

INFORMARE
ACTE NORMATIVE ADOPTATE ÎN APLICAREA
DECRETULUI PENTRU INSTITUIREA STĂRII DE ALERTĂ

11 august 2020

ORDINUL ministrului sănătății nr. 1417 din 7 august 2020 pentru modificarea Ordinului ministrului sănătății nr. 489/2020 privind aprobarea modului de administrare, finanțare și implementare a acțiunilor prioritare pentru monitorizarea, tratamentul și îngrijirea pacienților critici, cu infecții emergente și reemergente (AP-IE/RE), publicat în Monitorul Oficial 719/11.08.2020

La articolul 24 din Ordinul ministrului sănătății nr. 489/2020, **punctul 38 se modifică** după cum urmează:

"38. Spitalul Județean de Urgență Ploiești - Secția de boli infecțioase Ploiești."

→ ORDINUL ministrului sănătății nr. 1418 din 7 august 2020 privind modificarea anexei la Ordinul ministrului sănătății nr. 487/2020 pentru aprobarea protocolului de tratament al infecției cu virusul SARS-Cov-2, publicat în Monitorul Oficial 719/11.08.2020

- Anexa la Ordinul ministrului sănătății nr. 487/2020 **se modifică și se înlocuiește** cu anexa care face parte integrantă din prezentul ordin.

ANEXĂ: PROTOCOL de tratament al infecției cu virusul SARS-CoV-2

(- Anexa la Ordinul nr. 487/2020)

(1)

Având în vedere creșterea numărului de cazuri de COVID-19 pe teritoriul României, inclusiv a formelor severe de îmbolnăvire, și acumularea de noi date clinice, Comisia de boli infecțioase a Ministerului Sănătății propune un protocol de tratament revizuit; prima variantă a avut la bază un draft al colegilor infecționiști din Cluj. Acest protocol abordează cazul general al pacienților cu COVID-19, fără a aborda în detaliu situații particulare. Pentru realizarea acestui protocol am analizat prevederile documentelor emise de OMS și ECDC, ale ghidurilor terapeutice elaborate în China, Italia, Belgia, SUA (1-6) și alte materiale publicate de la realizarea versiunii anterioare.

Prin recomandările privind îngrijirea pacienților cu infecție cu SARS-CoV-2, prezentul protocol reprezintă un sprijin pentru deciziile comisiilor de politică ale medicamentului din cadrul unităților sanitare privind utilizarea "off-label" a unor medicamente potențial active.

Prezentul protocol terapeutic include principii grupate în următoarele capitole:

1. Medicație antivirală
2. Medicație imunomodulatoare, inclusiv plasma de convalescent
3. Medicație anticoagulantă
4. Antibiotice și alte medicații antiinfecțioase (cu excepția celor specifice COVID-19)
5. Suportul funcțiilor vitale
6. Alte măsuri terapeutice

1. Medicație antivirală

Evoluția infecției SARS-CoV-2 are o fază inițială dominată de replicarea virală, cu o durată variabilă; în acest interval de timp pacientul trece printr-o perioadă presimptomatică și poate deveni simptomatic. Medicația antivirală trebuie administrată cât mai precoce după stabilirea diagnosticului (de dorit de la începutul perioadei simptomatice), urmărindu-se:

- limitarea riscului de trecere a pacientului către faza dominată de excesul de inflamație, în care apar mai frecvent manifestări severe de boală;
- reducerea duratei de evoluție a bolii și a spitalizării pacientului, ceea ce crește siguranța pacientului și reduce consumul de resurse pentru fiecare pacient în parte.

Persoanele cu infecție asimptomatică cu SARS-CoV-2 nu primesc tratament deoarece nu s-a demonstrat că ar reduce durata excreției virusului.

Antiviralele potențial active împotriva SARS-CoV-2 sunt:

- (*Hidroxi*) *clorochina*

Hidroxiclorochina a demonstrat activitate *in vitro* împotriva SARS-CoV-2, precum și unele rezultate pozitive în tratamentul pacienților cu COVID-19. Yao X. și colaboratorii au descoperit că, în comparație cu clorochina, hidroxiclorochina inhibă SARS-CoV-2 de 7,6 ori mai eficient *in vitro* (7). Hidroxiclorochina este mai bine tolerată față de clorochină și are mai puține interacțiuni medicament-medicament; în plus, a fost utilizată pe scară largă și în tratamente de durată în reumatologie, la doze mai mari chiar decât cele folosite frecvent în tratamentul COVID-19 (600 mg/zi față de 400 mg/zi), fără a genera efecte adverse în proporții semnificative. (Hidroxi) clorochina modifică pH-ul de la suprafața membranei celulare și, astfel, inhibă fuziunea virusului cu membrana celulară. De asemenea, poate inhiba replicarea acidului nucleic, glicozilarea proteinelor virale, asamblarea virusului și eliberarea virusului din celula infectată. Gautret P. și colaboratorii au evaluat 42 de pacienți și se indică o debarasare de virus mai rapidă la pacienții cu COVID-19 care au primit hidroxiclorochină (8). Balanța beneficii/riscuri posibile (eficiența *in vitro*, posibila eficiență în clinică și riscul redus de efecte adverse) a plasat hidroxiclorochina drept o alternativă terapeutică antivirală, obținându-se inclusiv autorizația provizorie de utilizare în SUA (9). Ulterior au apărut date contradictorii privind eficiența clinică a hidroxiclorochinei:

- ineficiență și efecte adverse: un studiu randomizat asupra a 150 de pacienți a arătat lipsa scăderii semnificative a duratei până la negativare SARS-CoV-2 și creșterea efectelor adverse la pacienții tratați cu hidroxiclorochină (10), alte studii au arătat că nu reduce letalitatea și nici necesarul de terapie intensivă (11, 12);
- eficiență: un studiu efectuat asupra a 2.541 de pacienți în SUA arată o reducere a riscului de deces prin COVID-19 la pacienți cu formă severă de boală, cu 66% în cazul tratamentului cu hidroxiclorochină comparativ cu tratamentul standard: 13,5% versus 26,4% (13).

Un impact important privind percepția asupra eficienței hidroxiclorochinei au avut trei decizii:

- întreruperea înrolării de pacienți în cadrul studiului RECOVERY derulat în Marea Britanie, în grupul celor care primeau hidroxiclorochină, din cauza lipsei de eficiență în reducerea mortalității prin COVID-19 (4 iunie 2020);
- suspendarea la 15 iunie 2020 a autorizației provizorii acordate de FDA pentru utilizarea hidroxiclorochinei în tratamentul COVID-19;
- întreruperea înrolării de pacienți în cadrul studiului SOLIDARITY organizat de OMS, în grupul celor care primeau hidroxiclorochină, din cauza lipsei de eficiență în reducerea mortalității prin COVID-19 (17 iunie 2020).

În România, hidroxiclorochina a fost folosită pe scară largă în scop terapeutic și uneori pentru prevenirea apariției de forme severe de COVID-19; datele negative și efectele adverse înregistrate au limitat prescrierea sa. Totuși, având în vedere datele favorabile existente, acest medicament rămâne încă o alternativă, în absența unor medicamente mai eficiente.

Un aspect particular dezbătut este asocierea hidroxiclorochinei cu azitromicina. Datele inițiale au sugerat o potențare importantă a eficienței clinice; ulterior, au fost publicate rezultate care nu au regăsit un asemenea beneficiu. Administrarea concomitentă a două medicamente care pot alungi

QT pledează împotriva acestei asocieri; două studii au găsit o alungire semnificativă a QT la mai mult de 10% dintre pacienții tratați cu această asociere (14, 15).

Situația rezistenței bacteriene în România reprezintă un contraargument suplimentar la utilizarea azitromicinei. Societatea Americană de Boli Infecțioase recomandă utilizarea cu prudență a (hidroxi) clorochinei și evitarea asocierii dintre hidroxiclороchină și azitromicină (6).

- Inhibitorii de protează

Lopinavirul este un inhibitor de protează utilizat pentru a trata infecția HIV, asociat cu ritonavir pentru creșterea disponibilității sale. Lopinavirul are activitate *in vitro* împotriva coronavirusurilor, inclusiv împotriva SARS-CoV-2 (16). Datele clinice publicate până în prezent sunt discordante. Trei studii observaționale nu au decelat o reducere a duratei de excreție a virusului comparativ cu favipiravir sau cu placebo (17-19), în timp ce un alt studiu a evidențiat o eliminare mai rapidă a virusului în cazul administrării precoce, în faza inițială virală (20). Într-un studiu clinic randomizat efectuat asupra a 199 de pacienți cu forme medii și severe, Cao B. și colaboratorii au arătat că lopinavir/ritonavir a determinat o regresie mai rapidă a simptomelor și a redus rata de decese fără ca diferența să atingă pragul semnificației statistice; de menționat că inițierea tratamentului viral s-a făcut relativ tardiv în acest studiu (21). Într-un alt studiu simplu-orb (ELACOI Trial) cu 44 de pacienți cu forme ușoare-medii de boală, lopinavir/ritonavir a generat mai multe efecte adverse și nu a redus durata de excreție virală în comparație cu umifenovir sau cu placebo (22). Efectele adverse care au apărut la pacienții din studiul derulat de Cao B. și colaboratorii au determinat întreruperea administrării sale în 14% din cazuri (21).

Aceste rezultate au determinat un recul al utilizării lopinavir/ritonavir pentru tratamentul COVID-19. Totuși, având în vedere datele favorabile existente, acest medicament rămâne încă o alternativă, în absența unor medicamente mai eficiente. Un plus suplimentar este legat de forma de administrare lichidă - utilizabilă la pacientul intubat orotraheal și la nou-născut.

Darunavir/Cobicistat a fost utilizat ca alternativă la pacienții care nu tolerează lopinavir/ritonavir, dar experiența cu el este mult mai limitată (4,5); producătorul darunavir/cobicistat afirmă lipsa de eficiență *in vitro* a acestuia împotriva SARS-CoV-2 și nu recomandă folosirea la pacienți cu COVID-19 (23), așa încât utilizarea sa nu mai este justificată. Darunavir asociat cu ritonavir a fost utilizat tot ca alternativă la pacienții care nu tolerează lopinavir/ritonavir, dar experiența este limitată.

- Remdesivir

Remdesivirul este un antiviral potențial util pentru tratamentul COVID-19, care inhibă ARN polimeraza ARN dependentă, blocând prematur transcripția ARN (24). Are activitate *in vitro* împotriva coronavirusurilor, inclusiv împotriva SARS-CoV-2 (25, 26). Datele obținute în studii clinice în tratamentul COVID-19 au fost contradictorii; Wang Y. și colaboratorii au inclus 237 de pacienți într-un studiu comparativ remdesivir versus placebo, care a fost întrerupt prematur din cauza lipsei de eficiență și a unei rate sporite de efecte adverse: 12% față de 5% placebo (27). Beigel J. și colaboratorii, într-un studiu care include 1.063 de pacienți cu forme severe tratați cu remdesivir versus placebo, au evidențiat un beneficiu discret în termeni de mortalitate: 8% versus 11,9% ($p=0,06$) și de durată până la ameliorare: 11 zile față de 15 zile, $p = 0,01$ (28). Goldman J.D. și colaboratorii au arătat o eficiență similară pentru durata de tratament de 5 zile și, respectiv, de 10 zile (29).

În prezent este utilizat în studii clinice, poate fi obținut pentru utilizare compasională individuală pentru gravide sau pentru copii peste 12 ani cu forme severe de COVID-19 (30) și există un program de "acces precoce" în mai multe state ale Uniunii Europene, prin care autoritatea națională gestionează utilizarea unei cantități de remdesivir, pe baza unei înregistrări provizorii a produsului în Europa (31).

Indicația actuală se armonizează cu principiul general al utilizării antiviralelor, cât mai precoce după debutul simptomatologiei, fiind mai eficient la pacienți cu hipoxie care nu au necesitat încă ventilație mecanică sau oxigenare extracorporeală transmembranară (6); durata de administrare a devenit mai flexibilă, 5-10 zile (durata maximă pentru pacienți intubați), în funcție de evoluția clinică și de negativarea testelor PCR SARS-CoV-2. Dozele recomandate sunt de 200 mg în prima zi (100 mg

la 12 ore) și 100 mg în zilele următoare, în perfuzie endovenoasă, după diluare în ser fiziologic; durata administrării trebuie să fie de minimum 30 de minute (31).

- Alte antivirale potențial active

Umifenovirul are efect împotriva virusurilor gripale și este utilizat în această indicație în Rusia și în China; acțiunea antivirală se bazează pe blocarea pătrunderii virusului în celule (inhibitor de fuziune) și pe efectul imunomodulator. Un avantaj al său este reprezentat de efectele adverse reduse. În cadrul epidemiei de infecții cu SARS-CoV-2 din China, umifenovirul a fost utilizat în asociere cu alte virale; Deng L. și colaboratorii au constatat că la pacienții cu pneumonii necomplicate în cadrul COVID-19 asocierea umifenovirului cu lopinavir/ritonavir a permis debarasarea mai rapidă de virus la nivel nazofaringian și o mai rapidă regresie a modificărilor imagistice pulmonare față de pacienții care au primit monoterapie cu lopinavir/ritonavir (32). În prezent există două studii clinice în derulare în care este evaluat efectul umifenovirului, comparat cu lopinavir/ritonavir, respectiv cu tratamentul standard fără antivirale. Umifenovirul poate fi folosit și la copiii peste 12 ani în cazul infecției cu SARS-CoV-2.

