



NICOLAE TESTEMITANU
STATE UNIVERSITY
OF MEDICINE AND PHARMACY
OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA

MJHS

Moldovan
Journal of
Health
Sciences

Vol. 23
1/2020

REVISTA DE ȘTIINȚE ALE SĂNĂȚĂII DIN MOLDOVA

Categoria B

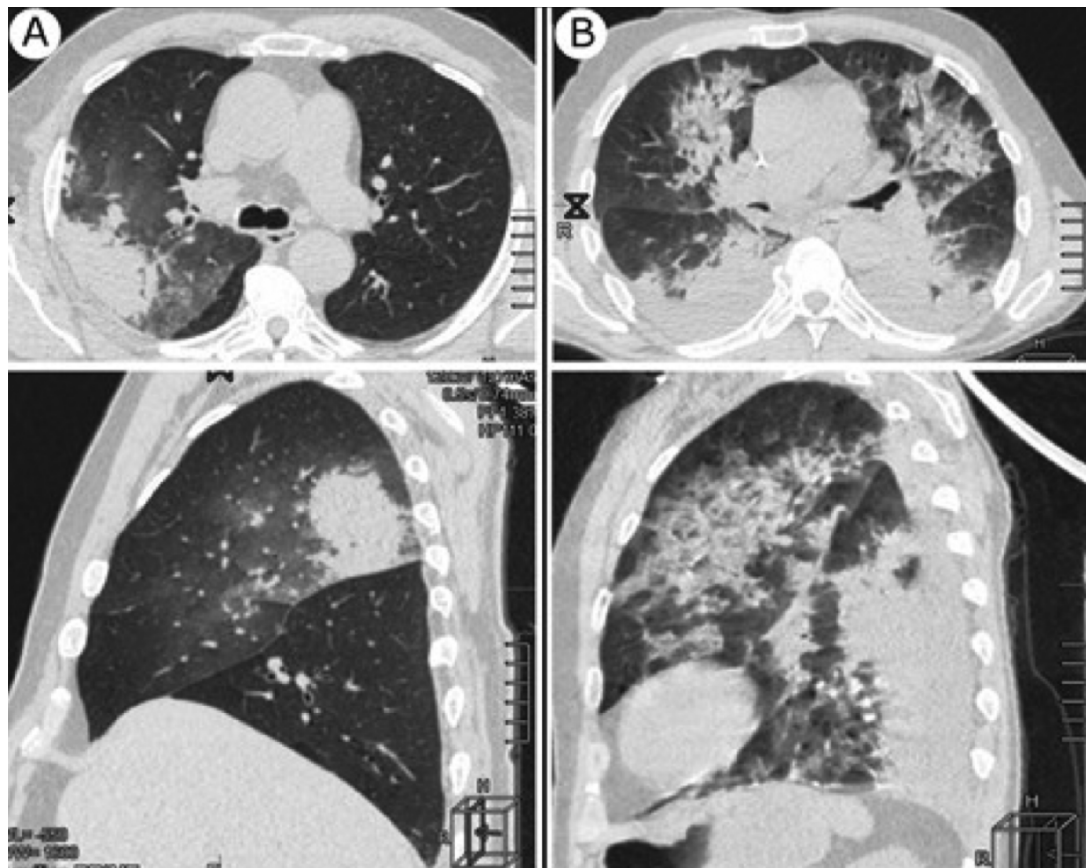
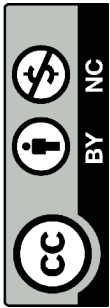


Ediție specială
COVID-19: aspecte fundamentale

CONTENT HIGHLIGHTS:

Natalia Rotaru *et al.*

Imaging features and diagnosis of SARS-CoV-2 infection:
review article



ISSN 2345-1467

Quamatel

famotidină

Secretul stomacului sănătos!

- ✓ **Tratamentul ulcerului gastric**
- ✓ **Tratamentul ulcerului duodenal**
- ✓ **Profilaxia și tratamentul refluxului gastroesofagian**



KEDP/DACS/PJ

DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI: Quamatel 20 mg, comprimate filmate; Quamatel 40 mg, comprimate filmate; Quamatel 20 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă. **COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ:** Fiecare comprimat filmat conține famotidină 20 mg sau 40 mg; Fiecare flacon cu pulbere conține famotidină 20 mg. **INDICAȚII TERAPEUTICE:** Ulcer duodenal; ulcer gastric benign; boala de reflux gastro-esofagian; alte maladii însoțite de hipersecreția sucului gastric (de ex., sindromul Zollinger-Ellison); profilaxia recidivelor ulcerose; profilaxia sindromului de aspirație în anestezia generală (sindrom Mendelson). **DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE:** Pentru tratamentul ulcerului duodenal acut doza recomandată este de 40 mg famotidină o dată pe zi, seara la culcare sau câte 20 mg de 2 ori pe zi (seara și dimineața) timp de 4-8 săptămâni. La majoritatea pacienților care urmează această schemă de administrare, remisiunea se produce în decurs de 4 săptămâni. În cazul pacienților la care ulcerul nu s-a vindecat complet după 4 săptămâni de tratament, se recomandă continuarea acestuia pe perioada următoarelor 4 săptămâni. În ulcer gastric benign, doza recomandată este de 40 mg famotidină o dată pe zi, seara la culcare, timp de 4-8 săptămâni. Profilaxia recidivelor ulcerose: doza recomandată este de 20 mg famotidină o dată pe zi, seara la culcare. În boala de reflux gastro-esofagian doza recomandată este de 20 mg famotidină de 2 ori pe zi (seara și dimineața) timp de 6-12 săptămâni. Când refluxul gastro-esofagian este asociat cu prezența de inflamații esofagiene, se recomandă 20-40 mg famotidină, timp de 12 săptămâni. Sindromul Zollinger-Ellison La pacienții care nu au fost tratați anterior cu preparate antisecretoorii, doza inițială uzuală este de 20 mg famotidină fiecare 6 ore. Apoi dozajul trebuie corejat în funcție de starea clinică a pacientului. La pacienții tratați anterior cu alți antagoniști H₂, Quamatel se poate administra în locul acestora, în doză mai mare decât doza inițială recomandată de 20 mg famotidină fiecare 6 ore. Tratamentul va continua până la ameliorarea simptomelor clinice. În anestezia generală, pentru a preveni sindromul de aspirație Se recomandă 40 mg famotidină, seara înainte de operație sau dimineața, în ziua operației. Quamatel soluție injectabilă se va administra numai intravenos!

