

Nr. 14590/20.03.2020

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

Direcția Generală de Asistență Medicală și Sănătate Publică



Se Aprobă,

p. MINISTRUL SĂNĂTĂȚII

HORAȚIU MOLDOVAN

SECRETAR DE STAT



REFERAT

Organizația Mondială a Sănătății a evaluat focarul de SARS-COV-2 la nivel mondial și ținând cont atât de nivelurile alarmante de răspândire și de severitate – având în vedere numărul deceselor – cât și de nivelurile alarmante de inacțiune în unele state, a apreciat în data de 11 martie 2020 că SARS-COV-2 poate fi caracterizat ca pandemie.

Ținând cont de caracterul înalt contagios al virusului, care a provocat deja decesul unui număr mare de persoane pe teritoriul Republicii Populare Chineze, dar și în alte state, precum și faptul că zilnic sunt raportate cazuri de infectare cu Coronavirus în state din Uniunea Europeană și luând în considerare recomandările Organizației Mondiale a Sănătății, dispuse în cadrul reuniunii din data de 22-23 ianuarie 2020, România trebuie să asigure gestionarea infecțiilor cu noul virus, inclusiv supravegherea activă, depistarea timpurie, izolarea și tratamentul cazurilor, urmărirea contactelor și prevenirea răspândirii continue a infecției.

În acest sens, pentru managementul clinic al pacienților infectați cu virusul SARS-Cov-2, Comisia de Boli Infecțioase a Ministerului Sănătății a elaborat protocol de tratament a infecției cu virusul SARS-Cov-2, utilizând evidențele medicale internaționale.

Ca urmare a fost elaborat proiectul de **Ordin pentru aprobarea protocolului de tratament a infecției cu virusul SARS-Cov-2**, pe care vă rugăm să-l aprobați.

DIRECTOR GENERAL

Dr. Amalia Șerban

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

ORDIN NR. 487/23.03.2020

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

Văzând Referatul de aprobare nr. al Direcției generale de asistență medicală și sănătate publică din cadrul Ministerului Sănătății cu nr. VSC 3987/23.03.2020

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

ținând cont de prevederile Decretului nr. 195/2020 privind instituirea stării de urgență pe teritoriul României,

în temeiul prevederilor art. 7 alin (4) din Hotărârea Guvernului nr. 144/2010 privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, cu modificările și completările ulterioare, ministrul sănătății emite următorul:

ORDIN

Art. 1 - Se aprobă Protocolul de tratament a infecției cu virusul SARS-Cov-2, prezentat în anexă.

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

Art. 3 – Anexa face parte integrantă din prezentul ordin.

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

p. MINISTRUL SĂNĂTĂȚII

HORAȚIU MOLDOVAN

SECRETAR de STAT



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

ORDIN NR. 487/23.03.2020

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

Văzând Referatul de aprobare nr. al Direcției generale de asistență medicală și sănătate publică din cadrul Ministerului Sănătății cu nr. VSC.39.87/23.03.2020

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

ținând cont de prevederile Decretului nr. 195/2020 privind instituirea stării de urgență pe teritoriul României,

în temeiul prevederilor art. 7 alin (4) din Hotărârea Guvernului nr. 144/2010 privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, cu modificările și completările ulterioare, ministrul sănătății emite următorul:

ORDIN

Art. 1 - Se aprobă Protocolul de tratament a infecției cu virusul SARS-Cov-2, prezentat în anexă.

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

Art. 3 – Anexa face parte integrantă din prezentul ordin.

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

p. MINISTRUL SĂNĂTĂȚII

HORAȚIU MOLDOVAN

SECRETAR de STAT



Protocol de tratament a infecției cu virusul SARS-Cov-2

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

Evidențe medicale internaționale

Wang și colegii săi (Wang et al., 2020) au evaluat in vitro cinci medicamente aprobate de FDA și două antivirale cu spectru larg împotriva SARS-CoV-2. Una dintre concluziile lor a fost că „cloroquina medicament anti-malaric, utilizat și în bolile reumatice, cu efecte imunologice, este extrem de eficientă în controlul infecției cu 2019-nCoV in vitro și că „datele de siguranță sugerează că ar trebui evaluată la pacienții umani care suferă de boala cu noul coronavirus”. Într-un studiu recent (Gao și colab., 2020), indică faptul că, „potrivit datelor actuale”, rezultate de la peste 100 de pacienți au demonstrat că fosfatul de cloroquina este superior placebo în inhibarea exacerbării pneumoniei, ameliorarea modificărilor imagistice pulmonare, promovând o reducere a multiplicării virusului și scurtarea evoluției bolii”. Xueting Yao împreună cu colegii au descoperit că hidroxiclороchina este mai puternică decât cloroquina inhibând SARS-CoV-2 in vitro. Hidroxiclороchina este un analog al clorochininei care are mai puține interacțiuni medicament-medicament. Mecanismul molecular de acțiune al clorochininei și hidroxiclороchinei nu a fost complet elucidat. Rezultatele studiilor anterioare au sugerat că cloroquina și hidroxiclороchina pot inhiba coronavirusul printr-o serie de etape. În primul rând, medicamentele pot modifica pH-ul de la suprafața membranei celulare și, astfel, inhiba fuziunea virusului cu membrana celulară. De asemenea, pot inhiba replicarea acidului nucleic, glicozilarea proteinelor virale, asamblarea virusului, transportul de noi particule de virus, eliberarea virusului și alte procese pentru obținerea efectelor antivirale.