Având în vedere rezultatele favorabile comunicate și rata redusă de efecte adverse legate de administrarea sa, umifenovirul reprezintă o soluție pentru utilizarea în locul unui alt antiviral mai dificil de tolerat (lopinavir/ritonavir, remdesivir sau hidroxiclochină).

Favipiravirul este un inhibitor al ARN-polimerazei care s-a utilizat pentru gripă și infecția cu virus Ebola. El a fost inițial produs în Japonia, dar din cauza efectelor teratogene în Japonia utilizarea sa este autorizată doar pentru situații speciale cum ar fi epidemii sau infecții emergente cu virusuri gripale. În cazul infecției cu SARS-CoV-2, favipiravirul a avut o eficacitate superioară în privința eradicării virale și a regresiei imaginilor pulmonare atât față de lopinavir/ritonavir, cât și față de umifenovir (33, 34). Dozele folosite au fost cele înregistrate pentru gripă: 1.600 mg la 12 ore în prima zi, apoi 600 mg la 12 ore timp de 7-14 zile. Nu este indicat la copii și a fost folosit în China la pacienți din grupe de vârstă fertilă doar dacă aveau testul de sarcină negativ și întotdeauna asociat cu medicație contraceptivă pe durata tratamentului și minimum șapte zile după oprirea lui; bărbaților li s-a recomandat utilizarea prezervativului pentru cel puțin o săptămână după externare. Având în vedere criteriile selective de includere, necesitatea informării pacienților, necesitatea administrării de contraceptive care pot avea interacțiuni medicamentoase semnificative, favipiravirul rămâne o alternativă terapeutică pentru cazurile în care alte antivirale nu sunt disponibile și în care toate condițiile menționate pentru evitarea pentru administrarea în siguranță sunt îndeplinite, de exemplu, la pacientele aflate la menopauză.

Tabel 1 - Medicație cu efect antiviral propusă pentru tratamentul COVID-19

Medicament	Doze	Durată standard	Reacții adverse frecvente
Hidroxiclochină*	2 x 400 mg/zi în prima zi (2 x 2 tb/zi), apoi 2 x 200 mg/zi (2 x 1 tb/zi) Copii: 5 mg/kgc/zi în 2 prize	5-7 zile	Tulburări de ritm/conducere
Lopinavir/Ritonavir*****	2 x 400/100 mg/zi Copii: 2 x 300/75 mg/m2/zi	7-14 zile	Diaree (40,9%), greață (40,9%), stomatită (18,2%), anemie (45,0%), leucopenie (40,0%)
Umifenovir	3 x 200 (400) mg/zi	10 zile	
Favipiravir	1.600 mg la 12 ore în prima zi, apoi 600 mg la 12 ore 1.800 mg la 12 ore în prima zi, apoi 800 mg la 12 ore****	10 zile	Teratogen#, hiperuricemie (5%) ##, diaree (4,8%) ##

Remdesivir	200 mg/zi în ziua 1 apoi 100 mg/zi Copii sub 40 kg: 5 mg/kgc/zi în ziua 1, apoi 2,5 mg/kgc/zi	5-10 zile	Citoliză hepatică, flebite, constipație, greață
------------	---	-----------	--

*De efectuat EKG zilnic pentru evaluare QT; Contraindicații: QT > 500 msec; analiza beneficiu-risc în cazul gravidelor.

**Nu se folosesc asocieri de lopinavir/ritonavir cu hidroxiclorochină și/sau azitromicină la pacienții cu probleme cardiace cu risc de aritmii prin alungire de QT.

***Comprimetele de lopinavir/ritonavir pierd aproximativ jumătate din eficacitatea lor.

****Pentru aceste doze, toxicitatea favipiravirului nu este suficient studiată.

#Se folosește doar împreună cu mijloace de contracepție la pacientele de vârstă fertilă și la pacienții cu capacitate de procreare.

##Rata efectelor adverse provine din studii efectuate cu doze mai mici decât cele propuse.

În concluzie, tratamentul antiviral ar trebui început cât mai rapid după debutul simptomatologiei; în formele moderate-severe/critice se vor include de câte ori este posibil două antivirale, întrucât nu există date certe privind eficiența ridicată a vreunuia dintre cele utilizabile. Alegerea antiviralelor va depinde de efectele adverse posibile, de patologiiile pacientului, precum și de disponibilitatea unuia sau altuia dintre antivirale la un moment dat. Forma de administrare influențează de asemenea alegerea antiviralelor - de preferat, remdesivir iv și/sau lopinavir/ritonavir sirop pentru pacienții intubați orotraheal.

2. Medicație imunomodulatoare, inclusiv plasmă de convalescent

Faza inițială infecțioasă este urmată la unii pacienți de o a doua etapă, în care este exacerbată răspunsul inflamator-imun; în plan clinic aceasta este asociată cu recrudescența/agravarea simptomatologiei, mai ales a celei pulmonare, și o parte importantă dintre cazurile cu evoluție nefavorabilă sunt reprezentate de pacienți cu răspuns inflamator excesiv ("furtună de citokine"), de multe ori, adulți fără patologii anterioare semnificative. În același timp, un alt subset de pacienți poate avea un deficit de imunitate care împiedică realizarea controlului infecției cu SARS-CoV-2 și predispune la suprainfecții (mai frecvent, pacienți din grupele clasice de risc). Este importantă monitorizarea biologică cât mai amplă pentru a surprinde momentul accentuării reacției inflamatorii (eliberării excesive de citokine), cu ajutorul: proteinei C reactive în creștere, hemogramei (limfopenie, trombocitopenie), feritinei crescute, IL-6 în creștere, creșterii nivelului de fibrinogen și de D-dimeri, creșterii LDH.

Prin administrarea de medicație imunomodulatoare se încearcă reducerea riscului de evoluție nefavorabilă, inclusiv deces, la aceste categorii de pacienți. Efectele benefice pot fi contrabalansate de o imunodepresie prea intensă, cu întârzierea eradicării infecției cu SARS-CoV-2 și posibile reactivări de infecții cronice: tuberculoză, pneumocistoză, hepatite virale cronice.

Principalele încercări terapeutice în acest scop s-au bazat pe: corticoizi sistemici, imunosupresoare/modulatoare, plasmă de convalescent.

Corticoizi sistemici

Corticoizii reprezintă un tratament important în controlul sindromului de eliberare excesivă de citokine. Utilizați la pacienți cu detresă respiratorie acută în cadrul COVID-19, corticoizii au permis reducerea semnificativă a letalității, la 46% față de 62% la cei care nu au primit corticoizi (35). Un argument important în favoarea utilizării lor au fost datele preliminare ale studiului RECOVERY; cei 2.104 pacienți care au primit 6 mg de dexametazonă zilnic (până la externare sau maximum 10 zile) au avut o rată a letalității semnificativ mai redusă: 22,9% față de 25,7% între ceilalți 4.321 de pacienți; beneficiul s-a regăsit pentru diverse categorii de pacienți hipoxici, dar nu și pentru cei care nu necesitau oxigen suplimentar (36).

De aceea, indicația specifică este în cazurile de COVID-19 cu exces de inflamație (valori crescute/în creștere ale parametrilor de inflamație monitorizați, vezi supra) și eventual cu pneumonie în

evoluție (polipnee, scăderea SpO₂ sub 93% și a presiunii arteriale de oxigen), când administrarea ar trebui să se inițieze cât mai rapid: dexametazonă, iv, 8-24 mg/zi, pentru 7-10 zile, eventual metilprednisolon. Durata și doza se decid în funcție de evoluția pacientului. Corticoizii nu sunt indicați la pacienții care mențin o funcție respiratorie satisfăcătoare fără aport suplimentar de oxigen, la care beneficiul nu este evident, dar efectele adverse sunt la fel de frecvente ca și la alte grupe de pacienți (6).

La pacienți cu COVID-19 este justificat să se administreze corticoizi și în alte câteva situații:

- la pacienții care au o altă indicație de utilizare a acestora cum ar fi criza de astm bronșic, BPCO acutizat sau insuficiența suprarenaliană;
- în caz de șoc septic neresponsiv la amine vasopresoare (HHC, de regulă 50 mg la 6 ore).

Imunomodulatoare

- Tocilizumab

Acest antagonist de receptor de IL-6 a fost folosit la un subgrup de pacienți cu forme severe de COVID-19 la care există o activare excesivă a inflamației ("furtună de citokine"). Identificarea pacienților care ar beneficia de administrarea de tocilizumab se poate face pe baza unor parametri cum ar fi creșterea nivelului feritinei, scăderea numărului de limfocite și de trombocite, creșterea proteinei C reactive, a fibrinogenului și a nivelului de D-dimeri (37). Există date comunicate de Xu X. și colaboratorii privind eficiența tocilizumabului la o serie de 21 de pacienți din China; în urma administrării a 1-2 doze de tocilizumab s-au obținut afebrilitate la toți pacienții, scăderea necesarului de oxigen și corecția parțială a limfopeniei (38). Somers E.C. și colaboratorii într-un studiu observațional asupra a 154 de pacienți cu COVID-19 care necesitau ventilație mecanică au evidențiat o scădere a letalității cu 45%, în pofida unei dublări a riscului de suprainfecție bacteriană (54% față de 26%) (39). Rojas-Martel G. și colaboratorii au efectuat un studiu caz-control în care au fost incluși 193 de pacienți cu forme severe de COVID-19; a fost evidențiată o letalitate ceva mai redusă la pacienții care au primit tocilizumab (52% vs 62%), iar diferența a fost semnificativă pentru pacienții care nu au avut ventilație mecanică, 6% vs 27% (40).

În experiența clinică a autorilor, rezultatele obținute cu tocilizumab asociat cu corticoizi au fost favorabile, în urma administrării unor doze de 8 mg/kgc, repetat la 8-12 ore, până la maximum 3 administrări.

- Anakinra

Anakinra este un antagonist de receptori de IL-1, înregistrat în prezent în tratamentul poliartritei reumatoide și al bolii Still; se administrează subcutanat, 100 mg/zi, dar în forme severe de boli inflamatorii se poate ajunge la 400 mg/zi. Pentru tratamentul sepsisului sever au fost folosite off-label doze de până la 3.600 mg/zi în perfuzie continuă, timp de câteva zile, fără reacții adverse mai frecvente în raport cu dozele standard. Primele date publicate sunt favorabile. Navarro-Millan I. și colaboratorii au evaluat 11 pacienți care au primit anakinra într-un spital din New York; cei șapte la care tratamentul s-a inițiat în primele 36 de ore de la instalarea insuficienței respiratorii nu au ajuns la ventilație mecanică, iar din ceilalți patru pacienți, la care prima doză s-a administrat după mai mult de patru zile de hipoxie, au supraviețuit trei (41). Într-un alt studiu derulat în Franța, din 52 de pacienți tratați cu anakinra 25% au necesitat terapie intensivă, față de 73% într-un grup control de 44 de pacienți tratați anterior în același spital (42).

În cazul COVID-19 s-a recurs la utilizarea subcutanată sau intravenoasă de 200-400 mg/zi, doze zilnice în scădere, timp de 7-10 zile.

Nu au fost publicate rezultate suficiente pentru alte imunomodulatoare: siltuximab (o serie de 30 de cazuri tratate în Italia, cu evoluție mai bună față de pacienții cu tratament standard), baricitinib (o serie de 12 pacienți cu pneumonie COVID-19, cu ameliorări clinice la toți pacienții), sarilumab (studiu întrerupt prematur din cauza lipsei de eficiență), rituximab.

Plasmă de convalescent

Administrarea de plasmă de convalescent pleacă de la premisa că fostul pacient imunocompetent după infecția cu SARS-CoV-2 va avea un nivel suficient de anticorpi protectivi pentru a putea fi folosiți în scopul limitării replicării virale și al mitigării răspunsului inflamator excesiv la un pacient

cu COVID-19. Duan K. și colaboratorii au comunicat că la o serie de 10 pacienți cu COVID-19 având afectare respiratorie, care necesitau oxigen suplimentar și care au primit plasmă de convalescent alături de terapia standard în acel spital, s-a observat o ameliorare clinică și biologică (43). Li L. și colaboratorii au efectuat un studiu randomizat asupra a 103 pacienți care a evidențiat atât o reducere a letalității, cât și o rată mai mare de ameliorare clinică la 28 de zile, fără a se atinge diferențe semnificative statistic în raport cu pacienții care nu au primit plasmă de convalescent (44). Pentru a folosi plasma pacientului sunt necesare:

- obținerea acordului donatorului după confirmarea vindecării sale;
- prezența de anticorpi anti SARS-CoV-2 în titru suficient; FDA recomandă un titru de anticorpi neutralizanți de minimum 1/160. Întrucât determinarea de anticorpi neutralizanți nu este de multe ori disponibilă, se recurge la determinarea titrului de anticorpi IgG prin metodă ELISA; un titru de peste 1/1350 se corelează în peste 80% din situații cu un titru suficient de anticorpi neutralizanți (45);
- testarea donatorului pentru îndeplinirea criteriilor de donare de sânge: absența infecțiilor transmisibile prin sânge și absența anticorpilor anti-HLA care cresc riscul de TRALI (transfusion related acute lung injury).