Quamatel soluție injectabilă se va administra numai în condiții de staționar la pacienții, care administrarea pe cale orală a preparatelor este imposibilă. Imediat, cum va fi posibil se va trece la administrarea pe cale orală a preparatelor. Doza uzuală constituie câte 20 mg de 2 ori pe zi (fiecare 12 ore), intravenos. **CONTRAINDICAȚII:** Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct 6.1. A fost observată o sensibilitate încrucișată în această clasă de compuși. Prin urmare, Quamatel nu trebuie administrat la pacienții cu antecedente de hipersensibilitate la alți antagoniști ai receptorilor H₂. **REAȚII ADVERSE:** Famotidina a fost dovedit a fi în general, bine tolerată. Următoarele reacții adverse au fost raportate foarte rar sau rar, după punerea pe piața de comercializare. În multe cazuri, totuși, nu a fost stabilită o relație de cauzalitate în terapia cu famotidină. **EFACTE ASUPRA CAPACITĂȚII DE A CONDUCE VEHICULE ȘI DE A FOLOSI UTILAJE:** Unii pacienți au prezentat reacții adverse, cum ar fi amețeli și dureri de cap în timp ce luau famotidina. Pacienții trebuie să fie informați că aceștea ar trebui să evite conducerea vehiculelor sau mașinilor de operare sau de a face activități care necesită vigilență prompt în cazul în care prezintă aceste simptome. **PRECAUȚII SPECIALE:** Fără cerințe speciale. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală. **DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE:** Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21. 1103 Budapest Ungaria. **DATA REVIZUIRII TEXTULUI** Martie 2018

CertIFICATE Nr. 24413; 24414; 24415 din 26.03.2018.

„Acest material publicitar este destinat persoanelor calificate să prescrie, să distribuie și/sau să elibereze medicamente”.
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției <http://nomenclator.amed.md/>

SUMAR

CONTENT

EDITORIAL		EDITORIAL	
	Stanislav Groppa COVID-19: markerul unei noi ere	6	Stanislav Groppa COVID-19: the marker of a new era
ARTICOLE DE SINTEZĂ		ARTICOLE DE SINTEZĂ	
	Igor Cemortan, Valentina Vorobjbit, Svetlana Capcelea, Mariana Ulinici, Eugen Ursu, Dan Croitoru, Tatiana Grigoriev Biologia virusului SARS-CoV-2: sinteză narativă	8	Igor Cemortan, Valentina Vorobjbit, Svetlana Capcelea, Mariana Ulinici, Eugen Ursu, Dan Croitoru, Tatiana Grigoriev Biology of SARS-CoV-2 virus: narrative review
	Valeriu Cobet, Ion Jeru, Victoria Rotaru, Lilia Tacu, Eleonora Bors, Stela Todiraș, Cornel Hangan Mecanisme patogenetice ale infecției cu SARS-CoV-2	17	Valeriu Cobet, Ion Jeru, Victoria Rotaru, Lilia Tacu, Eleonora Bors, Stela Todiraș, Cornel Hangan Pathogenetic mechanisms of SARS-CoV-2 infection
	Adriana Goiman, Elena Portnoi, Dumitru Brînza, Eugen Melnic Prezentarea clinică și rezultatele autopsiei la pacienții cu COVID-19	29	Adriana Goiman, Elena Portnoi, Dumitru Brinza, Eugen Melnic The clinical presentation and autopsy findings in COVID-19 patients
	Angela Paraschiv, Luminița Guțu, Diana Spătaru, Ion Berdeu, Vasile Sofronie, Aliona Nastas Aspecte epidemiologice în infecția COVID-19 bazate pe evidențe curente: articol de sinteză narativă	35	Angela Paraschiv, Luminita Gutu, Diana Spataru, Ion Berdeu, Vasile Sofronie, Aliona Nastas Epidemiological aspects in COVID-19 infection based on current evidences: article of narrative synthesis
	Anatolie Vișnevschi, Alina Toma Evaluarea de laborator a pacienților cu infecția COVID-19: revistă critică de literatură	47	Anatolie Visnevschi, Alina Toma Laboratory assessment of patients with COVID-19 infection: critical review
	Natalia Rotaru, Ion Codreanu, Andrei Cealan, Diana Zagadailov, Ana Balabchina, Dumitru Cravcenco, Carolina Sanduța, Andrei Scripnic, Vasile Purcel, Lina Cobileanu, Ludmila Tertîșnii, Oxana Maliga Manifestările imagistice și diagnosticul infecției SARS-CoV-2: articol de sinteză	59	Natalia Rotaru, Ion Codreanu, Andrei Cealan, Diana Zagadailov, Ana Balabchina, Dumitru Cravcenco, Carolina Sanduta, Andrei Scripnic, Vasile Purcel, Lina Cobileanu, Ludmila Tertisnii, Oxana Maliga Imaging features and diagnosis of SARS-CoV-2 infection: review article
	Nicolae Bacinschi, Lucia Țurcan, Ecaterina Stratu, Ina Pogonea, Lilia Podgurschi, Ianoș Corețchi Direcțiile strategice în tratamentul infecției COVID-19	77	Nicolae Bacinschi, Lucia Turcan, Ecaterina Stratu, Ina Pogonea, Lilia Podgurschi, Ianos Coretchi Strategic directions in the treatment of COVID-19 infection
	Adrian Belfi, Veaceslav Crivorucica, Ghenadie Severin, Stanislav Manastârschi, Victor Iapăscurtă, Elvira Fortuna Tratamentele medicamentoase, utilizate în cadrul terapiei intensive a pacienților cu SARS-CoV-2: revistă critică de literatură	90	Adrian Belii, Veaceslav Crivorucica, Ghenadie Severin, Stanislav Manastarschi, Victor Iapascurta, Elvira Fortuna Drug therapy used in intensive care, for patients with SARS-CoV-2: critical review of the literature

