la 20 zile.

C.2.11. Managementul pacienților cu COVID-19 suspecți sau confirmați și sindromul coronarian acut

Caseta 36. Managementul pacienților cu COVID-19 suspecți sau confirmați și sindromul coronarian acut

- Luând în considerare dezvoltarea complicațiilor cardiovasculare la pacienții cu COVID-19, deși intervenția coronariană percutantă 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, 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, 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 PCI

D.3. Prestatorii serviciilor de asistență medicală spitalicească: <i>secții de boli infecțioase; secții de reanimare și terapie intensivă; spitale de boli infecțioase, secții de obstetrică și ginecologie și alte secții curative.</i>	Personal: • medici pneumoftiziologi • medici reanimatologi, anesteziologi • medici de laborator • medici imagiști/radiologi • medici interniști • medici chirurgi • asistente medicale de triaj • asistente medicale • acces la consultații calificate (neurolog, oftalmolog, medic ORL, chirurg)
	Aparataj, utilaj: • mască chirurgicală/respirator • costum de protecție • halat chirurgical de unică folosință • mănuși • ochelari de protecție • bonete, bahile • butelie de oxigen sau centrală de oxigen • aparat pentru respirație asistată • aparat pentru determinarea echilibrului acido-bazic • aparat automat hematologic • aparat automat pentru investigații biochimice • aparat automat pentru analiza urinei • cateter nazal/mască de oxygen • mască laringiană • aspirator electric • cardiomonitor • lineomat • catetere i.v periferice • sisteme Butterfly • perfuzoare • catetere • seringi • catetere urinare • sondă gastrică • bronhoscop • laringoscop • electrocardiograf 45 • aparat de USG (posibil portabil) • aparat roentgen • dezinfectant pe bază de alcool pentru mâini • dezinfectant pentru suprafețe • dozatoare pentru dezinfectante • săpun lichid • șervete de hârtie

Medicamente:

- Antipiretice
- Remdesivirum*
- Favipiravirum*
- Molnupiravirum*
- Nilmatrevir+Ritonavirum*
- Tocilizumabum
- Casirivimab + Imdeviab
- Antibiotice (macrolide, cefalosporine de generația II-III, fluorchinolone, beta-lactame+ inhibitori de beta-lactamaze, carbapeneme, oxazolidinone, glicopeptide)
- Glucocorticoizi
- Diuretice
- Soluții perfuzabile
- Sol. Albumin 10%, 15%, Plasma proaspăt congelată,
- Inotrope
- Vasodilatatoare periferice
- Bronhodilatatoare
- Mucolitice
- Anticoagulante directe parenterale (HNF, HMMM) și enterale (antagoniști direcți ai FXa)
- Anticoagulante directe orale
- Antiagregante plachetare
- H2-antihistaminice sau și H1-antihistaminice
- Alfa-beta-adrenomimetice

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
AMP/UPU/DMU/Secție internare			
Triaj	Asistent medical	La pacient s/p/c COVID-19 adresat de sine stătător se efectuează termometria cu termometru infraroșu, se colectează datele epidemiologice țintă	• Mențineți distanța cel puțin 1 m. • Mască
		La pacientul s/p/c COVID-19, în transportul AMUP - se efectuează termometria cu termometru infraroșu, pulsoximetria	• Mască • Costum de protecție/combinezon • Mănuși • Ochelari de protecție/viziore
Zonă de așteptare	Pacienți COVID-19 cu semne respiratorii	Orice	Pentru pacient: • Mască -pacient • Izolați pacienții COVID-19 într-un box separat. • Dacă acest lucru nu este posibil - asigurați distanța cel puțin 1 m față de alți pacienți în zona UPU destinată pacienților COVID-19
	Pacienți COVID-19 fără semne respiratorii	Orice	Pentru pacient: • Mască-pacient
Boxă consultativa	Lucrători medicali (medic, asistent medical)	Examenul obiectiv inclusiv al orofaringelui pacientului s/p/c COVID-19 <u>cu semne respiratorii</u>	• Respirator • Costum de protecție • Mănuși • Ochelari de protecție
		Examenul obiectiv al pacientului s/p/c COVID-19 <u>fără semne respiratorii</u>	• Respirator • Costum de protecție • Mănuși • Ochelari de protecție
	Pacienți COVID-19 cu /fără semne respiratorii	Orice	Pentru pacient: • Mască
	Infirmiere	Dezinfecția boxei după consultarea pacienților s/p/c COVID-19	• Mască • Costum de protecție • Mănuși • Ochelari de protecție • Încălțăminte de lucru parte componentă a costumului de