Apariția TRALI la un pacient cu formă severă de COVID-19 poate agrava semnificativ disfuncția respiratorie a unui pacient care are deja afectare respiratorie severă; de asemenea, s-au citat supraîncărcări volemice în urma transfuziei de plasmă la pacienți cu COVID-19. Într-o bază de date de 5.000 de pacienți care au primit plasmă de convalescent s-au înregistrat în primele ore 4 decese și alte 21 de accidente majore corelate cu administrarea: TRALI, supraîncărcare posttransfuzională și reacții alergice (46).

Legat de utilizarea plasmei de convalescent există incertitudini legate de:

- momentul optim al recoltării - având în vedere datele limitate privind dinamica anticorpilor, inclusiv scăderea rapidă a titrului IgG anti SARS-CoV-2, în primele 2-3 luni după vindecare (47, 48);
- calitatea testelor de detecție de anticorpi;
- doza de plasmă eficientă; au fost folosite doze de 200-400 ml.

Această metodă terapeutică ar trebui folosită cât mai timpuriu la pacienții cu forme potențial severe de COVID-19; întrucât disponibilul de plasmă de convalescent eficientă este limitat în perioada actuală, considerăm că această metodă terapeutică ar trebui să fie utilizată prioritar la pacienții la care profilul de răspuns inflamator-imun este unul deficitar, la care imunosupresia este contraindicată. În prezent administrarea plasmei de convalescent se face în România conform Ordinului ministrului sănătății nr. **654/2020** privind aprobarea Metodologiei pentru colectarea, testarea, procesarea, stocarea și distribuția plasmei de la donator vindecat de COVID-19 din secțiile ATI și utilizarea monitorizată pentru pacienții critici cu COVID-19 din secțiile ATI, cu modificările și completările ulterioare.

Tabel 2 - Medicație imunomodulatoare propusă pentru tratamentul COVID-19

Medicament	Doze	Durață standard	Reacții adverse frecvente
Dexametazonă (alternativă de rezervă - metilprednisolon)	8-16 mg iv/zi (24 mg/zi la persoane cu obezitate)	7-10 zile	Iritație mucoasă digestivă, dezechilibrare diabet
Tocilizumab	8 mg/kg (maximum 800 mg per administrare)	1-3 administrări la 8-12 ore interval între ele	Reactivări ale unor infecții: tuberculoză, hepatită cronică cu VHB, infecții herpetice, afectare hepatică până la insuficiență hepatică, perforație intestinală, hipercolesterolemie
Anakinra		7-10 zile	Afectare hepatică

Plasmă de convalescent	200-400 ml	o singură administrare	Disfuncție respiratorie acută (TRALI), supraîncărcare posttransfuzională, reacții alergice
------------------------	------------	------------------------	--

În curs de evaluare: siltuximab, baricitinib, rituximab

În concluzie, tratamentul imunomodulator este indicat unui subset de pacienți cu evoluție potențial severă și ar trebui inițiat cât mai rapid după debutul fazei inflamatorii, pe criterii de beneficiu/risc în funcție de nivelul eliberării de citokine, de riscul de infecții și alte efecte adverse asociate. O abordare terapeutică rațională ar include două etape: a) corticoizi și/sau imunomodulatoare de administrare orală/subcutanată și b) imunomodulatoare administrate în bolus intravenos (exemplu - tocilizumab) asociate cu corticoizi. Tratamentul cu plasmă de convalescent se recomandă în prezent cu prioritate la pacienți cu forme severe, eventual cu infecții asociate COVID-19 și răspuns inflamator redus, pentru a compensa deficitul de răspuns imun. Alegerea imunosupresoarelor va depinde de efectele adverse posibile și de patologiiile pacientului, precum și de disponibilitatea unuia sau altuia dintre imunomodulatoare la un moment dat.

3.3. Medicație anticoagulantă

Administrarea de anticoagulante la pacientul cu COVID-19 are:

- un scop profilactic, de a preveni apariția de evenimente trombotice majore și de microtromboze, în special în circulația pulmonară;
- un scop terapeutic, în cazul apariției de evenimente trombotice majore.

Datele acumulate arată că în cadrul COVID-19 există o stare procoagulantă evidentă, care poate agrava evoluția pacientului prin accentuarea disfuncției respiratorii, atât prin leziuni microscopice, de "coagulare intravasculară pulmonară", cât și prin tromboembolism pulmonar major. Au fost descrise de asemenea tromboze venoase profunde, repetate trombozări ale liniilor de acces vascular etc. Cui S. și colaboratorii au identificat tromboze venoase profunde la 20 dintre cei 81 de pacienți cu pneumonie severă internați în ATI, iar la 17 dintre aceștia nivelul D-dimerilor era crescut de mai mult de trei ori valoarea normală. Dintre cei 20 de pacienți, opt au decedat (49). Reciproc, administrarea terapeutică de heparine fracționate a determinat reducerea letalității la un lot de 449 de pacienți cu forme severe de COVID-19 și/sau valori ridicate ale D-dimerilor (50). Limitarea mobilizării pacienților în timpul internării și alterarea balanței hidrice pot crește acest risc de evenimente tromboembolice.

Evaluarea nivelului de D-dimeri, fibrinogen, trombocite este obligatorie și poate oferi un reper pentru evoluția cazului și durata administrării. Rezultatele lui Thachil J. și colaboratorii sunt de regulă concordante: niveluri crescute ale D-dimerilor și fibrinogenemiei și trombocitopenie corelate cu severitatea cazului; un nivel al D-dimerilor la evaluarea inițială de mai mult de patru ori normalul este considerat criteriu de severitate al bolii, indiferent de gradul disfuncției respiratorii (51). Prelungirea PT, APTT, creșterea D-dimerilor, scăderea fibrinogenului și a trombocitelor indică evoluție spre coagulare intravasculară diseminată (CID).

Recomandările sunt:

- nu sunt indicate anticoagulante la infecțiilor cu SARS-CoV-2 asimptomatici;
- continuarea tratamentului anticoagulant de către pacienții care au tratament inițiat anterior pentru alte afecțiuni; dacă există interacțiuni medicamentoase cu tratamentul administrat pentru COVID-19 se trece la administrarea terapeutică de heparină cu greutate moleculară mică;
- profilaxia a trombozelor venoase profunde pentru toți pacienții simptomatici internați, cu doze standard de heparină fracționată (cele mai multe date fiind legate de beneficiul enoxaparinei, 40 mg/zi la adult cu greutate corporală normală, ajustat la obezi și la pacienți cu insuficiență renală); în caz de contraindicații pentru acestea (trombocite sub 25.000/mm³, hemoragie activă) se va folosi fondaparinux - recomandare ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) sau dacă nu este disponibil se va recurge la profilaxia mecanică a trombozelor venoase profunde (51);
- profilaxia cu doze crescute de heparină (fracționată sau nu), administrate la 12 ore (doze "intermediare"), este preferată în mai multe clinici la unii pacienți cu factori de risc pentru tromboze profunde și cu forme mai severe de COVID-19, de exemplu pentru pacienții din terapie intensivă

sau după externarea din terapie intensivă (52), la cei cu sindrom de furtună citokinică și creșterea semnificativă a D-dimerilor și/sau fibrinogenului; date nepublicate din China indică un beneficiu cert dacă valorile D-dimerilor sunt de peste șase ori normalul (53);

- tratament anticoagulant pentru pacienții cu tromboze profunde venoase, cu trombozarea repetată a liniilor de abord vascular sau cu trombembolism pulmonar, cu heparină nefracționată sau fracționată;

- profilaxia anticoagulantă după externare se va administra selectiv pacienților care se recuperează după o formă severă de COVID-19, mai ales la cei peste 40 de ani, imobilizați, cu antecedente personale de patologie trombotică sau cu nivelul D-dimerilor mai mare decât dublul normalului; durata recomandată este de 7-14 zile pentru enoxaparină și șase săptămâni pentru rivaroxaban sau betrixaban după externare (54).

În plus, considerăm că pacienții cu agravarea disfuncției respiratorii ar trebui să primească anticoagulant în doză terapeutică până la efectuarea unei tomografii computerizate care să infirme leziuni trombembolice pulmonare; în cazul în care efectuarea acestei explorări nu este posibilă, pacientul va rămâne cu doze terapeutice de anticoagulant pentru durata necesară corectării problemei respiratorii și normalizării nivelului de D-dimeri.

Încadrarea pacienților în una sau alta dintre aceste indicații se reevaluează în funcție de evoluția clinică și a datelor de laborator.

Terapia de salvare în cazul eșecului administrării de heparinice în trombembolism pulmonar depășește obiectivul acestui protocol.

În concluzie, administrarea profilactică de anticoagulant sau continuarea tratamentului anticoagulant preexistent este indicată tuturor pacienților simptomatici cu COVID-19 dacă nu au o contraindicație absolută. Administrarea de doze mari de anticoagulant (intermediare sau chiar terapeutice) se face pentru indicațiile standard, dar și pentru pacienți cu COVID-19 cu agravarea suferinței respiratorii și/sau cu sindrom inflamator marcat ("furtună citokinică").

4. Antibiotice și alte antiinfecțioase (cu excepția celor specifice COVID-19)

Administrarea de antibiotice și alte antiinfecțioase la pacienții cu COVID-19 are ca obiective:

- tratarea infecțiilor inițiale asociate COVID-19 (de exemplu, pneumonii bacteriene);
- tratarea infecțiilor asociate asistenței medicale, mai frecvent respiratorii, dar și cu alte localizări: de părți moi, infecții sistemice și șoc septic, a infecțiilor cu *C. difficile*;
- o situație aparte o reprezintă reactivarea unor infecții la pacienții care primesc tratament imunosupresor (tuberculoză, infecții herpetice, pneumocistoză etc.).

În prima perioadă de evoluție a bolii, pacientul cu COVID-19 poate avea infecții bacteriene concomitente, de regulă respiratorii, procalcitonină serică crescută de la început sau în creștere, leucocitoză cu neutrofilie, aspect radiologic de opacități pulmonare alveolare, d-Dimeri >1 microg/ml (55). Riscul de infecții bacteriene concomitente pare să fie semnificativ mai mic decât la pacienții cu gripă. În cazul unor astfel de manifestări este util un screening bacteriologic cu testarea prezenței urinare de antigene de pneumococ sau de Legionella, serologii pentru bacterii atipice, hemoculturi. Antibioticele recomandate în pneumonie precoce instalată sunt cele recomandate pentru formele comunitare: amoxicilină clavulanat 1,2 g iv la 8 ore + doxiciclină 100 mg la 12 ore sau moxifloxacină 400 mg/zi (pentru gravide: ceftriaxonă + azitromicină); durata de administrare nu va depăși 5-7 zile. În mod anecdotic doxiciclinei i-a fost atribuit un rol favorabil suplimentar, de posibil inhibitor al IL-6 (56). Fluorochinolona și macrolidele (inclusiv azitromicina) ar fi de evitat la pacienții cu tulburări de ritm sau de conducere din cauza riscului de a declanșa asemenea manifestări prin alungirea intervalului QT. Deși unele studii semnaleză eficiența azitromicinei în asociere cu hidroxiclochinolona, există și date contrarii, așa încât nu se poate susține includerea acestui antibiotic în tratamentul standard al COVID-19 și/sau al coinfecțiilor bacteriene în condițiile rezistenței frecvente a pneumococilor și probabil și a *Mycoplasma pneumoniae* la macrolide în România (8, 57).

Apariția pneumoniei asociate ventilației mecanice a fost rară la pacienții cu COVID-19, chiar dacă durata medie de ventilație a fost de aproximativ trei săptămâni; într-o analiză a 150 de cazuri

îngrijite la Wuhan, suprainfecția bacteriană a fost consemnată la 1% dintre cei care au supraviețuit și la 16% dintre cei care au decedat. În cazul apariției unei pneumonii asociate ventilației mecanice se va utiliza o schemă de tratament adaptată circulației microbiene din respectivul serviciu de terapie intensivă (58). Într-o metaanaliză Lippi M arată că valori ale procalcitoninei serice de peste 0,5 ng/ml sunt corelate cu risc sporit de evoluție nefavorabilă (59).

După administrarea de imunosupresoare pentru controlul inflamației excesive pacientul trebuie supravegheat pentru riscul de suprainfecții bacteriene și de reactivare a unor infecții latente; pentru a putea evalua cât mai corect aceste riscuri, recomandăm alături de anamneză și recoltarea și stocarea unei probe de sânge anterior primei administrări de imunosupresor, din care să se poată efectua teste serologice (HSV), Quantiferon TB-Gold, alte teste.