Ion Chesov, Serghei Șandru, Diana Boleac, Natalia Belii, Svetlana Plămădeală	101	Ion Chesov, Serghei Sandru, Diana Boleac, Natalia Belii, Svetlana Plamadeala
Asistența anestezicologică la pacienții suspecți sau confirmați cu infecție SARS-CoV-2: revistă critică de literatură		Anaesthetic management of patients suspected or confirmed with SARS-CoV-2 infection: critical review of the literature
Ruslan Baltaga, Ivan Cîvirjic, Ion Grabovschi, Oleg Arnaut, Serghei Cobilețchi, Serghei Șandru	122	Ruslan Baltaga, Ivan Civirjic, Ion Grabovschi, Oleg Arnaut, Serghei Cobilețchi, Serghei Sandru
Suportul respirator la pacienții COVID-19 în terapia intensivă: articol de sinteză narativă		Respiratory support in COVID-19 patients in intensive care: a narrative review
Emil Ceban, Victor Cojocaru, Dinu Condrea, Sergiu Ursul, Doriană Cojocaru, Andrei Uncuța, Corina Gutium, Victoria Rusu, Mihail Todiras	136	Emil Ceban, Victor Cojocaru, Dinu Condrea, Sergiu Ursul, Doriană Cojocaru, Andrei Uncuța, Corina Gutium, Victoria Rusu, Mihail Todiras
Rolul feritinei în determinarea gradului de severitate al pacienților critici suferinzi de COVID-19, plasați în Unitățile de Terapie Intensivă		The role of ferritin in determining the severity of critical patients with COVID-19 admitted in Intensive Care Units
Dumitru Cheptea, Svetlana Cociu, Angela Cazacu-Stratu, Raisa Deleu Strategiile de prevenire și limitare a răspândirii pandemiei COVID-19	146	Dumitru Cheptea, Svetlana Cociu, Angela Cazacu-Stratu, Raisa Deleu Strategies of prevention and control of COVID-19 pandemic
Larisa Spinei, Alina Ferdohleb, Nina Globa, Irina Nicov Managementul pandemiei COVID-19 la nivel mondial – strategii ale Organizației Mondiale a Sănătății și ale unor țări: sinteză narativă	158	Larisa Spinei, Alina Ferdohleb, Nina Globa, Irina Nicov The COVID-19 pandemic worldwide management – strategies of the World Health Organization and some Countries: a narrative review
Elena Ciobanu, Mihai Pîslă, Valeriu Pantea, Ion Bahnarel	176	Elena Ciobanu, Mihai Pîslă, Valeriu Pantea, Ion Bahnarel
Reorganizarea subdiviziunilor unei instituții medicale în vederea acordării asistenței medicale pacienților infectați cu SARS-CoV-2		Reorganization of healthcare institutions providing medical assistance to patients with SARS-CoV-2 infection
Stanislav Groppa, Eremei Zota, Vitalie Chiosa, Alexandru Gasnaș, Natalia Ciobanu, Anatolie Vataman, Dumitru Ciolac, Cristina Munteanu, Pavel Leahu, Daniela Catereniuc, Elena Condriatic, Daniela Efremova, Igor Crivorucica, Daniela Aftene, Danu Glavan, Tatiana Bălănuță, Doina Belitei, Doina Ropot	190	Stanislav Groppa, Eremei Zota, Vitalie Chiosa, Alexandru Gasnas, Natalia Ciobanu, Anatolie Vataman, Dumitru Ciolac, Cristina Munteanu, Pavel Leahu, Daniela Catereniuc, Elena Condriatic, Daniela Efremova, Igor Crivorucica, Daniela Aftene, Danu Glavan, Tatiana Balanuta, Doina Belitei, Doina Ropot
Patologia neurologică în contextul pandemiei COVID-19		Neurological aspects in the context of the COVID-19 pandemic

Revista de Științe ale Sănătății din Moldova

Moldovan Journal of Health Sciences

Ediție bilingvă: română, engleză

Fondator:

Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Redactor-șef:

Adrian Belii, dr. hab. șt. med., profesor universitar

Colectivul redacției:

Liviu Belii, redactor stilist de limbă română

Viorica Cazac, redactor stilist de limbă engleză

Iana Burmistr, redactor stilist de limbă engleză, netitular

Adresa redacției:

biroul 407, blocul Administrativ, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

Bilingual edition: Romanian, English

Founder:

Public Institution Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy from Republic of Moldova

Redactor-in-chief:

Adrian Belii, PhD, university professor

Editorial staff:

Viorica Cazac, English redactor
Liviu Belii, Romanian redactor
Iana Burmistr, English redactor, freelancer

Address of Editorial Office:

office 407; Administrative building, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

Editat: Tipografia „Sirius”

Tiraj: 150 ex.

Înregistrat la Ministerul Justiției cu nr. 250 din 01 august 2014
Categoriza B (hotărârea comună a CSȘDT/CNAA nr. 169 din 21.12.2017)
Înregistrat IBN/IDSI la 16.11.2015



Editorial board

HONORARY MEMBERS

Ababii Ion, PhD, university professor, academician of ASM (Republic of Moldova)
Ghidirim Gheorghe, PhD, university professor, academician of ASM (Republic of Moldova)
Gudumac Eva, PhD, university professor, academician of ASM (Republic of Moldova)

LOCAL EDITORIAL BOARD (NICOLAE TESTEMITANU STATE UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA)

Bendelic Eugen, PhD, university professor
Bețiu Mircea, PhD, associate professor
Botnaru Victor, PhD, university professor
Brașiște Tudor, PhD, associate professor
Ceban Emil, PhD, university professor
Cernețchi Olga, PhD, university professor
Chesov Dumitru, PhD, associate professor
Chihai Jana, PhD, associate professor
Ciobanu Gheorghe, PhD, university professor
Ciolac Dumitru, MD
Ciubotaru Anatol, PhD, university professor
Codreanu Igor, PhD
Corlăteanu Alexandru, PhD, associate professor
Curocichin Ghenadie, PhD, university professor
Dumbrăveanu Ion, PhD, associate professor
Fulga Veaceslav, PhD, associate professor
Gavriliuc Mihai, PhD, university professor
Gramma Rodica, PhD, MPH, associate professor
Groppa Liliana, PhD, university professor
Groppa Stanislav, PhD, university professor, academician of ASM
Gudumac Valentin, PhD, university professor
Guțu Evghenii, PhD, university professor
Holban Tiberiu, PhD, university professor
Lozan Oleg, PhD, MPH, university professor
Melnic Eugen, PhD, university professor
Mișin Igor, PhD, university professor
Munteanu Oxana, PhD, associate professor
Nacu Viorel, PhD, university professor
Popovici Mihai, PhD, university professor, academician of ASM
Prisacari Viorel, PhD, university professor, academician of ASM
Rojnoveanu Gheorghe, PhD, university professor
Rotaru Natalia, PhD, university professor
Safta Vladimir, PhD, university professor
Șaptefrați Lilian, PhD, university professor

Suharschi Ilie, PhD, associate professor
Tagadiuc Olga, PhD, university professor
Todiraș Mihail, PhD, university professor
Topalo Valentin, PhD, university professor
Țurcan Svetlana, PhD, university professor
Vovc Victor, PhD, university professor

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Acalovschi Iurie, PhD, university professor (Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania)
Beuran Mircea, PhD, university professor (Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania)
Romanenco Iryna, PhD, associate professor (Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kiev, Ukraine)
Brull Sorin, PhD, university professor (Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, USA)
Cebotari Serghei, PhD, researcher (Hanover Medical School, Hanover, Germany)
Dmytriiev Dmytro, PhD, university professor (N. I. Pirogov, National Medical University, Vinnitsa, Ukraine)
Kostin Sawa, PhD, university professor (Max Planck Institute for Heart and Lung Research, Giessen, Germany)
Grigoraș Ioana, PhD, university professor (Grigore T. Popa University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania)
Gurman Gabriel, PhD, professor emeritus (Ben Gurion University of the Negev, Beer Sheva, Israel)
Lebedinsky Konstantin, PhD, university professor (Medical Academy of Postgraduate Studies, Sankt Petersburg, Russia)
Popa Florian, PhD, university professor (Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania)
Raica Marius, PhD, university professor (Victor Babes University of Medicine and Pharmacy, Timisoara, Romania)
Sândesc Dorel, PhD, university professor (Victor Babes University of Medicine and Pharmacy, Timisoara, Romania)
Târcoveanu Eugen, PhD, university professor (Grigore T. Popa University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania)
Tinică Grigore, PhD, university professor (Grigore T. Popa University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania)
Toma Vasilovski Ian, PhD, university professor (George Washington University Medical Center, Washington, USA)
Varrassi Justino, PhD, university professor (Paolo Procacci Foundation Rome, Italy)
Zaporozhan Valery, PhD, university professor, academician (Odessa National University of Medicine, Odessa, Ukraine)

Mulțumiri

Redacția Revistei de Științe ale Sănătății din Moldova aduce sincere mulțumiri medicilor rezidenți și studenților medici, care au dat o mână prețioasă de ajutor în pregătirea cât mai rapidă a Ediției speciale „SARS-CoV-2 // COVID-19: aspecte fundamentale”:

Comendant Ion, student la Medicină generală, gr. 1501

Draguțan Corina, studentă la Medicină generală, gr. 1501

Fortuna Elvira, medic rezident, specialitatea Chirurgie plastică și reconstructivă

Furculiță Victor, student la Medicină generală, gr. 1501

Mindrigan Aurelia, studentă la Medicină generală, gr. 1501

Mîțu Alexandru, student la Medicină generală, gr. 1501

Russu Galina, medic rezident, specialitatea Anesteziologie și terapie intensivă

Ștefanțov Natalia, medic rezident, specialitatea Anesteziologie și terapie intensivă

Stoica Mihaela, student la Medicină generală, gr. 1501

Voleac Ina, medic rezident, specialitatea Anesteziologie și terapie intensivă

Acknowledgments

The Editorial office of the Moldovan Journal of Health Sciences sincerely thanks the resident doctors and medical students, who gave a valuable help to prepare as soon as possible the Special Edition “SARS-CoV-2 // COVID-19: fundamental aspects”:

Comendant Ion, student of General Medicine, gr. 1501

Draguțan Corina, student of General Medicine, gr. 1501

Fortuna Elvira, resident doctor, specialty of Plastic and Reconstructive Surgery

Furculiță Victor, student of General Medicine, gr. 1501

Mindrigan Aurelia, student of General Medicine, gr. 1501

Mîțu Alexandru, student of General Medicine, gr. 1501

Russu Galina, resident doctor, specialty of Anesthesia and Intensive Care

Ștefanțov Natalia, resident doctor, specialty of Anesthesia and Intensive Care

Stoica Mihaela, student of General Medicine, gr. 1501

Voleac Ina, resident doctor, specialty of Anesthesia and Intensive Care

* * *

Medicina este o știință în continuă schimbare, care necesită revizuirea periodică a teoriilor și practicilor existente cu privire la tratamentele medicamentoase, nemedicamentoase și arsenalului diagnostic, a principiilor de organizare, gestiune, evaluare, asigurare a calității și securității asistenței medicale.

Acest fapt este cu atât mai valabil, cu cât informația generată de studierea virusului SARS-CoV-2, a maladii pe care acesta o induce – COVID-19, a metodelor specifice de organizare, diagnostic, prevenire, tratament și reabilitare se actualizează cu o frecvență înaltă. Autorii articolelor din acest număr special al revistei au certitudinea că au reușit să prezinte o informație, ce corespunde cunoștințelor actuale, disponibile și acceptate la data publicării.

Totuși, în vederea posibilelor erori umane sau schimbărilor survenite în știința medicală, autorii sau orice altă parte, implicată în elaborarea sau publicarea prezentei lucrări, încurajează cititorul să verifice informația respectivă, folosind și alte surse, și nu-și asumă responsabilitatea pentru erorile, omisiunile sau rezultatele, obținute în urma utilizării informației din această ediție.

Redacția Revistei de Științe ale Sănătății din Moldova

Medicine is an ever-changing science that requires regular review of existing theories and practices regarding drugs, non-drug treatments and the diagnostic arsenal, the principles of organization, management, evaluation, quality assurance and health care.

This is all the more true as the information generated by the study of the SARS-CoV-2 virus, the disease it induces – COVID-19, the specific methods of organization, diagnosis, prevention, treatment and rehabilitation is updated frequently. The authors of the articles in this special issue of the journal have the certainty that they have managed to present information that corresponds to current knowledge, available and accepted at the time of publication.

However, in view of possible human errors or changes in medical science, the authors or any other party involved in the elaboration or publication of this paper, encourage the reader to verify that information, using other sources, and do not assume responsibility for errors, omissions or the results obtained from the use of the information in this edition.

The Editorial office of Moldovan Journal of Health Sciences

EDITORIAL

COVID-19: markerul unei noi ere

Luna decembrie 2019 marchează data oficială a începutului unei noi ere în evoluția umanității. Asemenea date au mai fost înregistrate în trecutul mai îndepărtat sau mai apropiat al dezvoltării societății. În istoria recentă, acestea au fost determinate, în special, de progresul tehnico-științific: primul vaccin, descoperirea razelor X, a antibioticelor, primul om în cosmos, internetul...

De astă dată, însă, schimbarea nu este determinată de un salt tehnologic, ci de mutația unui virus, care a fost capabil să treacă barierea de la animal la om. Din păcate, SARS-CoV-2 s-a dovedit a fi extrem de contagios și cu o rată înaltă a mortalității, în special, în rândul contingentelor vulnerabile de populație. Drept consecință, resurse enorme intelectuale, organizatorice, materiale, au fost implicate în lupta contra noii pandemii. Medicii practicieni din toată lumea primii au intrat în luptă, practic, cu „mâinile goale”, deoarece, la început, aproape că nu se cunoștea nimic despre virus, prevenție, tratamente, diagnostic, mecanisme de contaminare etc. Datorită comunicării internaționale deschise, acumulării și schimbului rapid de date și de informații, de experiență împărtășită, s-au cristalizat diverse măsuri de control antiepidemic, de diagnostic, tratament, monitorizare a pacienților afectați.

Fiecare țară, mică sau mare, cu economie puternică sau slabă, este pusă la grea încercare. Și Republica Moldova este impusă să intre în acesată luptă, adaptând politicile de sănătate, economice, sociale întru preluarea controlului asupra epidemiei, acordării asistenței medicale tuturor pacienților, evitarea colapsului economic și depășirii capacităților sistemului medical.