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

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

Inhibitorii de neuraminidaza, oseltamivir, peramivir și zanamivir nu se justifică pentru tratamentul COVID 19 deoarece acest virus nu are neuraminidaza; se recomandă asocierea de oseltamivir la pacientul cu COVID 19 până la excluderea diagnosticului de gripă prin test

de amplificare genică sau atât cât este necesar pentru tratamentul unei infecții concomitente cu un virus gripal.

Tocilizumabul poate fi folosit la un subgrup de pacienți cu forme severe de COVID19 la care există o activare excesivă a inflamației. Identificarea acestor pacienți se poate face pe baza unor parametri cum ar fi creșterea nivelului feritinei, scăderea numărului de trombocite, creșterea VSH; acetia sunt grupați în cadrul unui scor H (Mehta P et al).

Utilitatea administrării de glucocorticoizi este discutabilă. Datele obținute la pacienți cu infecție cu SARS au fost analizate în cadrul mai multor studii: 25 studii nu au furnizat rezultate concludente iar în patru alte studii s-a constatat o agravare a evoluției bolii (Stockman et al). Administrarea de corticosteroizi se face la cazurile care au o altă indicație de utilizare a acestora cum ar fi criza de astm bronșic, insuficiența suprarenaliană; legat de cazurile de COVID 19 se iau în discuție cu aprecierea raportului risc/beneficiu: cazurile de șoc septic neresponsiv la amine vasopresoare și cazurile de detresă respiratorie acută cu evoluție către fibroză pulmonară, suficient de precoce, dar nu de la începutul tratamentului (11)

Tratamentul simptomatic poate fi util în majoritatea cazurilor; există o reticență privind utilizarea AINS în tratamentul COVID19 care a fost exprimată public pe scară largă în Franța începând din martie 2020, legată de inhibarea efectului benefic al inflamației în cazuri de COVID 19 cu severitate redusă-medie. Tratamentul antibiotic în prima perioadă de evoluție a bolii la pacientul care nu este internat în terapie intensivă este rezervat cazurilor cu suprainfecție bacteriană demonstrată prin tuse cu expectorație, procalcitonină crescută de la început sau în creștere, proteină C reactivă în creștere, leucocitoză cu neutrofilie, aspect radiologic de opacități pulmonare alveolare, d-Dimer >1 μg/ml (19) .. Riscul de suprainfecții bacteriene este semnificativ mai mic decât la pacienții cu gripa. Antibioticele recomandate în pneumonie sunt cele recomandate în pneumonia comunitară: Amoxicilină clavulanat + Doxiciclina- sau moxifloxacină (pentru gravide: ceftriaxonă + claritromicină); durata de administrare nu va depăși 5-7 zile. Fluorochinolona ar fi de evitat la pacienții cu tulburări cardiace de ritm sau de conducere.

Apariția pneumoniei asociată ventilației mecanice a fost rară la pacienții cu COVID 19, chiar dacă durata medie de ventilație a fost de aproximativ trei săptămâni; într-o analiză a 150 de cazuri îngrijite la Wuhan, suprainfecția bacteriană a fost consemnată la 1% dintre cei care au supraviețuit și la 16% dintre cei care au decedat. În cazul apariției unei pneumonii asociate ventilației mecanice se va utiliza o schemă de tratament adaptată circulației microbiene din respectivul serviciu de terapie intensivă (Ruan et al).

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

O scădere a satO₂<93% în aerul atmosferic la pacienți în repaus fără suferința respiratorie anterioară este criteriu de boală severă; de asemenea și valorile procalcitoninei de peste 0,5 ng/ml la adult (Lippi G et al).

Deși s-a discutat necesitatea înlocuirii inhibitorilor ACE și/sau a sartanilor din tratamentul pacientului diagnosticat cu COVID19 dacă îi primea anterior, grupul Societatea Europeană de Cardiologie – grupul pentru HTA a emis la 13 martie 2020 o recomandare de a fi menținute în schemele de tratament.