În concluzie, administrarea de medicație antiinfecțioasă, în afara celei specifice pentru COVID-19, este indicată cu prudență și selectiv. Utilizarea corectă a anamnezei, a examenului fizic, a testelor biologice (procalcitonina și hemoleucograma), a explorărilor imagistice și a testelor microbiologice (hemoculturi, alte examene) poate permite identificarea pacienților care necesită antibiotice pentru rezolvarea problemelor infecțioase asociate COVID-19. Având în vedere relativa raritate a infecțiilor asociate acestui sindrom, situația actuală ar trebui să aibă o consecință neintenționată favorabilă, și anume limitarea presiunii de selecție de microorganisme rezistente la antibiotice și restrângerea circulației acestor microorganisme.

5. Suportul funcțiilor vitale

Îngrijirea pacienților cu forme severe și critice de COVID-19 se va face de către medici de terapie intensivă. Deși în cele câteva luni care au trecut de la debutul pandemiei au fost descrise multiple sindroame care pot pune în pericol prognosticul pacientului cu COVID-19 (disfuncții hemodinamice, insuficiență renală acută, suprainfecții bacteriene severe), principalul risc vital rămâne afectarea respiratorie severă și de aceea o atenție deosebită trebuie acordată monitorizării funcției respiratorii la pacientul COVID-19. Scăderea saturației de O₂ la 92% în aerul atmosferic la pacienți în repaus, fără suferință respiratorie anterioară, impune evaluarea rapidă a gazometriei arteriale și îmbogățirea aerului inspirat cu oxigen; măsuri suplimentare pentru reducerea hipoxemiei sunt decise de medicul de terapie intensivă. Obiectivul este de a evita agravarea hipoxiei tisulare fără a recurge pe cât posibil la intervenții mai invazive precum ventilația mecanică cu IOT sau oxigenarea extracorporeală. Dintre metodele posibile de intervenție este de avut în vedere că ventilația noninvazivă este o procedură care comportă un risc ridicat de aerosolizare de SARS-CoV-2, mai ales în varianta de ventilație pe mască.

Elementele de detaliu în această privință depășesc scopul acestui protocol terapeutic.

6. Alte măsuri terapeutice pot fi utile în majoritatea cazurilor:

- combaterea febrei (acetaminofen), a mialgiilor;
- combaterea insomniilor;
- limitarea anxietății pentru ameliorarea stării generale - lorazepam;
- combaterea greței, vărsăturilor - metoclopramid, ondasetron, eventual dexametazonă;
- la pacienții cu secreții respiratorii vâscoase se poate recurge la fluidifierea secrețiilor prin nebulizări cu soluție hipertona și beta-mimetice;
- profilaxia escarelor la pacientul imobilizat/sever impune modificarea poziției la fiecare două ore;
- profilaxia ulcerului de stres prin antisecreții gastrice și nutriție enterală;
- există un risc de potențare a activității între statine și inhibitorii de protează asociați cu ritonavir; de aceea este propusă limitarea dozei de atorvastatin la 20 mg/zi;
- în formele cu inflamație importantă și/sau hipoxemie la pacienți diabetici riscul de cetoacidoză este mai mare și se recomandă corectare cu insulină cu acțiune rapidă;
- întreruperea fumatului.

Intervenții terapeutice controversate sau aparent inutile

Deși s-a discutat necesitatea înlocuirii inhibitorilor ACE și/sau a sartanilor din tratamentul pacientului cu COVID-19, Societatea Europeană de Cardiologie a emis la 13 martie 2020 o

recomandare de a fi menținute în schemele de tratament; o recomandare identică a fost emisă în SUA în 17 martie 2020 de către Asociația Americană de Cardiologie (60, 61).

A existat o reticență privind utilizarea AINS în tratamentul COVID-19, exprimată public pe scară largă în Franța în martie 2020, legată de inhibarea efectului benefic al inflamației în cazuri de COVID-19 cu severitate redusă-medie. Nu există date clinice prin care să fie susținută această afirmație; este însă rațional de a fi prudenți la reacțiile adverse cum ar fi cele renale sau pe mucoasa digestivă. Pacienții aflați în curs de tratament cu AINS pentru diverse afecțiuni îl pot continua dacă nu există interacțiuni medicamentoase majore cu medicația pentru COVID-19, cu monitorizarea efectelor adverse ce pot apărea.

Sunt considerate inutile sau chiar nocive: imunoglobuline de administrare intravenoasă, refacerea volemiei cu soluții coloidale (discutabil pentru albumină) (58).

Tabelul 3 - Tratament propus în funcție de severitatea cazului de COVID-19

Forma de boală (severitate)	Tratament recomandat	Durata recomandată
Asimptomatic	NU	-
Ușoară - IACRS	Un antiviral disponibil Profilaxie anticoagulantă recomandată (obligatorie la pacienții internați) dacă nu au tratament anticoagulant deja în curs pentru alte indicații	7 zile
Medie Pneumonie fără criterii de severitate	Antivirale (de preferat două antivirale) de administrat cât mai timpuriu Anticoagulante - profilaxie, doze intermediare sau terapie Dexametazonă (sau metilprednisolon) 7-10 zile +/- alte imunomodulatoare	Depinde de evoluția pacientului
Severă ^a /Critică ^b	Antivirale (rol clinic discutabil dincolo de 12-14 zile de la debutul simptomelor; se menține indicație epidemiologică) + anticoagulant terapeutic + dexametazonă (corticoid), 7-10 zile + tocilizumab (la pacienții cu inflamație excesivă) *, eventual alte imunomodulatoare** +/- plasmă de convalescent +/- antibiotice	Depinde de evoluția pacientului

^aSever = minimum unul dintre: frecvența respiratorie > / = 30/min. (> / = 40/min. la preșcolar); SaO₂ < / = 93%; PaO₂/FiO₂ < 300; infiltrate pulmonare care cresc cu mai mult de 50% în 24-48 de ore.

^bCritic = minimum unul dintre: detresă respiratorie acută; sepsis; alterarea conștienței; MSOF.

*Pentru tocilizumab 1-3 doze de 8 mg/kg la 8-12 ore interval.

**În caz de indisponibilitate a tocilizumabului sau inițiere mai devreme la pacientul cu inflamație în creștere semnificativă.

Durata de tratament este una orientativă, ea se poate prelungi sau scurta în raport cu evoluția pacientului, fără a se reduce sub cinci zile (cu condiția să nu apară efecte adverse severe). Monitorizarea pacientului se face clinic și biologic - biochimie zilnic la pacientul cu forme medii-severe-critice; repetarea imagisticii și a testelor biologice se face obligatoriu în regim de urgență în caz de agravare clinică.

Testarea prezenței ARN viral în materiile fecale nu este justificată pe baza datelor existente.

☑(2) Acest protocol se bazează pe următoarele referințe:

- 1) Organization WH. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446>.
- 2) European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance for discharge and ending isolation in the context of widespread community transmission of COVID-19, 8 April 2020. Stockholm: ECDC; 2020
- 3) Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment (7th edition), China National Health Commission; March 4, 2020
- 4) Interim clinical guidance for patients suspected of/confirmed with COVID-19 in Belgium, 19 mars 2020; Version 4. https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf
- 5) GiViTI COVID19 meeting 10.03.2020 - intensive care patients
- 6) IDSA guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19 <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> (accesat la 17 iulie 2020).
- 7) Yao X, Ye F, Zhang M 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) *Clinical Infectious Diseases*, 2020 Mar 9. pii: ciaa237.
- 8) Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
- 9) <https://www.fda.gov/media/136537/download> (accesat la 12.04.2020)
- 10) Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ*. 2020;369:m1849. Published 2020 May 14. doi:10.1136/bmj.m1849
- 11) Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3(4):e208857. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8857
- 12) Magagnoli J, Narendran S, Pereira F et al. Outcomes of Hydroxychloroquine Usage in US Veterans Hospitalized with COVID19, *Med* (2020), <https://doi.org/10.1016/i.medj.2020.06.001>
- 13) Arshada S, Kilgoreb P, Chaudhry ZS. Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19. *Int J Infec Dis*, 2020, 97: 396-403.
- 14) Molina JM, Delaugerre C, Goff J, et al. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection. *Medecine et Maladies Infectieuses* 2020.
- 15) Chorin E, Dai M, Shulman E, et al. The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. *medRxiv* 2020.
- 16) Choy KT, Wong AYL, Kaewpreedee P et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication *in vitro*, *Antiviral Res*. 2020 Jun; 178: 104786.
- 17) Yan D, Liu X-y, Zhu Y-n, et al. Factors associated with prolonged viral shedding and impact of Lopinavir/Ritonavir treatment in patients with SARS-CoV-2 infection. 2020 doi: 10.1101/2020.03.22.20040832
- 18) Hu L, Chen S, Fu Y, et al. Risk Factors Associated with Clinical Outcomes in 323 COVID-19 Patients in Wuhan, China. *medRxiv* 2020 doi: 10.1101/2020.03.25.20037721.
- 19) Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* 2020;395:1054-62
- 20) Jin YH, Cai L, Cheng ZH et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia. *Military Medical Research* (2020) 7:4.
- 21) Cao B, Wang Y, Wen D et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 *N Engl J Med*. 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMoa2001282.

- 22) Li Y, Xie Z, Lin W, et al. An exploratory randomized, controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI). *medRxiv* 2020 doi: 10.1101/2020.03.19.20038984
- 23) <https://www.jnj.com/lack-of-evidence-to-support-darunavir-based-hiv-treatments-for-coronavirus>
- 24) Al-Tawfiq JA, Al-Homoud AH, Memish ZA. Remdesivir as a possible therapeutic option for the COVID-19. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020 Mar 5: 101615
- 25) Sheahan TP, Sims AC, Leist SR et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020; 11: 222.
- 26) Wang M, Cao R, Zhang L et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell Res*. 2020; 30: 269-271. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0. Epub 2020 Feb 4.
- 27) Wang Y, Zhang D, Guanghua D et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*, published online 29 april 2020, doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9
- 28) <https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19>
- 29) Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020 May 27. doi: 10.1056/NEJMoa2015301
- 30) <https://www.gilead.com/news-and-press/company-statements/gilead-sciences-statement-on-access-to-remdesivir-outside-of-clinical-trials> (acesat 12.04.2020)
- 31) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_ro.pdf (acesat la 18.07.2020)
- 32) Deng L, Li C, Zeng Q. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study. *Journal of Infection*, <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.002>
- 33) Cai Q, Yang M, Liu D et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering* <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>
- 34) Chang C, Huang J, Cheng Z et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *medRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>.
- 35) 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.
- 36) The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *NEJM*. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
- 37) Mehta P, McAuley DF, Brown M et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*, online March 13, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- 38) Xu X, M Han, Li T et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with tocilizumab. In press.
- 39) Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19, *Clinical Infectious Diseases*, ciaa954, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa954>
- 40) Rojas-Marte G, Khalid M, Mukhtar O et al. Outcomes in patients with severe COVID-19 disease treated with tocilizumab: a case-controlled study, *QJM: An International Journal of Medicine*, hcaa206, <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa206>
- 41) Navarro-Millan I, Sattui SE, Lakhanpal A et al. Use of Anakinra to Prevent Mechanical Ventilation in Severe COVID-19: A Case Series *Arthritis Rheumatol*. 2020; 10.1002/art.41422.
- 42) . Huet T, Beaussier H, Voisin O et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020; 2: e393-400

- 43) Duan K, Liu B, Li C et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020 Apr 6. doi: 10.1073/pnas.2004168117
- 44) Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial [published online ahead of print, 2020 Jun 3]. *JAMA*. 2020;e2010044.
- 45) Salazar E, Kuchipudi SV, Christensen PA, et al. Relationship between Anti-Spike Protein Antibody Titers and SARS-CoV-2 *In Vitro* Virus Neutralization in Convalescent Plasma. *bioRxiv* 2020.
- 46) Joyner M, Wright RS, Fairweather D et al. Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5,000 patients. *J Clin Invest*. 2020. <https://doi.org/10.1172/JCI140200>.
- 47) Du Z, Zhu F, Guo F, Yang B, Wang T. Detection of antibodies against SARS-CoV-2 in patients with COVID-19 *J Med Virol*. 2020 Apr 3. doi: 10.1002/jmv.25820.
- 48) Long, Q., Tang, X., Shi, Q. et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6>
- 49) Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb HaemosL* 2020.10.1111/jth.14830.
- 50) Song JC, Wang G, Zhang W et al. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19. *Military Medical Research* (2020) 7:19 <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00247-7>
- 51) Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. published: 25 March 25, 2020 10.1111/jth.14810
- 52) Brigham and Womens Hospital - COVID19 Clinical Guidelines. Hematology. Accesat la 17 iulie 2020 la adresa <https://covidprotocols.org/protocols/hematology/#thrombotic-disease>
- 53) Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020. 10.1111/jth.14817.
- 54) Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J et al. Modified IMPROVE VTE risk score and elevated D-Dimer identify a High Venous Thromboembolism Risk in Acutely Ill Medical Population for Extended Thromboprophylaxis. *TH Open* 2020; 4: e59-r65.
- 55) Ruan Q, Yang K, Wang W et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*, 2020, Mar 3. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
- 56) Conferti C, Giuffrida R, Zalaudek I, Di Meo N. Doxycycline, a widely used antibiotic in dermatology with a possible anti-inflammatory action against IL-6 in COVID-19 outbreak. *Dermatologic Therapy*, <https://doi.org/10.1111/dth.13437>
- 57) European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. Stockholm: ECDC; 2019.
- 58) Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Medicine*. Accesat la <https://www.esicm.org/ssc-covid19-guidelines/>
- 59) Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clinica Chimica Acta*, 2020; 505: 190-191.
- 60) [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)
- 61) Patients taking ACE-i and ARBs who contract COVID-19 should continue treatment, unless otherwise advised by their physician. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. <https://www.hfsa.org/patients-taking-ace-i-and-arbs-who-contract-covid-19-should-continue-treatment-unless-otherwise-advised-by-their-physician/>