			protecție
Alte zone de tranzit (coridor)	Tot personalul	Orice activitate care nu implică contactul cu pacienții COVID-19.	• Mască • Mănuși
SECȚIA CURATIVĂ			
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
		Poartă discuții scurte cu pacientul și/sau îngrijitorul acestuia prin paravanul de sticlă	• Mască • Mănuși • Halat personal de protecție
	Asistent medical	Întră în contact direct cu pacientul COVID-19: Prelevare de probe biologice, manipulații etc.	• Respirator • Costum de protecție • Mănuși • Ochelari de protecție • Încălțăminte de lucru parte componentă a costumului de protecție
		Nu intră în contact direct cu pacientul COVID-19: Termometrie cu termometru infraroșu, distribuie hrana, etc.	• Mască • Mănuși • Halat personal de protecție
		Poartă discuții scurte cu pacientul și/sau îngrijitorul acestuia prin paravanul de sticlă	• Mască • Mănuși • Halat personal de protecție
CABINET RADIOLOGIC			
	Asistent medical	1. Conduce pacientul s/p/c 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	2. Face radiografia cutiei toracice pacientului s/p/c COVID-19 3. Pornește sistemul de ventilare după dezinfecția finală a cabinetului - 4. Supune cabinetul dezinfecției cu raze ultraviolete conform regulilor generale	• Respirator • Costum de protecție • Mănuși • Ochelari de protecție
	Infirmiera	1. 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 parte componentă a costumului de protecție
USG			
	Asistent medical	Conduce pacientul s/p/c COVID-19 spre cabinetul USG și înapoi	• Respirator • Costum de protecție • Mănuși • Ochelari de protecție
	Medic USG	Face USG pacientului s/p/c COVID-19	• Respirator • Costum de protecție • Mănuși • Ochelari de protecție
	Asistenta medical USG	• Înregistrează USG pacientului • Supune cabinetul dezinfecției cu raze ultraviolete conform regulilor generale	• Respirator • Costum de protecție • Mănuși • Ochelari de protecție
	Infirmiera	Face dezinfecție finală după efectuarea USG la pacienții s/p/c COVID-19	• Mască/respirator • Costum de protecție • Mănuși • Ochelari de protecție • Încălțăminte de lucru parte componentă a costumului de protecție

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

A. La etapa asistenței medicale urgente prespitalicești

- Înaintea începerii activității în cadrul AMUP personalul trebuie să fie instruit cu referire la respectarea normelor de protecție personală, regulile de îmbrăcare și dezbrăcare a echipamentului de protecție personală.
- Zilnic se va monitoriza și înregistra în registru starea de sănătate a întregului personal de serviciu care intră în tură, inclusiv temperatura corporală și simptomele respiratorii; se vor rezolva toate potențialele probleme psihologice sau fiziologice.
- Dacă persoana prezintă simptome relevante precum febră, aceasta va fi izolată imediat și testată la infecția COVID 19.
- Personalul se va echipa cu EPP în zona curată (substație, punct, salonul ambulanței) înainte de deservirea pacientului suspect la COVID-19, prealabil vor fi scoase toate obiectele personale (bijuterii, ceas, telefon mobil, pix, etc.), după caz se va strânge părul.
- Dezbrăcarea EPP se va efectua afară lângă ambulanță, după dezinfectarea salonului ambulanței, cu colectarea lor într-un recipient pentru deșeuri infecțioase conform procedurilor operaționale standard, gestionate în mod sigur și predate instituției unde a fost transportat pacientul cu COVID-19, sau după caz, transmise la Substație.
- Nu se va reutiliza EPP de unică folosință.
- 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.
- Este interzis de a purta haine personale sub echipament de protecție personală. În acest caz este recomandată vestimentația cu destinație specială.
- Echipamentul medical re-utilizabil (vestimentația cu destinație specială) va fi spălat în instituția medicală și nu la domiciliu.
- Dacă un pacient cu semne/simptome sugestive pentru COVID-19, necesită să fie transportat la o instituție medicală pentru examinare medicală și gestionare ulterioară, în timpul transportării trebuie întreprinse următoarele acțiuni:
 - Lucrătorii medicali vor informa medicul superior de gardă sau dispecerul medical despre necesitatea de transportare a pacientului cu semne/simptome sugestive de COVID-19 la instituția medicală desemnată;
 - Pacientul va fi izolat/separat de alte persoane cât mai curând posibil, i se va oferi o mască (dacă este tolerată), sau se va solicita să respecte igiena tusei (să acopere nasul și gura cu o batistă când tușește/strănută sau în pliul cotului (îndoitura cotului) dacă nu există o batistă disponibilă și să-și dezinfecteze mâinile cu soluție pe bază de alcool;
 - Se va închide ușa / fereastra între compartimentele ambulanței (salonul șoferului și salonul ambulanței) înainte de a aduce pacientul în transport și în timpul transportării;
 - Salonul șoferului ambulanței va fi izolat de compartimentul pacientului și ușile de trecere și/sau ferestrele vor fi ținute închise; când este posibil, se va utiliza ventilarea separată pentru fiecare zonă;
 - Pacientul va fi transportat cu ambulanța, fiind însoțit doar de membrii echipei AMU, fără însoțitori (membrii familiei sau alte contacte), cu excepția copiilor minori;
 - Personalul medical al echipei AMU, îmbrăcat în echipament de protecție personală, se va afla în salonul ambulanței, însoțind și monitorizând pacientul; este interzisă aflarea personalului medical în salonul șoferului în timpul transportării pacientului cu semne/simptome sugestive de COVID-19;