Începând cu primele cazuri de COVID-19 în Republica Moldova, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” s-a implicat plenar și activ cu capacitatea ei de expertiză, logistică, cercetare și documentare. Studenții și rezidenții dau o mână de ajutor semnificativă medicilor din prima linie, preluând o mare parte din volumul de lucru asupra lor.

Un element important al acestei implicări și contribuții a USMF „Nicolae Testemițanu” îl reprezintă și platforma de cercetare „COVID-19”, inițiată de conducerea Universității și coordonată de Departamentul știință. Nu există specialitate, care să nu aibă tangență cu SARS-CoV-2 // COVID-19. Astfel, Comunitatea universitară, care reprezintă toate domeniile medicinei, farmacologiei, se ocupă cu analiza critică, sistematizarea și sinteza cunoștințelor disponibile actualmente, generate în

EDITORIAL

COVID-19: marker of a new era

December 2019 marks the official date of the beginning of a new era in the evolution of humanity. Such data have been recorded in the more distant or closer past of society's development. In recent history, they have been determined, in particular, by technical and scientific progress: the first vaccine, the discovery of X-rays, antibiotics, the first man in the cosmos, the Internet...

This time, however, the change is not caused by a technological leap, but by the mutation of a virus, which has been able to cross the barrier from animal to human. Unfortunately, SARS-CoV-2 has been shown to be highly contagious and with a high mortality rate, especially among vulnerable population contingents. As a consequence, enormous intellectual, organizational, material resources were involved in the fight against the new pandemic. Practitioners from all over the world were the first to enter the fight, practically, with „bare hands”, because, at the beginning, almost nothing was known about the virus, prevention, treatments, diagnosis, contamination mechanisms etc. Due to the open international communication, the accumulation and rapid exchange of data and information, of shared experience, various measures of anti-epidemic control, diagnosis, treatment, monitoring of affected patients have crystallized.

Every country, small or large, with a strong or weak economy, is put to the test. The Republic of Moldova is also forced to enter this fight, adapting health, economic and social policies to take control of the epidemic, provide health care to all patients, avoid economic collapse and exceed the capabilities of the medical system.

Starting with the first cases of COVID-19 in the Republic of Moldova, *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy was fully and actively involved with its capacity for expertise, logistics, research and documentation. Students and residents lend a significant helping hand to front-line doctors, taking over much of the workload on them.

An important element of this involvement and contribution of *Nicolae Testemitanu* SUMPh is the research platform „COVID-19”, initiated by the University and coordinated by the Department of Science. There is no specialty that is not related to SARS-CoV-2 // COVID-19. Thus, the university community, which represents all fields of medicine, pharmacology, deals with the critical analysis, systematization and synthesis of currently available knowledge, generated in many countries by hundreds of research teams. The respective information, pre-

numeroase țări de sute de echipe de cercetare. Informația respectivă, expusă în limba română, constituie cele 2 volume ale ediției speciale a *Revistei de Științe ale Sănătății din Moldova*, dedicate temei COVID-19.

Volumul I include aspectele fundamentale ale domeniului, prezentând informații despre biologia virusului, particularitățile epidemiologice, aspectele patofiziologice, morfologice ale maladei COVID-19, simptomatologia ei, principiile de diagnostic imagistic și de laborator, măsurile de protecție individuală și colectivă, strategiile de organizare a activității asistenței medicale. De asemenea, primul volum al culegerii trece în revistă tratamentele medicamentoase disponibile la ora actuală, particularitățile asistenței respiratorii și terapiei intensive a pacienților critici COVID-19, a acordării asistenței anestezice. Partea I se încheie cu descrierea patologiei neurologice, asociate maladei COVID-19 – sistemul cel mai afectat după cel respirator.

Volumul II include aspectele clinice, cu descrierea particularităților de evoluție a maladei COVID-19 în funcție de comorbidități, vârstă și domenii medicale: oncologie, gastroenterologie, reumatologie, endocrinologie, pediatrie, geriatrie, perinatologie, obstetrică, cardiologie, nutriție, nefrologie etc.

Aceste volume reprezintă un suport important pentru medicii practicieni de diverse specialități, implicați nemijlocit în lupta cu COVID-19, dar și cu celelalte maladii, care nu au dispărut nicăieri, pe fundal de pandemie în desfășurare. Consecințele de scurtă și de lungă durată a maladei COVID-19 asupra sănătății individuale și celei publice, asupra calității vieții, interacțiunii și comportamentului social, al adaptării sistemului medical și tuturor ramurilor economiei la noile realități abia urmează de studiat.

Prin perseverență, vom învinge!

Stanislav Groppa, dr. hab. șt. med., prof. univ.,
Academician al Academiei de Științe din Moldova
Prorector pentru activitatea de cercetare,
USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

sented in Romanian, constitutes the 2 volumes of the special edition of the *Moldovan Journal of Health Sciences*, dedicated to the topic COVID-19.

Volume I includes the fundamental aspects of the field, presenting information about the biology of the virus, epidemiological features, pathophysiological, morphological aspects of COVID-19 disease, its symptoms, principles of imaging and laboratory diagnosis, individual and collective protection measures, strategies for organizing the activity. healthcare. Also, the first volume of the collection reviews the drug treatments currently available, the particularities of respiratory care and intensive care of critically ill patients COVID-19, the provision of anesthetic care. Part I concludes with a description of the neurological pathology associated with COVID-19 disease – the most affected system after the respiratory one.