✓ **ORDONANȚĂ DE URGENȚĂ nr. 131 din 7 august 2020 privind reglementarea unor măsuri, publicată în Monitorul Oficial 720/10.08.2020**

→ **Art. 1 (1) Începând cu data intrării în vigoare a prezentei ordonanțe de urgență, pe perioada stării de alertă** instituite prin Hotărârea Guvernului nr. **394/2020** privind declararea stării de alertă și măsurile care se aplică pe durata acesteia pentru prevenirea și combaterea efectelor pandemiei de COVID-19, **personalul din cadrul direcțiilor de sănătate publică județene și a municipiului București care execută, conduce sau coordonează misiuni și sarcini de serviciu pentru prevenirea și combaterea efectelor pandemiei de COVID-19 beneficiază de un spor calculat la salariul de bază după cum urmează:**

a) directorul executiv și directorii executivi adjuncți beneficiază de un spor la salariul de bază de 40%;

b) funcționarii publici încadrați în serviciul de control în sănătate publică beneficiază de un spor la salariul de bază de 30%.

(2) Cuantumul sporului prevăzut la alin. (1) nu se ia în calcul la determinarea limitei prevăzute la art. 25 din Legea-cadru nr. 153/2017 privind salarizarea personalului plătit din fonduri publice, cu modificările și completările ulterioare.

(3) Sporul prevăzut la alin. (1) se acordă odată cu drepturile salariale aferente lunii august 2020.

→ **Art. 2** Prevederile art. 8 alin. (6) din Ordonanța de urgență a Guvernului nr. **11/2020** privind stocurile de urgență medicală, precum și unele măsuri aferente instituirii carantinei, aprobată cu completări prin Legea nr. **20/2020**, cu modificările și completările ulterioare, se aplică și pentru perioada prevăzută la art. 1.

→ **Art. 3** **Cuantumul indemnizației de detașare** prevăzute la art. 19 alin. (3) din Legea nr. **136/2020** privind instituirea unor măsuri în domeniul sănătății publice în situații de risc epidemiologic și biologic nu se ia în calcul la determinarea limitei prevăzute la art. 25 din Legea-cadru nr. **153/2017**, cu modificările și completările ulterioare.

→ **Art. 4** Suma sporurilor pentru condiții de muncă acordată peste limita minimă, stabilită conform prevederilor art. 23 din Legea-cadru nr. **153/2017**, cu modificările și completările ulterioare, pentru personalul de specialitate medico-sanitar și auxiliar sanitar, inclusiv pentru personalul de specialitate din structurile paraclinice medico-sanitare și personalul paramedical, implicat direct în transportul, echiparea, evaluarea, diagnosticarea și tratamentul pacienților diagnosticați cu COVID-19, nu se ia în calcul la determinarea limitei prevăzute la art. 25 din Legea-cadru nr. **153/2017**, cu modificările și completările ulterioare.

→ **Art. 5**

(1) Începând cu data intrării în vigoare a prezentei ordonanțe de urgență, pe perioada stării de alertă instituite prin Hotărârea Guvernului nr. **394/2020** **personalul instituțiilor prefectului implicat în activități de prevenire și combatere a efectelor pandemiei de COVID-19, a cărui finanțare se asigură de la capitolul 51.01 "Autorități publice și acțiuni externe", beneficiază de un spor de 30% la salariul de bază, cu excepția prefectului și subprefectului.**

(2) Cuantumul sporului prevăzut la alin. (1) nu se ia în calcul la determinarea limitei prevăzute la art. 25 din Legea-cadru nr. 153/2017, cu modificările și completările ulterioare.

(3) Personalul din instituțiile prefectului care va beneficia de acordarea sporului se stabilește prin ordin al prefectului la propunerea motivată a șefului nemijlocit, din care să rezulte activitatea și modul de implicare în prevenirea și combaterea efectelor pandemiei de COVID-19 și care au presupus un risc suplimentar și/sau un volum mai mare de muncă.

✓ **ORDONANȚĂ DE URGENȚĂ nr. 132 din 7 august 2020 privind măsuri de sprijin destinate salariaților și angajatorilor în contextul situației epidemiologice determinate de răspândirea coronavirusului SARS-CoV-2, precum și pentru stimularea creșterii ocupării forței de muncă, publicată în Monitorul Oficial 720/10.08.2020**

→ **Art. 1 (1)** Prin derogare de la prevederile art. 112 alin. (1) din Legea nr. **53/2003 - Codul muncii**, republicată, cu modificările și completările ulterioare, în cazul reducerii temporare a activității determinate de instituirea stării de urgență/alertă/asediu, în condițiile legii, angajatorii au posibilitatea reducerii timpului de muncă a salariaților cu cel mult 50% din durata prevăzută în contractul individual de muncă, cu informarea și consultarea sindicatului, a reprezentanților salariaților sau a salariaților, după caz, anterior comunicării deciziei salariatului.

(2) Reducerea timpului de muncă în condițiile prevăzute la alin. (1) se stabilește prin decizia angajatorului, pentru o perioadă de cel puțin 5 zile lucrătoare consecutive, angajatorul având obligația de stabilire a programului de muncă pentru întreaga lună. Reducerea timpului de muncă se aplică și în cazul programului de muncă în ture, precum și în cazul programului de muncă inegal.

(3) Decizia angajatorului privind reducerea timpului de muncă, programul de lucru, modul de repartizare a acestuia pe zile și drepturile salariale aferente se comunică salariatului cu cel puțin 5 zile înainte de aplicarea efectivă a măsurii și se transmite în registrul general de evidență a salariaților cel târziu în ziua anterioară producerii acesteia.

(4) Pe durata reducerii timpului de muncă în condițiile prevăzute la alin. (1) salariații afectați de măsură beneficiază de o indemnizație de 75% din diferența dintre salariul de bază brut prevăzut în contractul individual de muncă și salariul de bază brut aferent orelor de muncă efectiv prestate ca urmare a reducerii timpului de muncă, în completarea drepturilor salariale convenite, calculate la timpul efectiv lucrat.

(5) Indemnizația prevăzută la alin. (4) este suportată de angajator și se achită la data plății salariului aferent lunii respective, urmând a se deconta din bugetul asigurărilor pentru șomaj după îndeplinirea de către angajator a obligațiilor declarative și de plată aferente veniturilor din salarii și asimilate salariilor din perioada pentru care se face solicitarea în conformitate cu prevederile Legii nr. **227/2015** privind **Codul fiscal**, cu modificările și completările ulterioare. Procedura de decontare a sumelor, precum și perioada de aplicare a măsurii prevăzute la alin. (1) se stabilesc prin hotărâre a Guvernului.

(6) În situația în care angajatorul nu recuperează indemnizația acordată potrivit alin. (5) de la bugetul asigurărilor pentru șomaj, acesta nu are dreptul de a o recupera de la salariat.

(7) Indemnizația prevăzută la alin. (4) reprezintă venit de natură salarială și este supusă impozitării și plății contribuțiilor sociale, în condițiile legii. Pentru calculul impozitului pe venit se aplică regulile prevăzute la art. 78 alin. (2) lit. a) din Legea nr. **227/2015**, cu modificările și completările ulterioare.

(8) În situația în care, în cursul aceleiași luni, salariatul obține atât venituri din salarii, cât și indemnizația prevăzută la alin. (4), în vederea impozitării, acestea se cumulează, în vederea acordării deducerii personale. Impozitul lunar se determină potrivit prevederilor art. 78 alin. (2) lit. a) din Legea nr. **227/2015**, cu modificările și completările ulterioare.

(9) Pe perioada de aplicabilitate a măsurii prevăzute la alin. (1) sunt interzise angajarea de personal pentru prestarea unor activități identice ori similare cu cele prestate de către salariații al căror timp de muncă a fost redus, precum și subcontractarea de activități desfășurate de salariații al căror timp de muncă a fost redus. Interdicția se raportează și la nivel de filială, sucursală sau alte sedii secundare definite de Legea societăților nr. **31/1990**, republicată, cu modificările și completările ulterioare.

(10) Pe perioada de aplicabilitate a măsurii prevăzute la alin. (1), salariatul beneficiază de toate celelalte drepturi prevăzute în contractul individual de muncă sau în contractul colectiv de muncă, proporțional cu timpul efectiv lucrat.

(11) Angajatorul poate dispune măsura reducerii timpului de muncă în condițiile prevăzute la alin. (1) și (2) și poate solicita decontarea indemnizației prevăzute la alin. (4) dacă sunt îndeplinite cumulativ următoarele condiții:

a) măsura afectează cel puțin 10% din numărul de salariați ai unității;

b) reducerea activității este justificată de o diminuare a cifrei de afaceri din luna anterioară aplicării măsurii prevăzute la alin. (1) sau, cel mult, din luna dinaintea lunii anterioare acesteia cu cel puțin

10% față de luna similară din anul anterior. În cazul organizațiilor neguvernamentale, precum și al angajatorilor din categoria reglementată de Ordonanța de urgență a Guvernului nr. **44/2008** privind desfășurarea activităților economice de către persoanele fizice autorizate, întreprinderile individuale și întreprinderile familiale, aprobată cu modificări și completări prin Legea nr. **182/2016**, diminuarea se raportează la veniturile realizate.

(12) Pe perioada aplicării măsurii prevăzute la alin. (1), salariații afectați de această măsură nu pot efectua muncă suplimentară la același angajator.

(13) Pe perioada aplicării măsurii prevăzute la alin. (1), salariaților afectați nu le poate fi redus programul de lucru în temeiul art. 52 alin. (3) din Legea nr. **53/2003** - **Codul muncii**, republicată, cu modificările și completările ulterioare.

(14) Prin excepție de la prevederile alin. (10), în cazul angajatorilor care aplică măsura prevăzută la alin. (1), acordarea de bonusuri, precum și alte adaosuri la salariul de bază pentru structura de management a angajatorului se efectuează după finalizarea perioadei de aplicare a măsurii.

(15) În lunile în care se aplică reducerea timpului de muncă, în condițiile prevăzute la alin. (1), angajatorul nu poate iniția concedieri colective.

(16) Prevederile alin. (1)-(15) se aplică și în cazul ucenicilor, cu condiția ca angajatorul să asigure ucenicului accesul la pregătire teoretică și practică pentru dobândirea competențelor prevăzute de standardul ocupațional, respectiv de standardul de pregătire profesională, potrivit Legii nr. **279/2005** privind ucenicia la locul de muncă, republicată, cu modificările ulterioare.

Art. 2

(1) Indemnizația prevăzută la art. 1 alin. (4) se ia în calcul la stabilirea stagiului de cotizare de minimum 12 luni în ultimele 24 de luni premergătoare datei înregistrării cererii pentru indemnizația de șomaj, acordată potrivit Legii nr. **76/2002** privind sistemul asigurărilor pentru șomaj și stimularea ocupării forței de muncă, cu modificările și completările ulterioare.

(2) Prin excepție de la prevederile art. 220⁵ din Legea nr. **227/2015**, cu modificările și completările ulterioare, angajatorii datorează contribuția asiguratorie pentru muncă pentru perioada prevăzută la art. 1 atât pentru drepturile salariale aferente timpului de muncă lucrat, cât și pentru indemnizația prevăzută la art. 1 alin. (4) care constituie stagiul asimilat în sistemul asigurărilor pentru șomaj.

(3) Pentru stabilirea și calculul indemnizației de șomaj prevăzute de Legea nr. **76/2002**, cu modificările și completările ulterioare, se utilizează și indemnizația prevăzută la art. 1 alin. (4).