- Șoferul implicat doar la șofat și care dispune de salon separat de cel al pacientului nu necesită EPP și trebuie să respecte distanța socială, cel puțin 1 metru și să poarte masca de protecție;
- La instituția medicală, unde este adus pacientul cu semne/simptome sugestive de COVID-19, personalul medical va respecta procedurile de transmitere a pacientului (de exemplu, pacientul va fi condus direct în sala de examinare a UPU/DMU sau secția de internare);
- După transmiterea pacientului în unitatea medicală infirmierul/șoferul (echipat cu mănuși, mască și/sau echipament protecție personală) va efectua dezinfecția suprafețelor, echipamentului și salonului ambulanței; în cazul când șoferul a fost în contact cu pacientul, se va efectua și dezinfecția salonului șoferului ambulanței.

Proceduri de dezinfecție a ambulanței după transportarea pacienților suspecți cu semne respiratorii, care întrunesc criteriile pentru caz suspect/probabil/confirmit cu infecție COVID-19.

- După transportarea pacientului, se vor deschide toate ușile ambulanței, pentru a permite fluxului de aer suficient să îndepărteze particulele potențial infecțioase.
- Timpul de transmitere a pacientului la UPU/DMU sau secția de internare și completarea documentației ar trebui să ofere suficientă aerisire.
- Asigurați-vă că procedurile de curățare și dezinfectare sunt respectate în mod constant și corect. Ușile trebuie să rămână deschise la curățarea și dezinfectarea ambulanței.
- Salonul ambulanței va fi curățat și dezinfectat în conformitate cu procedurile de operare standard. Toate suprafețele care au putut intra în contact cu pacientul sau materialele contaminate în timpul îngrijirii pacientului (de exemplu, targă, atele, panouri de control, podele, pereți, suprafețe de lucru) vor fi curățate și dezinfectate complet, folosind dezinfectant.
- Echipamentele reutilizabile pentru îngrijirea pacienților (stetoscop, termometru, ochelari, viziere, etc.) vor fi curățate și dezinfectate după fiecare pacient cu semne/simptome sugestive de COVID-19 și înainte de utilizare la un alt pacient.
- Timpul de expunere după prelucrarea ambulanței, în mod obligatoriu se va menține cel indicat în instrucțiunea sau pe ambalajul dezinfectantului.
- În cazul deservirii pacienților cu infecție COVID-19, care sunt lăsați la domiciliu, personalul echipei AMU se va dezbrăca de EPP afară lângă ambulanță, fără contaminarea salonului ambulanței, cu colectarea EPP într-un recipient pentru deșeuri infecțioase conform procedurilor operaționale standard, gestionate în mod sigur și transmise la Substație.

B. 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 dezinfecția 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 (repetăți 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 nosocomiale și a Hotărârii de Guvern 696 din 11.07.2018 Regulamentului sanitar privind gestionarea deșeurilor rezultate din activitatea medicală.