Scheme de tratament:

Forma de boala	Tratament recomandat	Doza/zi	Durata tratamentului	Reactii adverse
Asimptomatic	Nu			
Usoara /fara pneumonie stadiul precoce ambulator	Paracetamol	3x500mg/zi Copii 3x10mg/kg c/doza	In functie de evolutie	Hepatotoxicitate la depasirea dozei si a duratei de 7-10 zile
	Alte simptomatice	Doza standard		
Usoara /fara pneumonie stadiul precoce (primele 3 zile de la debutul clinic)	Lopinavir/Ritonavir* (Kaletra)	2x400/100 mg/zi (2x2tb/zi) Copii 2x300/75m g/m2/zi	7-10 zile	diaree (40.9%), grea (40.9%), stomatita (18.2%), febra (13.6%), anemia (45.0%), leucopenia (40.0%)
Sau cei cu factori de risc	Sau Hidroxiclorochină*	2x400mg/zi in prima zi(2x2tb/zi) apoi 2x200mg/zi (2x1tb/zi) Copii 5mg/kgc/zi in 2 prize	5-7zile	hiperbilirubinemi a
Usoara /fara pneumonie stadiul precoce (peste 3 zile de la debutul clinic)	Paracetamol	3x500mg/zi Copii 3x10mg/kg c/doza	In functie de evolutie	Hepatotoxicitate la depasirea dozei si a duratei de 7-10 zile
	Simptomatice	Doza standard		
Medie Pacient cu pneumonie fără semne de severitate. Copilul	Hidroxiclorochină*	2x400mg/zi in prima zi(2x2tb/zi) apoi	5 zile	Tulburari de ritm/conducere *vezi interactiuni medicamentoase

cu pneumonie non-severă are tuse sau dificultăți de respirație + tahipnee	+ Lopinavir/Ritonavir** (se asociază dacă diagnosticul este stabilit în faza precoce)	2x200mg/zi (2x1tb/zi) <i>Copii</i> 5mg/kgc/zi în 2 prize 2x 400/100mg /zi <i>Copii</i> 2x300/75mg/m2/zi	10-14 zile	Liverpool, și anexa la protocol Se administrează cu mâncare sau cu o cană de lapte
Severă/critică - detresă respiratorie acută, - confuzie/comă - sepsis - MSOF	Hidroxiclorochină* + Remdesivir*** (Lopinavir/ritonavir dacă nu este disponibil) ± Tocilizumab (la pacienții cu sindrom inflamator excesiv**** și disfuncție/disfuncții de organ)	2x400mg/zi în prima zi apoi 2x200mg/zi <i>Copii</i> 5mg/kgc/zi în 2 prize 200mg/zi în ziua 1 apoi 100mg/zi <i>Copii</i> sub 40 kg 5mg/kgc/zi în ziua 1 apoi 2.5mg/kgc/zi 8 mg/kgc, maxim 800 mg pe vântă la adult (12 mg/kg la copii sub 30 kg)	5-20 de zile 10 zile 1-4 doze la intervale de minim 8 ore între ele	Neola(072486436)- acces program compasional dacă pacientul este ventilat mecanic

*De efectuat EKG zilnic pentru evaluare QT; CONTRAINDICATII: SD. QT >500msec, MIASTENIA GRAVIS, PORFIRIE, PATOLOGIE RETINIANA, EPILEPSIE; ANALIZA BENEFICIU-RISC IN CAZUL GRAVIDELOR
 **se înlocuiește lopinavir/ritonavir cu darunavir/cobicistat în asocierile cu hidroxiclorochină la pacienții cu probleme cardiace la risc de aritmii prin alungire de QT
 *** lopinavir/ritonavir până la obținerea remdesivir (sau dacă nu se poate obține remdesivir)
 **** limfohistiocitoza hemofagocitară

Grupe de risc: > 65 ani, si/sau disfuncții de organ (pulm, cardiace, hepatice), DZ, coronaropatie, BPOC, HTA

Durata de tratament este una orientativă, ea se poate prelungi sau scurta în raport cu evoluția pacientului însă fără a se reduce sub cinci zile, cu condiția să nu apară efecte adverse severe.

Monitorizarea pacientului se face clinic și biologic – biochimie zilnic la pacientul internat; repetarea imagisticii și a testelor biologice se face obligatoriu de urgență în caz de agravare clinică.

Criterii de externare (ECDC, 10 martie 2020):

- Clinic: afebril, după ameliorarea celorlalte simptome (diminuarea marcată – CDC; ameliorarea manifestărilor respiratorii și modificărilor radiologice – China)
- Virusologic: două teste PCR SARS CoV2 consecutive negative, pe probe recoltate la minim 24 de ore între ele din nazofaringe și/sau orofaringe; aceste probe se recoltează la cel puțin șapte zile de la primul test pozitiv și după minim trei zile de afebrilitate

Cazurile ușoare se pot externa rapid sau chiar îngriji la domiciliu, cu următoarele recomandări (ECDC, 10 martie 2020): minim 14 zile de izolare cu monitorizarea stării de sănătate (direct sau telefonic) și cu precauții luate: cameră individuală, purtarea măștii, mănâncă singur, igiena mâinilor, nu iese din casă, pentru a proteja membrii familiei și comunitatea. Testarea prezenței ARN viral în materiile fecale nu este justificată pe baza datelor existente.