Art. 3

(1) În cazul reducerii temporare a activității determinate de situațiile prevăzute la art. 1 alin. (1), pe perioada stabilită potrivit prevederilor art. 1 alin. (5), profesioniștii, astfel cum sunt reglementați de art. 3 alin. (2) din Legea nr. **287/2009** privind **Codul civil**, republicată, cu modificările ulterioare, precum și persoanele care au încheiate convenții individuale de muncă în baza Legii nr. **1/2005** privind organizarea și funcționarea cooperăției, republicată, cu modificările ulterioare, beneficiază, la cerere, în baza declarației pe propria răspundere, de o indemnizație lunară de 41,5% din câștigul salarial mediu brut prevăzut de Legea bugetului asigurărilor sociale de stat pe anul 2020 nr. **6/2020**, cu modificările și completările ulterioare.

(2) Plata indemnizației prevăzute la alin. (1) se realizează de la bugetul de stat alocat Ministerului Muncii și Protecției Sociale, prin Agenția Națională pentru Plăți și Inspecție Socială și agențiile pentru plăți și inspecție socială județene, respectiv a municipiului București.

(3) Pentru indemnizația prevăzută la alin. (1) se datorează impozit pe venit, contribuția de asigurări sociale și contribuția de asigurări sociale de sănătate, în cotele prevăzute în Legea nr. **227/2015**, cu modificările și completările ulterioare, sau potrivit reglementărilor specifice, în cazul profesioniștilor asigurați în sisteme proprii de asigurări sociale.

(4) Obligațiile fiscale menționate la alin. (3) se declară prin declarația unică privind impozitul pe venit și contribuțiile sociale datorate de persoanele fizice și se plătesc de către persoanele fizice beneficiare la termenul prevăzut la art. 122 alin. (1) din Legea nr. **227/2015**, cu modificările și completările ulterioare, cu excepția persoanelor care au încheiate convenții individuale de muncă

în baza Legii nr. 1/2005, republicată, cu modificările ulterioare, ale căror obligații fiscale se declară, se rețin și se plătesc de către societatea cooperativă, prin declarația privind obligațiile de plată a contribuțiilor sociale, impozitului pe venit și evidența nominală a persoanelor asigurate, la termenul prevăzute la art. 147 alin. (1) din Legea nr. 227/2015, cu modificările și completările ulterioare

(5) Durata efectivă de aplicare a măsurii prevăzute la alin. (1), categoriile de profesioniști, precum și procedura de plată a indemnizației se stabilesc prin hotărârea Guvernului prevăzută la art. 1 alin. (5). Prin excepție, în anul 2020, beneficiază de indemnizația prevăzută la alin. (1) profesioniștii și persoanele care au încheiate convenții individuale de muncă în baza Legii nr. 1/2005, republicată, cu modificările ulterioare, care au beneficiat de indemnizația prevăzută la art. XV alin. (1) din Ordonanța de urgență a Guvernului nr. 30/2020 pentru modificarea și completarea unor acte normative, precum și pentru stabilirea unor măsuri în domeniul protecției sociale în contextul situației epidemiologice determinate de răspândirea coronavirusului SARS-CoV-2, aprobată cu modificări și completări prin Legea nr. 59/2020, cu completările ulterioare.

Art. 4

(1) Pentru persoanele care desfășoară activități necalificate cu caracter ocazional, potrivit prevederilor Legii nr. 52/2011 privind exercitarea unor activități cu caracter ocazional desfășurate de zilieri, republicată, cu modificările și completările ulterioare, denumite în continuare *zilieri*, care își desfășoară activitatea în unul dintre domeniile prevăzute la art. 13 din Legea nr. 52/2011, republicată, cu modificările și completările ulterioare, afectate de întreruperea sau restrângerea activității ca urmare a efectelor coronavirusului SARS-CoV-2, pentru o perioadă de trei luni, la alegerea beneficiarului de lucrări, dar nu mai târziu de 31 decembrie 2020, se acordă de la bugetul de stat o sumă reprezentând 35% din remunerația cuvenită zilei de muncă.

(2) Suma prevăzută la alin. (1) se acordă de către beneficiarul de lucrări, din bugetul propriu, la momentul plății contravalorii muncii zilnice, și, ulterior, se decontează integral, la cererea acestuia, pentru persoanele pentru care a fost plătită, de la bugetul de stat alocat Ministerului Muncii și Protecției Sociale, prin Agenția Națională pentru Plăți și Inspecție Socială și agențiile pentru plăți și inspecție socială județene, respectiv a municipiului București. Decontarea se efectuează în termen de cel mult 10 zile de la data depunerii cererii, în baza unei proceduri care se aprobă prin hotărâre a Guvernului.

(3) Cererea prevăzută la alin. (2) însoțită de listele cu zilierii beneficiari ai sumei prevăzute la alin. (1) se depun de către beneficiarii de lucrări, spre decontare și încasare, la agențiile pentru plăți și inspecție socială județene, respectiv a municipiului București în a căror rază teritorială își desfășoară activitatea sau își au sediul social, lunar, pentru luna anterioară, până la data de 5 a fiecărei luni, în format electronic.

(4) În situația în care cererea este depusă de către beneficiarul de lucrări la o dată ulterioară celei prevăzute la alin. (3), suma aferentă lunii pentru care se solicită se decontează în luna următoare.

(5) Suma prevăzută la alin. (1) reprezintă venit de natură salarială pentru care se datorează impozit pe venit și contribuție de asigurări sociale pentru care există obligația plății potrivit prevederilor Legii nr. 227/2015, cu modificările și completările ulterioare.

Art. 5

(1) Până la 31 decembrie 2020, dar nu mai mult de o perioadă de 3 luni, la alegerea angajatorului, pentru angajații care încheie contracte individuale de muncă pe perioadă determinată de până la 3 luni, se asigură decontarea unei părți din salariul acordat acestora, suportată din bugetul asigurărilor pentru șomaj, reprezentând 41,5% din salariul aferent zilelor lucrate în aceste locuri de muncă, pentru o perioadă de lucru de 8 ore/zi, dar nu mai mult de 41,5% din câștigul salarial mediu brut prevăzut de Legea bugetului asigurărilor sociale de stat pe anul 2020 nr. 6/2020, cu modificările și completările ulterioare, aferent perioadei lucrate.

(2) Angajatorul are obligația de a plăti integral contravaloarea muncii prestate în baza contractului individual de muncă pe perioadă determinată, suma reprezentând procentul de 41,5% prevăzut la

alin. (1) fiind decontată ulterior de către Agenția Națională pentru Ocuparea Forței de Muncă, denumită în continuare ANOFM.

(3) Decontarea sumei prevăzute la alin. (1) se face la cererea angajatorilor pe baza declarației pe propria răspundere din care să rezulte îndeplinirea condițiilor prevăzute la alin. (1) însoțită de lista persoanelor pentru care se solicită decontarea sumei prevăzute la alin. (1), asumată de reprezentantul legal al angajatorului, după îndeplinirea de către aceștia a obligațiilor declarative și de plată aferente veniturilor din salarii și asimilate salariilor, prevăzute de Legea nr. **227/2015**, cu modificările și completările ulterioare, din perioada pentru care se face solicitarea.

(4) Decontarea din bugetul asigurărilor pentru șomaj a sumelor prevăzute la alin. (1) se efectuează în termen de cel mult 10 zile de la data depunerii cererii prevăzute la alin. (3), în baza unei proceduri care se aprobă prin hotărâre a Guvernului.

Art. 6

(1) Pentru desfășurarea activității în regim de telemuncă, în conformitate cu prevederile Legii nr. **81/2018** privind reglementarea activității de telemuncă, se acordă, o singură dată, angajatorilor pentru fiecare telesalariat un sprijin financiar în valoare de 2.500 lei în scopul achiziționării de pachete de bunuri și servicii tehnologice necesare desfășurării activității în regim de telemuncă.

(2) Suma prevăzută la alin. (1) se acordă, în ordinea depunerii solicitărilor, până la 31 decembrie 2020, din bugetul asigurărilor de șomaj, prin ANOFM, în limita fondurilor alocate cu această destinație, angajatorilor, pentru angajații care au lucrat în regim de telemuncă în perioada stării de urgență pentru cel puțin 15 zile lucrătoare.

(3) Modalitatea de acordare și categoriile de bunuri ce pot fi achiziționate conform alin. (1) se stabilesc prin ordin al ministrului muncii și protecției sociale, care se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I, în termen de 10 zile de la publicarea prezentei ordonanțe de urgență.

(4) În termen de 30 de zile de la acordarea sumei prevăzute la alin. (1), angajatorul are obligația de a transmite ANOFM documente justificative referitoare la achiziția categoriilor de bunuri stabilite prin ordinul ministrului muncii și protecției sociale.

(5) În cazul nerespectării obligației de transmitere a documentelor justificative referitoare la achiziția categoriilor de bunuri stabilite prin ordinul ministrului muncii și protecției sociale, angajatorul restituie integral suma acordată, în termen de 30 de zile de la expirarea termenului prevăzut la alin. (4).

Art. 7

(1) Prevederile prezentei ordonanțe de urgență nu se aplică următoarelor categorii de angajatori:

a) instituții publice, astfel cum sunt acestea definite prin Legea nr. **500/2002** privind finanțele publice, cu modificările și completările ulterioare, precum și prin Legea nr. **273/2006** privind finanțele publice locale, cu modificările și completările ulterioare;

b) angajatorii care se află în faliment, dizolvare, lichidare sau care au activitățile suspendate, potrivit legii;

c) angajatorii care sunt înregistrați în jurisdicții necooperante în scopuri fiscale.

(2) Indemnizația prevăzută la art. 1 alin. (4) nu se cumulează pentru același angajat cu măsura prevăzută la art. 5, cu măsurile active de sprijin acordate potrivit art. I și III din Ordonanța de urgență a Guvernului nr. **92/2020** pentru instituirea unor măsuri active de sprijin destinate angajaților și angajatorilor în contextul situației epidemiologice determinate de răspândirea coronavirusului SARS-CoV-2, precum și pentru modificarea unor acte normative și nici cu măsurile de stimulare a angajatorilor finanțate din bugetul asigurărilor pentru șomaj prevăzute de Legea nr. **76/2002**, cu modificările și completările ulterioare.

Art. 8

(1) Primirea la muncă sau prestarea oricărui alt tip de muncă, inclusiv în regim de telemuncă sau muncă la domiciliu în interesul angajatorului, a unuia sau a mai multor salariați, în afara programului de lucru stabilit în conformitate cu art. 1, constituie contravenție și angajatorul se sancționează cu amendă de 20.000 lei pentru fiecare persoană astfel identificată, fără a depăși valoarea cumulată de 200.000 lei.

(2) Dispozițiile referitoare la contravenția prevăzută la alin. (1) se completează cu prevederile Ordonanței Guvernului nr. 2/2001 privind regimul juridic al contravențiilor, aprobată cu modificări și completări prin Legea nr. 180/2002, cu modificările și completările ulterioare.

→ **Constatarea contravențiilor și aplicarea sancțiunilor potrivit prevederilor art. 8 se efectuează de către inspectorii de muncă.**

→ Pentru anul 2020, hotărârea Guvernului prevăzută la art. 1 alin. (5), art. 4 alin. (2) și art. 5 alin. (4) se aprobă în termen de maximum 30 de zile de la intrarea în vigoare a prezentei ordonanțe de urgență.

→ **Prevederile art. 8 intră în vigoare la 30 de zile de la data publicării prezentei ordonanțe de urgență în Monitorul Oficial al României, Partea I.**

✓ **ORDINUL ministrului sănătății și președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1416/820 din 7 august 2020 privind aprobarea Normelor metodologice pentru implementarea Legii nr. 165/2019 pentru completarea art. 234 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, publicat în Monitorul Oficial 720/10.08.2020**

→ Se aprobă Normele metodologice pentru implementarea Legii nr. 165/2019 pentru completarea art. 234 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, prevăzută în anexa care face parte integrantă din prezentul ordin.

→ Structurile de specialitate din cadrul Ministerului Sănătății, ale Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, precum și ale instituțiilor aflate în subordinea sau coordonarea acestora, implicate în procesul de informare al asiguraților, vor duce la îndeplinire prevederile prezentului ordin.

ANEXA

NORME METODOLOGICE din 7 august 2020 pentru implementarea Legii nr. 165/2019 pentru completarea art. 234 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății

Art. 1

(1) Persoana asigurată are dreptul de a fi informată la cerere, prin casele de asigurări de sănătate, cu privire la serviciile medicale, medicamentele și dispozitivele medicale decontate din bugetul Fondului național unic de asigurări sociale de sănătate de care a beneficiat în anul precedent.

(2) De dreptul prevăzut la alin. (1) beneficiază persoanele care dețin calitatea de asigurat în cadrul sistemului de asigurări sociale de sănătate, potrivit dispozițiilor art. 222 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată, cu modificările și completările ulterioare.

(3) În înțelesul prezentelor norme metodologice, termenii și noțiunile folosite au înțelesul celor prevăzute la art. 221 alin. (1) din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările și completările ulterioare.

Art. 2

(1) Lista privind serviciile medicale, medicamentele și dispozitivele medicale de care a beneficiat persoana asigurată în anul precedent, suportate din bugetul Fondului național unic de asigurări sociale de sănătate, denumită în continuare *Listă*, se pune la dispoziția acesteia de casa de asigurări de sănătate la care aceasta este luată în evidență.