Volume II includes clinical aspects, with the description of the evolution of COVID-19 disease depending on comorbidities, age and medical fields: oncology, gastroenterology, rheumatology, endocrinology, pediatrics, geriatrics, perinatology, obstetrics, cardiology, nutrition, nephrology etc.

These volumes are an important support for practitioners of various specialties, directly involved in the fight against COVID-19, but also with other diseases, which have not disappeared anywhere, against the background of the ongoing pandemic. The short- and long-term consequences of COVID-19 disease on individual and public health, on quality of life, interaction and social behavior, on the adaptation of the medical system and all branches of the economy to new realities are still to be studied.

Through perseverance, we will win!

Stanislav Groppa, PhD, univ. prof.
Academician of the Academy of Sciences of Moldova
Vice-Rector for Research
Nicolae Testemitanu SUMPh from the Republic of Moldova

ARTICOL DE SINTEZĂ

Biologia virusului SARS-CoV-2: sinteză narativă

Igor Cemortan^{1*}, Valentina Vorobjit¹, Svetlana Capcelea¹, Mariana Ulinici¹, Eugen Ursu², Dan Croitoru¹, Tatiana Grigoriev¹

¹Catedra de biologie moleculară, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

²Computational Biology of Aging Group, Institutul de Biochimie al Academiei Române, București, România.

Data primirii manuscrisului: 20.05.2020

Data acceptării spre publicare: 16.06.2020

Autor corespondent:

Igor Cemortan, dr. șt. med., conf. univ.

Catedra de biologie moleculară

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: igor.cemortan@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Există numeroase lacune în înțelegerea particularităților ciclului vital al SARS-CoV-2.

Ipoteza de cercetare

Publicațiile care abordează biologia SARS-CoV-2 ar fi binevenite pentru înțelegerea și managementul COVID-19.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Articolul însumează o sinteză a articolelor recent publicate referitoare la biologia SARS-CoV-2.

Rezumat

Introducere. Un nou sindrom respirator acut sever (SARS) determinat de SARS-CoV-2 a apărut recent și se răspândește rapid la om, provocând COVID-19.

Material și metode. Au fost analizate 38 de articole relevante actuale la tema cercetată.

Rezultate. În articolul dat, a fost analizată poziția taxonomică a virusului, particularitățile de organizare a genomului, ciclul vital al virusului. Genomul SARS-CoV-2 prezintă un grad înalt de similaritate cu alte virusuri care cauzează patologii similare SARS-COVID, MERS-COVID. Un rol aparte este acordat proteinelor virale, în special proteinei Spike, care se unește la receptorul enzimei de conversie a angiotensinei 2, determinând pătrunderea virusului în celula gazdă la oameni. Proteina S poate avea un potențial înalt pentru designul preparatelor antivirale.

REVIEW ARTICLE

Biology of SARS-CoV-2 virus: narrative review

Igor Cemortan^{1*}, Valentina Vorobjit¹, Svetlana Capcelea¹, Mariana Ulinici¹, Eugen Ursu², Dan Croitoru¹, Tatiana Grigoriev¹

¹Chair of molecular biology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

²Computational Biology of Aging Group, Institute of Biochemistry of Romanian Academy, Bucharest, Romania.

Manuscript received on: 20.05.2020

Accepted for publication on: 16.06.2020

Corresponding author:

Igor Cemortan, PhD, assoc. prof.

Chair of molecular biology

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Stefan cel Mare si Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: igor.cemortan@usmf.md

What is not known yet, about the topic

There are many gaps in understanding the particularities of the life cycle of SARS-CoV-2.

Research hypothesis

Publications addressing the biology of SARS-CoV-2 would be helpful for COVID-19 understanding and management.

Article's added novelty on this scientific topic

The article represents a summary of recently published articles on the biology of SARS-CoV-2.

Abstract

Introduction. A new severe acute respiratory syndrome (SARS) caused by SARS-CoV-2 has emerged recently and is spreading rapidly in humans, causing COVID-19.

Material and methods. Thirty-eight current relevant articles on the researched topic were analyzed.

Results. In this article, we analyzed the taxonomic position of the virus, the particularities of genome organization, and the life cycle of the virus. The SARS-CoV-2 genome has a high degree of similarity to other viruses that cause similar pathologies: SARS-CoV, MERS-CoV. A special role is given to viral proteins, especially Spike protein, which binds to the angiotensin 2 conversion enzyme receptor, causing the virus to enter the human host cell. The Spike protein can have a high potential for the design of antiviral drugs.

Concluzii. S-au înregistrat progrese semnificative în studierea multilaterală a genomului SARS-CoV-2, fapt ce permite identificarea exactă a virusului și determină dezvoltarea medicamentelor și a vaccinurilor pentru tratamentul COVID-19. Cooperarea diferitor instituții, centre științifice, guverne și companii farmaceutice este necesară pentru a preveni răspândirea în continuare a COVID-19 și identificarea soluțiilor de tratament.

Cuvinte cheie: COVID-19, SARS-CoV-2, genom, ARN, proteina Spike.