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, depresia, anxietatea și fobia, iritabilitatea și privarea 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 medicale.
- 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, care 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

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)	
Bemiparinum 3500 U, SC OD	
Dalteparinum 5000 U, SC OD	
Enoxaparinum natrium 30 mg (3000 U), SC OD (pentru CrCl 15-30 mL/min)	
Enoxaparinum natrium 30 mg (3000 U), SC BID (pentru IMC ≥ 40 kg/m ²)	
Enoxaparinum natrium 40 mg (4000 U), SC OD	
Enoxaparinum natrium 40 mg (4000 U), SC BID (pentru IMC ≥ 40 kg/m ²)	
Nadroparinum calcium 2850 U, SC q24h (post-op chirurgie generală)	
Nadroparinum calcium 5700 U, SC q24h (pacienți cu risc medical înalt >70 kg)	
Nadroparinum calcium 3800 U, SC q24h (pacienți cu risc medical înalt ≤ 70 kg or post-op protezare de șold)	
Tinzaparinum 3500 U, SC OD	
Tinzaparinum 4500 U, SC OD	
Tinzaparinum 75 U/kg, SC OD	
Antagoniștii direcți ai Fxa	
Rivaroxabanum 10 mg, PO OD	
Apixabanum* 2.5 mg, PO BID (cu intenția de profilaxia TEV)	
Betrixabanum 80 mg, PO OD	
Betrixabanum 160 mg, PO OD	
Pentazaharide inhibitori preponderent Fxa	
Fondaparinuxum sodium 2.5 mg, SC OD	
REGIM INTERMEDIAR	
HNF	
Heparină nefracționată 7500 U, SC TID	
HMMM	
Enoxaparinum natrium 0.5 mg/kg (50 U/kg), SC BID (dacă CrCl >30 mL/min)	
Enoxaparinum natrium 0.5 mg/kg (50 U/kg), SC OD (dacă CrCl <30 mL/min)	
Enoxaparinum natrium 30 mg (3000 U), SC BID (pentru IMC <40 kg/m ²)	
Enoxaparinum natrium 40 mg (4000 U), SC BID (pentru CrCl >30 mL/min și IMC <40 kg/m ²)	
Enoxaparinum natrium 60 mg (6000 U), SC BID (pentru CrCl >30 mL/min și IMC >40 kg/m ²)	
Dalteparinum 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
Bemiparinum 5000 U, SC OD (dacă masa corporală ≤50 kg și CrCl >30 mL/min)
Bemiparinum 7500 U, SC OD (dacă masa corporală 50-70 kg și CrCl >30 mL/min)
Bemiparinum 10000 U, SC OD (dacă masa corporală 70-100 kg și CrCl >30 mL/min)
Bemiparinum 115 U/kg, SC OD (dacă masa corporală >100 kg și CrCl >30 mL/min)
Dalteparinum 100 U/kg, SC BID
Dalteparinum 150 U/kg, SC OD
Dalteparinum 200 U/kg, SC OD
Enoxaparin natrium 0.8 mg/kg, SC BID (pentru IMC >40 și CrCl >30 mL/min)
Enoxaparin natrium 1 mg/kg (100 U/kg), SC BID (pentru CrCl >30 mL/min)
Enoxaparin natrium 1.5 mg/kg (150 U/kg), SC OD (pentru CrCl >30 mL/min)
Enoxaparin natrium 1 mg/kg (100 U/kg), SC OD (pentru CrCl <30 mL/min)
Tinzaparinum 175 U/kg, SC OD
Nadroparinum 86 U/kg, SC q12h (pentru SCA)
Nadroparinum 171 U/kg, q24h (pentru tratamentul TVP)
Antagoniștii trombinei
Argatrobanum*, IV cu tinta intervalului terapeutic aPTT conform ghidurilor instituționale
Dabigatranum 75 mg, PO BID (dacă CrCl 15-30 mL/min)
Dabigatranum 110 mg, PO BID (AF: vârsta ≥80 y, sau >75 y și 1 sau mai mulți factori de risc pentru sângerare)
Dabigatranum 150 mg, PO BID (dacă CrCl >30 mL/min)
Bivalirudinum, IV pentru tinta intervalului terapeutic aPTT conform protocoalelor instituționale
Antagoniștii direcți ai Fxa
Apixabanum* 10 mg, PO BID
Rivaroxabanum 15 mg, PO BID
Rivaroxabanum 15 mg, PO OD (pentru CrCl 15-50 mL/min la pacienți cu FA)
Rivaroxabanum 20 mg, PO OD
Pentazaharide inhibitori preponderent Fxa
Fondaparinuxum sodium 5 mg, SC OD (dacă masa corporală <50 și CrCl >50 mL/min)
Fondaparinuxum sodium 5 mg, SC OD (dacă masa corporală 50-100 kg și CrCl 30-50 mL/min)
Fondaparinuxum sodium 7.5 mg, SC OD (dacă masa corporală 50-100 kg și CrCl >50 mL/min)
Fondaparinuxum sodium 7.5 mg, SC OD (dacă masa corporală >100 kg și CrCl 30-50 mL/min)
Fondaparinuxum sodium 10 mg, SC OD (dacă masa corporală >100 kg și CrCl >30 mL/min)
Anticoagulantele indirecte (antagoniștii vitaminei K)
Warfarinum, PO (ținta INR 2.0-3.0 sau mai sus)
Acenocoumarolum, PO (ținta INR 2.0-3.0 sau mai sus)
Fluindionum*, PO (ținta INR 2.0-3.0 sau mai sus)
Phenprocoumonum*, 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, postoperator; q12h, fiecare 12 h; q24h, fiecare 24 h; SC, subcutan; TID, 3 ori pe zi.