(2) Prin *casă de asigurări de sănătate* se înțelege orice casă de asigurări de sănătate județeană, Casa de Asigurări de Sănătate a Municipiului București sau Casa Asiguraților de Sănătate a Apărării, Ordinii Publice, Siguranței Naționale și Autorității Judecătorești.

Art. 3

(1) În vederea obținerii informațiilor prevăzute la art. 2 alin. (1), asiguratul formulează o cerere al cărei model este prevăzut în anexa nr. 1, care face parte integrantă din prezentele norme metodologice.

(2) Cererea este pusă la dispoziția asiguratului pe site-ul caselor de asigurări de sănătate sau la sediile acestora.

(3) Cererea, completată și semnată de către persoana asigurată sau, după caz, reprezentantul legal al acesteia, se depune la sediul casei de asigurări de sănătate unde este luat în evidență asiguratul sau se transmite prin e-mail cu semnătură electronică calificată și este însoțită, după caz, de copia actului de împuternicire.

(4) În cazul cererilor care se depun la casele de asigurări de sănătate se verifică identitatea solicitantului.

(5) În situația în care solicitantul optează pentru transmiterea Listei prin intermediul poștei electronice, acesta va completa în cerere o parolă din 8 caractere, necesară accesării Listei.

Art. 4

Lista cuprinde serviciile medicale, îngrijirile la domiciliu, medicamentele, materialele sanitare și dispozitivele medicale, tehnologiile și dispozitivele asistive prevăzute în pachetul de bază, precum și serviciile medicale, medicamentele, materialele sanitare specifice, dispozitivele medicale și altele asemenea acordate în cadrul programelor naționale de sănătate curative decontate din bugetul Fondului național unic de asigurări sociale de sănătate, în ordine cronologică, cu precizarea furnizorului care le-a efectuat/eliberat, a datei efectuării/eliberării, precum și a contravalorii acestora, și are structura prevăzută în anexa nr. 2, care face parte integrantă din prezentele norme metodologice.

Art. 5

(1) Lista este pusă la dispoziția asiguratului sau, după caz, a reprezentantului legal al acestuia, personal sau prin e-mail, conform mențiunii acestuia din cererea depusă la casa de asigurări de sănătate, în termen de 45 de zile de la data înregistrării cererii la casa de asigurări de sănătate.

(2) În situația în care Lista este pusă personal la dispoziția asiguratului sau, după caz, a reprezentantului legal al acestuia, acesta va menționa pe exemplarul cererii care va fi arhivat la casa de asigurări de sănătate numele în clar, data, semnătura, precum și textul "am primit informațiile solicitate".

(3) În situația în care Lista este pusă la dispoziția asiguratului sau, după caz, a reprezentantului legal al acestuia prin e-mail, la exemplarul cererii care va fi arhivat la casa de asigurări de sănătate se atașează e-mailul prin care a fost transmisă Lista.

(4) Cererile ulterioare de furnizare a acelorași informații, pentru același an calendaristic, precum și cererile vizând alte perioade de timp decât anul calendaristic anterior formulării cererii se vor clasa, potrivit actelor normative în vigoare.

(5) Listele transmise persoanelor asigurate potrivit dispozițiilor prezentelor norme metodologice vor fi arhivate în format electronic.

Art. 6

(1) Casa de asigurări de sănătate are obligația înregistrării și gestionării cererilor asiguraților, precum și transmiterii datelor solicitate în termenul prevăzut la art. 5 alin. (1).

(2) Cererile înregistrate vor fi repartizate spre soluționare compartimentului cu atribuții prevăzute în acest sens în regulamentul de organizare și funcționare al casei de asigurări de sănătate sau, după caz, persoanei cu atribuții în acest sens prevăzute în fișa postului.

(3) Informațiile furnizate vor fi extrase din Platforma informatică din asigurările de sănătate, în baza unei proceduri instituite la nivelul fiecărei case de asigurări de sănătate, aprobată prin decizie a directorului general.

→ Lista poate fi solicitată și accesată și prin intermediul dosarului electronic de sănătate, după autentificarea solicitantului în baza parolei de acces și a matricei de securitate proprii, în conformitate cu prevederile art. 346⁷ din Legea nr. **95/2006**, republicată, cu modificările și completările ulterioare, din momentul în care această funcționalitate va fi disponibilă în cadrul sistemului dosarului electronic de sănătate al pacientului.

Prelucrarea datelor cu caracter personal se realizează cu respectarea prevederilor Regulamentului (UE) 2016/679 al Parlamentului European și al Consiliului din 27 aprilie 2016 privind protecția persoanelor fizice în ceea ce privește prelucrarea datelor cu caracter personal și privind libera circulație a acestor date și de abrogare a Directivei 95/46/CE (Regulamentul general privind protecția datelor), precum și a celorlalte prevederi legale în vigoare privind prelucrarea datelor cu caracter personal.

▣ **ANEXA nr. 1: CERERE**

▣ 1. Se completează de asigurat, pentru cererea formulată în nume propriu:

Subsemnatul/a,, domiciliat/ă în, CID/CNP, BI/CI, persoană asigurată în evidența Casei de Asigurări de Sănătate (CAS), vă solicit să îmi furnizați Lista serviciilor medicale, medicamentelor și dispozitivelor medicale decontate din bugetul Fondului național unic de asigurări sociale de sănătate de care am beneficiat în anul precedent.

▣ 2. Se completează de reprezentantul legal al asiguratului:

Subsemnatul/a, domiciliat/ă în, CID/CNP, BI/CI, împuternicit/ă legal al/a domnului/doamnei domiciliat/ă în, CID/CNP, BI/CI, persoană asigurată în evidența CAS, prin, vă solicit să îmi furnizați

(Se trec tipul, numărul și data actului de împuternicire.)

Lista serviciilor medicale, medicamentelor și dispozitivelor medicale decontate din bugetul Fondului național unic de asigurări sociale de sănătate de care a beneficiat persoana care m-a împuternicit în anul Anexez la prezenta cerere o copie a actului de împuternicire.

▣ 3. Solicit ca această listă să îmi fie pusă la dispoziție (Se bifează o singură opțiune.):

la ghișeul CAS

prin e-mail, pe adresa

Parolă de acces:

|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

▣ 4. Înțeleg că informațiile colectate și prelucrate de către CAS¹ fac parte din categoria datelor cu caracter personal, conform Regulamentului (UE) 2016/679 al Parlamentului European și al Consiliului din 27 aprilie 2016 privind protecția persoanelor fizice în ceea ce privește prelucrarea datelor cu caracter personal și privind libera circulație a acestor date și de abrogare a Directivei 95/46/CE (Regulamentul general privind protecția datelor), precum și celorlalte prevederi legale în vigoare privind prelucrarea datelor cu caracter personal și sunt furnizate în scopul soluționării prezentei cereri.

¹ Cererile puse la dispoziția asiguraților potrivit art. 3 alin. (2) din normele metodologice se vor completa cu datele de contact ale fiecărei case de asigurări de sănătate.

Pentru informații suplimentare vă rugăm să vă adresați responsabilului cu protecția prelucrărilor de date² din cadrul CAS

² Cererile puse la dispoziția asiguraților potrivit art. 3 alin. (2) din normele metodologice se vor completa cu datele de contact ale responsabilului cu protecția datelor al fiecărei case de asigurări de sănătate.

Data

Semnătura

▣ **ANEXA nr. 2: LISTA serviciilor medicale, medicamentelor și dispozitivelor medicale decontate din Fondul național unic de asigurări sociale de sănătate în anul**

Nr. crt.	Tipul serviciului	Furnizorul	Data	Suma decontată
1	Medicina primară			
	servicii		...	

			...	
	capita			
2	Ambulatoriu de specialitate clinic	
		
3	Ambulatoriu de medicină fizică și de reabilitare	
		
4	Medicina dentară	
		
5	Investigații paraclinice	
		
6	Spitalizare continuă	
		
7	Spitalizare de zi	
		
8	Îngrijiri medicale la domiciliu	
		
9	Îngrijiri paleative la domiciliu	
		
10	Consultații de urgență și transport neasistat	
		
11	Recuperare în sanatorii și preventorii	
		
12	Dispozitive medicale	
		
13	Medicamente	
	serie/număr prescripție	
	
14	Servicii programe naționale de sănătate curative	
		

ORDINUL ministrului economiei, energiei și mediului de afaceri nr. 2654 din 10 august 2020 privind prorogarea termenului prevăzut la pct. 6 subpct. 6.8 alin. (5) din Schema de ajutor *de minimis* prevăzută în cadrul Programului Start-up Nation, aprobată prin Ordinul ministrului pentru mediul de afaceri, comerț și antreprenariat nr 1.854/2018, publicat în Monitorul Oficial 721/11.08.2020

→ Prin derogare de la prevederile pct. 6 subpct. 6.8 alin. (5) din Schema de ajutor *de minimis* prevăzută în cadrul Programului Start-up Nation, aprobată prin Ordinul ministrului pentru mediul de afaceri, comerț și antreprenariat nr 1.854/2018, **toate cererile de plată/rambursare aferente acordurilor de finanțare se pot depune până la data de 31.12.2020.**

→ Prezentul ordin poate fi contestat în temeiul Legii contenciosului administrativ nr. 554/2004, cu modificările și completările ulterioare

ORDINUL ministrului sănătății nr. 1421 din 10 august 2020 pentru modificarea anexei la Ordinul ministrului sănătății nr. 654/2020 privind aprobarea Metodologiei pentru colectarea, testarea, procesarea, stocarea și distribuția plasmei de la donator vindecat de COVID-19 și utilizarea monitorizată pentru pacienții critici cu COVID-19 din secțiile ATI, publicat în Monitorul Oficial 725/11.08.2020

→Anexa la Ordinul ministrului sănătății nr. 654/2020 se modifică și se înlocuiește cu anexa care face parte integrantă din prezentul ordin.

ANEXĂ:

METODOLOGIE pentru colectarea, testarea, procesarea, stocarea și distribuția plasmei de la donator vindecat de COVID-19 și utilizarea monitorizată pentru pacienții critici cu COVID-19 din secțiile ATI

Prin prezenta metodologie se asigură respectarea standardelor actuale din legislația națională în domeniul transfuziei sanguine pentru colectarea, testarea, prelucrarea, stocarea și distribuirea sângelui și a componentelor sanguine, respectând totodată principiul donării voluntare neremunerate și ghidul tehnic elaborat de Comisia Europeană cu privire la colectarea, testarea, procesarea, stocarea, distribuția și utilizarea monitorizată a plasmei provenite de la donatorii vindecați de COVID-19 pentru tratamentul COVID-19.

Donarea de sânge total sau plasmă de către donatorii vindecați de COVID-19 este voluntară și neremunerată, în condițiile prevăzute în Legea nr. 282/2005 privind organizarea activității de transfuzie sanguină, donarea de sânge și componente sanguine de origine umană, precum și asigurarea calității și securității sanitare, în vederea utilizării lor terapeutice, republicată, cu completările ulterioare.

1. Eligibilitatea potențialului donator vindecat de COVID-19

1. Centrele de transfuzie sanguină vor încheia protocoale de colaborare cu spitalele care diagnostichează și tratează pacienți cu COVID-19 în vederea identificării pacienților vindecați, potențial eligibili ca donator.

2. Spitalele vor furniza centrelor de transfuzie sanguină datele personale și datele de contact ale pacienților externati potențial eligibili ca donatori, rezultatele testelor RT-PCR și ale testelor serologice (dacă sunt disponibile) din perioada internării și data externării, cu respectarea regulilor naționale și ale Uniunii Europene (UE) de protecție a datelor cu caracter personal și a prevederilor Legii drepturilor pacienților nr. 46/2003, cu modificările și completările ulterioare, care vizează caracterul confidențial al datelor despre pacient și a confidențialității actului medical, prin semnarea de către pacient a unui consimțământ informat.

3. Direcțiile de sănătate publică județene și a municipiului București și medicii de familie care monitorizează persoanele asimptomatice cu RT-PCR pozitiv sau/și diagnosticate cu COVID-19 forme ușoare, aflate în izolare, informează persoanele respective despre posibilitatea de a dona sânge total/plasmă după confirmarea vindecării și a dispariției riscului de transmitere a bolii, în vederea tratării monitorizate a pacienților critici cu COVID-19, și îi informează cu privire la centrele de transfuzie sanguine, cu respectarea regulilor naționale și ale UE de protecție a datelor cu caracter personal și a prevederilor Legii drepturilor pacienților nr. 46/2003, cu modificările și completările ulterioare, care vizează caracterul confidențial al datelor despre pacient și confidențialitatea actului medical, prin semnarea de către pacient a unui consimțământ informat.

4. Centrele de transfuzie sanguină vor contacta persoanele vindecate potențial eligibile ca donatori și le vor programa pentru evaluare clinico-biologică în vederea stabilirii eligibilității ca donator vindecat de COVID-19.