Scoruri de determinarea a riscului tromboembolic și hemoragic

Tabelul 1. Scorul ISTH DIC

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

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 : ulcerarea 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 Rivaroxabanum la pacienții cu clearance-ul creatininei < 15 - 29 ml/min. Nu se recomandă utilizarea Rivaroxabanum la pacienții cu clearance al creatininei < 15 ml/min. Rivaroxabanum 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 Rivaroxabanum la pacienții la care se administrează tratament sistemic concomitent cu antimicotice azolice (cum sunt Ketoconazolum, Itraconazolum, Voriconazolum și Posaconazolum) sau inhibitori ai proteazelor HIV (de exemplu Ritonavirum). Aceste substanțe active sunt inhibitori puternici atât ai CYP3A4 cât și ai glicoproteinei P (gp-P) și în consecință pot crește concentrațiile plasmatice ale Rivaroxabanum 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), Acidum acetylsalicylicum, 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 Rivaroxabanum și AAS sau cu Rivaroxabanum și AAS plus Clopidogrelum/ Ticlopidinum 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 Ticlopidinum. 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 Clopidogrelum sau Ticlopidinum.
 - pacienții cu BAC cu insuficiență cardiacă simptomatică severă. Datele din studiu indică faptul că
 - acești pacienți pot beneficia mai puțin de tratamentul cu Rivaroxabanum.
- Pacienți cu proteze valvulare: Rivaroxabanum 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: Anticoagulatele orale cu acțiune directă (DOACs) inclusiv Rivaroxabanum 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 Nadroparinum, Tinzaparinum sau Dalteparinum.
- 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!!!

- Enoxaparini natrium nu trebuie interschimbată cu alte „heparine cu greutate moleculară mică”, precum nadroparină, tinzaparină sau daltaparină. 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 hospitalization 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 Van Schalkwyk, 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](https://els-jbs-prod-cdn.literatumonline.com/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/ymob/Protection%20Ob%20Prov%20Pts-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, MDEunkyung 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-misc-management-and-outcome?>)
 59. <https://www.uwhealth.org/ckm/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 Gisaïd 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>
73. ECDC. Guidance on ending the isolation period for people with COVID. 2022.
74. WHO. COVID-19 weekly epidemiological update. World Heal Organ [Internet]. 2022;(58):1–23. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-weekly-epidemiological-update>
75. European Centre For Disease Prevention and Control. Guidance on ending the isolation period for people with COVID-19 , third update Target audience Scientific evidence on SARS-CoV-2 shedding Viral shedding and transmission with RT-PCR positivity. 2022;(January):1–16.
76. World Health Organization. Contact tracing and quarantine in the context of the Omicron SARS-CoV-2 variant. 2022;(February):1–9. Available from: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1411031/retrieve>
77. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html>
78. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Contact_tracing_and_quarantine-2022.1
79. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Surveillance_Case_Definition-2022.1