5. Centrele de transfuzie sanguină asigură informarea populației cu privire la criteriile de eligibilitate ca donator vindecat de COVID-19 prin publicarea informațiilor pe site și la sediu.

6. Persoanele cu istoric de infecție cu SARS-CoV-2 aflate în afara riscului de transmitere a bolii pot contacta direct centrele de transfuzie sanguină pentru evaluare clinico-biologică în vederea donării de sânge total/plasmă.

7. Potențialii donatori de sânge total/plasmă vor fi selectați dintre persoanele care pot dovedi istoricul de infecție cu SARS-CoV-2 și dispariția riscului de transmitere a bolii prin:

a) bilet de externare/scrisoare medicală în care sunt menționate diagnosticul COVID-19 confirmat prin RT-PCR și confirmarea vindecării printr-un test RT-PCR negativ (recoltare din tractul respirator superior) - poate dona la minimum 14 zile de la confirmarea vindecării;

b) bilet de externare/scrisoare medicală în care este menționat diagnosticul COVID-19 confirmat prin RT-PCR și în care se consemnează perioada de izolare ulterioară externării pe criterii clinice și biologice - poate dona la 28 de zile de la încetarea perioadei de izolare;

c) test RT-PCR pozitiv pentru infecția cu SARS-CoV-2 și un document eliberat de direcțiile de sănătate publică județene și a municipiului București care atestă încetarea perioadei de izolare, în condițiile în care nu a fost internat - poate dona la 28 de zile de la încetarea perioadei de izolare;

d) test RT-PCR pozitiv pentru infecția cu SARS-CoV-2 efectuat în urmă cu cel puțin 28 de zile în condițiile în care nu a fost internat sau înscris în evidența direcțiilor de sănătate publică județene și a municipiului București;

e) rezultat pozitiv la o testare cantitativă de anticorpi neutralizanți anti SARS CoV-2 IgG, efectuată voluntar, în cazul persoanelor asimptomatice care nu au fost confirmate printr-un test RT-PCR pozitiv - poate dona la minimum 14 zile de la data efectuării testului.

8. Cerințe minime pentru admiterea ca donator vindecat de COVID-19:

a) semnarea consimțământului informat pentru intrarea în procedura de selecție în vederea donării de plasmă prin plasmafereză și/sau sânge total și pentru transmiterea codificată a datelor privind donarea în baza de date națională și europeană;

b) prezentarea documentelor prevăzute la pct. 7, care să ateste istoricul de infecție cu SARS-CoV-2, respectiv încetarea riscului de transmitere a bolii;

c) încadrarea în toate criteriile standard pentru donarea de sânge total sau plasmă, conform legislației naționale;

d) intervalul între două donări de plasmă succesive este de cel puțin 14 zile.

II. Colectare, procesare și stocare

1. Donatorii vindecați de COVID-19 declarați eligibili vor dona în centrele de transfuzie sanguină. Ulterior evaluării clinico-biologice, medicul responsabil din centrul de transfuzie sanguină stabilește modalitatea de recoltare: plasmafereză, ca opțiune prioritară, sau recoltarea de sânge total, dacă donatorul nu se califică pentru donarea prin afereză sau nu există echipamente și/sau consumabile pentru plasmafereză disponibile.

2. În cazul donării prin plasmafereză, plasma obținută se împarte înainte de congelare în 2-3 unități separate (de exemplu, 3 x 200 ml), identificate individual, printr-un cod unic, astfel încât să se asigure trasabilitatea fiecărei unități de plasmă obținute.

3. În cazul recoltării de sânge total, acesta se va separa în plasmă proaspăt congelată și concentrat eritrocitar, conform procedurii curente de preparare a plasmei proaspăt congelate din sânge total din centrul de transfuzie sanguină. Unitățile de concentrat eritrocitar sunt eliberate din carantină și etichetate conform procedurii centrului de transfuzie sanguină, în conformitate cu normele în vigoare.

4. Unitățile de plasmă, indiferent de metoda de recoltare, se congelează rapid, fără a se depăși 6 ore de la recoltare, la o temperatură de sub -25°C, care să asigure congelarea completă în maximum o oră. După congelarea rapidă se stochează la o temperatură de sub 25°C, monitorizată, în spații special dedicate.

5. Unitățile finale de plasmă, indiferent de metoda de recoltare, se etichetează în mod specific ca "Plasmă proaspăt congelată de la donator vindecat de COVID-19 (PPC-DV-COVID-19)", iar pe eticheta finală a unității se aplică mențiunea "A se utiliza exclusiv pentru pacienți cu COVID-19".

Toate celelalte cerințe privind informațiile minime obligatoriu de furnizat pe eticheta finală a unității de plasmă, prevăzute de normele în vigoare, se aplică.

6. Unitățile finale de plasmă PPC-DV-COVID-19 vor fi carantinate și vor putea fi eliberate din carantină și distribuite spitalelor doar după calificarea biologică.

7. Orice reacție adversă severă apărută la donatorul vindecat de COVID-19 în timpul sau după donare se notifică în termen de 48 de ore la Institutul Național de Hematologie Transfuzională (INHT) și la Inspekția sanitară de stat din Ministerul Sănătății.

III. Testarea componentelor sanguine obținute de la donator vindecat de COVID-19

1. Pentru calificarea biologică a componentelor sanguine se aplică la nivelul centrelor de transfuzie sanguină protocolul de testare conform legislației în vigoare și algoritmului de testare elaborat de către Institutul Național de Hematologie Transfuzională (INHT) pentru controlul biologic al donărilor de sânge total și de componente sanguine.

2. Centrele de transfuzie sanguină vor trimite către INHT eșantioane aferente donărilor efectuate de donatorii vindecați de COVID-19 în vederea testării suplimentare:

a) testare PCR pentru virusurile transmisibile prin sânge: HIV, HBV, HCV;

b) testare pentru depistarea anticorpilor anti-SARS-CoV-2 IgG, cu exprimarea titrului de anticorpi neutralizanți IgG. Eligibilitatea plasmei este dată de un titru de > 1:160 pentru testul calitativ specific pentru IgG;

c) testarea anticorpilor anti-HLA la donatorii cu antecedente de transfuzie de sânge și donatori de sex feminin care au avut sarcini.

3. În urma testelor efectuate, INHT transmite centrelor de transfuzie sanguină rezultatele care confirmă sau infirmă eligibilitatea plasmei proaspăt congelate pentru distribuție și administrare monitorizată pentru pacienți cu COVID-19.

4. Dacă testul relevă absența anticorpilor sau un titru al anticorpilor neutralizanți anti-SARS-CoV-2 < 160 cu metoda EIA sau o valoare echivalentă printr-o altă metodă, dar rezultatele testelor pentru calificarea biologică permit eliberarea din carantină, plasma va fi și etichetată ca plasmă proaspăt congelată (PPC), reetichetată și pusă la dispoziție pentru o altă utilizare. Unitățile de plasmă cu Ac anti-HLA prezenți nu se eliberează din carantină în vederea administrării terapeutice monitorizate la pacienți cu COVID-19. Centrele de transfuzie sanguină vor arhiva în serotecă eșantioane suplimentare de plasmă/ser aferente donării pentru studii de referință, de exemplu, 10 x 0,5 ml eșantioane congelate.

IV. Distribuția PPC-DV-COVID-19

1. Plasma obținută de la donator vindecat de COVID-19, calificată ca PPC-DV-COVID-19, va fi distribuită de către centrele de transfuzie sanguină, la cererea spitalelor din județul respectiv prevăzute în Ordinul ministrului sănătății nr. **555/2020** privind aprobarea Planului de măsuri pentru pregătirea spitalelor în contextul epidemiei de coronavirus COVID-19, a Listei spitalelor care asigură asistența medicală pacienților testați pozitiv cu virusul SARS-CoV-2 în faza I și în faza a II-a și a Listei cu spitalele de suport pentru pacienții testați pozitiv sau suspecți cu virusul SARS-CoV-2, cu modificările și completările ulterioare, care au primit avizul Comisiei de Anestezie și Terapie Intensivă (ATI).

2. În cazul în care la nivelul unui județ centrul de transfuzie sanguină nu poate acoperi cererea din stocul local, persoana responsabilă din centrul de transfuzie sanguină respectiv va solicita transferul de unități PPC-DV-COVID-19 de la un alt centru. Informațiile privind stocul disponibil de PPC-DV-COVID-19 eliberate din carantina la nivel național sunt centralizate de către INHT și transmise zilnic către Ministerul Sănătății și centrele de transfuzie sanguină. Transportul unităților de PPC-DV-COVID-19 se asigură, după caz, cu mijlocul de transport al centrului de transfuzie sanguină beneficiar sau cu sprijinul serviciilor de ambulanță județene (SAJ) și al Serviciului de Ambulanță București-Ilfov (SABIF) sau al Serviciului Mobil de Urgență, Reanimare și Descarcerare (SMURD).

3. Datele privind activitatea de recrutare, evaluare clinico-biologică, recoltare de sânge total/plasmă de la donatori vindecați de COVID-19, calificarea biologică și distribuția componentelor sanguine rezultate se centralizează la nivelul fiecărui centru de transfuzie sanguină și se transmit INHT și

persoanei special desemnate în acest sens de Ministerul Sănătății să transmită informațiile în platforma EU CCP Database.

▣V.Utilizarea monitorizată a PPC-DV-COVID-19 la pacienții critici cu COVID-19 din secțiile de anestezie și terapie intensivă (ATI)

1.Spitalele vor face o solicitare către Ministerul Sănătății pentru includerea secțiilor sau compartimentelor ATI în rețeaua de administrare monitorizată a PPC-DV-COVID-19 la pacienții critici cu COVID-19. Solicitarea va fi avizată de Comisia de specialitate ATI a Ministerului Sănătății.

2.Comisia ATI a Ministerului Sănătății va furniza spitalelor protocolul de administrare a PPC-DV-COVID-19 și monitorizare a evoluției pacienților, realizat în colaborare cu Societatea Română de ATI.

▣3.Plasma se va administra doar pacienților critici infectați, confirmați cu COVID-19 prin metoda RT-PCR. cu vârsta de cel puțin 18 ani, care sunt de acord cu administrarea de PPC-DV-COVID-19 prin semnarea consimțământului informat și care se încadrează în următoarele criterii:

a)se află într-o secție de ATI, avizată de Comisia de ATI, dintr-un spital desemnat prin Ordinul ministrului sănătății nr. **555/2020** privind aprobarea Planului de măsuri pentru pregătirea spitalelor în contextul epidemiei de coronavirus COVID-19, a Listei spitalelor care asigură asistența medicală pacienților testați pozitiv cu virusul SARS-CoV-2 în faza I și în faza a II-a și a Listei cu spitalele de suport pentru pacienții testați pozitiv sau suspecti cu virusul SARS-CoV-2, cu modificările și completările ulterioare;

b)prezintă o progresie rapidă a unei pneumonii severe/a unor infiltrate pulmonare (> 50% în 24-48 ore), în ciuda tratamentului administrat;

c)sunt ventilați mecanic de mai puțin de 10 zile sau în pragul intubației și ventilației mecanice (dispnee severă, frecvență respiratorie crescută, saturație în oxigen < = 93% cu oxigen pe mască facială, paCO₂ > 55 mmHg la pacienții fără BPCO).

▣4.Spitalele care administrează tratamentul monitorizat cu PPC-DV-COVID-19 vor raporta Comisiei ATI a Ministerului Sănătății următoarele informații cu privire la pacienții cărora li s-a administrat PPC-DV-COVID-19:

a)sex, vârstă, comorbidități;

b)momentul administrării transfuziei (în număr de zile de la debutul bolii);

c)numărul, volumul și codurile unităților transfuzate;

d)terapii administrate pacientului în paralel (altele decât îngrijirea de susținere);

▣e)evoluția clinică și biologică a pacienților în funcție de scala de progresie a bolii la următoarele momente de timp:

(i)înainte de transfuzie;

(ii)> 5 zile după transfuzie;

(iii)la externare;

f)orice reacții adverse severe sau incidente legate eventual de administrarea PPC-DV-COVID-19;

g)celelalte date clinice și biologice din protocolul de administrare;

h)durata spitalizării - intervalul internare-externare/deces.

5.Informațiile prevăzute la pct. 4 vor fi centralizate la nivelul Comisiei ATI, care le va înainta Ministerului Sănătății, INHT și persoanei special desemnate în acest sens de Ministerul Sănătății să transmită informațiile în platforma EU CCP Database, cu respectarea regulilor naționale și ale UE de protecție a datelor cu caracter personal și a prevederilor Legii drepturilor pacienților nr. **46/2003**, cu modificările și completările ulterioare, care vizează caracterul confidențial al datelor despre pacient și confidențialitatea actului medical.

6.Notificările incidentelor și reacțiilor adverse severe ale primitorilor de plasmă PPC-DV-COVID-19 raportate de către spitale se vor face conform legislației în vigoare, către centrele de transfuzie sanguină și Inspekția sanitară de stat din Ministerul Sănătății. Rezultatele centralizate vor fi incluse în exercițiul anual de raportare SARE către Comisia Europeană.