Introducere

Infecția cu noul coronavirus COVID-19, care este încă în curs de desfășurare, a provocat un număr mare de cazuri de boală și decese, însă înțelegerea noastră despre agentul patogen SARS-CoV-2 rămâne, în mare măsură, neclară [1]. În cazul unei infecții virale este important să se stabilească rapid dacă focarul este cauzat de un virus nou sau unul cunoscut anterior. Aceasta ar ajuta în luarea deciziilor referitoare la abordările și acțiunile necesare pentru detectarea agentului cauzal, controlul transmiterii acestuia și limitarea consecințelor potențiale ale epidemiei. Evaluarea noutății unui virus are, de asemenea, implicare în nomenclatura virusului [2]. Pandemia curentă a contribuit la acumularea cunoștințelor noi despre aspectele genetice ale coronavirusurilor. Secvențierea completă a genomului SARS-CoV-2 a demonstrat statutul său taxonomic în calitate de membru al genului *Betacoronavirus*, cu o divergență clară de la SARS-CoV-1 și MERS-CoV, agenți cauzali ai epidemiilor anterioare [3].

Material și metode

A fost efectuată o căutare sistematică a literaturii pe internet, atât pentru cercetări originale, cât și pentru articole de recenzie în bazele de date biomedicale, prin intermediul *Google Scholar*, *PubMed* și *Medline*, articole ce sunt publicate în limba engleză. Bibliografiile articolelor au fost utilizate pentru a găsi alte subiecte înrudite. După introducerea cuvintelor cheie „COVID-19 genomic epidemiology”, „SARS-CoV-2 biology”, „SARS-CoV-2 mutations”, au fost obținute 729 de rezultate, dintre care au fost selectate 38 de articole relevante, unde 26 au fost publicate în perioada 2019-2020.

Rezultate

Încă de la începutul anului 2020 întreaga lume s-a axat pe noua pandemie cu COVID-19, și pe analiza agenților care cauzează patologii similare SARS-COVID, MERS-COVID, pentru a stabili particularitățile la nivel de genom și transcriptom [3]. Explorarea și definirea caracterelor biologice ale virusurilor în contextul întregii diversități naturale a speciilor nu a fost niciodată o prioritate. Apariția SARS-CoV-2 ca agent patogen uman în decembrie 2019 poate fi, astfel, percepută ca fiind complet independentă de focarul SARS-CoV din 2002-2003. Deși SARS-CoV-2 nu este un descendent al SARS-CoV și introducerea fiecăruia dintre aceste virusuri în populația umană a fost, probabil, facilitată de factori externi necunoscuți inde-

Conclusions. Important progress was achieved in the multilateral study of the SARS-CoV-2 genome, which allows the exact identification of the virus and leads to the development of drugs and vaccines for the treatment of COVID-19. Cooperation between various institutions, scientific centers, governments, and pharmaceutical companies is needed to prevent the further spread of COVID-19 and to identify treatment solutions.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, genome, RNA, Spike protein.

Introduction

Infection with the new COVID-19 coronavirus, which is still ongoing, has caused a large number of cases of illness and deaths, but our understanding of the SARS-CoV-2 pathogen remains largely unclear [1]. In the case of a viral infection, it is essential to quickly determine if a new or previously known virus causes the outbreak. This would help to make decisions on the approaches and actions needed to detect the causative agent, control its transmission, and limit the potential consequences of the epidemic. Assessing the novelty of a virus is also important for the identification of the virus nomenclature [2]. The current pandemic has contributed to the accumulation of new knowledge about the genetic aspects of coronaviruses. Full genome sequencing of the SARS-CoV-2 has demonstrated its taxonomic status as a member of the genus *Betacoronavirus*, with a clear divergence from SARS-CoV-1 and MERS-CoV, causative agents of previous epidemics [3].

Material and methods

We have conducted a systematic search of the literature on the Internet, both for original research and review articles published in English in biomedical databases, through *Google Scholar*, *PubMed*, and *Medline*. Bibliographies of the articles were used to find other related topics. After entering the keywords “COVID-19 genomic epidemiology”, “SARS-CoV-2 biology”, “SARS-CoV-2 mutations”, we obtained 729 results, from which we selected 38 relevant articles, of which 26 were published during 2019-2020.

Results

Since the beginning of 2020, the whole world has focused on the new COVID-19 pandemic, as well as the analysis of agents that cause similar pathologies SARS-CoV, MERS-CoV to establish the particularities at the level of genome and transcriptome [3]. Exploring and defining the biological characteristics of viruses in the context of the entire natural diversity of species has never been a priority. The emergence of SARS-CoV-2 as a human pathogen in December 2019 can, thus, be perceived as completely independent of the SARS-CoV outbreak in 2002-2003. Although SARS-CoV-2 is not really a descendant of SARS-CoV and the introduction of each of these viruses into the human population was probably facilitated by independent unknown external factors, the two viruses are so

pendenți, cele două virusuri sunt atât de apropiate genetic unul de celălalt, încât istoriile și caracteristicile lor evolutive sunt reciproc informative [2].

Clasificarea virusului, nomenclatura bolii cauzate

În clasificarea virusurilor bazate pe ARN, trebuie să se ia în considerație variabilitatea lor genetică inerentă, ceea ce duce, adesea, la apariția a două sau a mai multor virusuri cu secvențe de genom neidentice, dar similare, considerate variante ale aceluiași virus [2].

Clasificarea curentă a coronavirusurilor include 39 de specii din 27 de subgenuri, cinci genuri și două subfamilii, care aparțin familiei *Coronaviridae*, subordinul *Cornidovirineae*, ordinul *Nidovirales* și domeniul *Riboviria* [4]. Genurile *Alpha*- și *Beta*-coronavirus afectează oamenii și animalele. Virusurile SARS-CoV (betacoronavirus), 229E (alfacoronavirus), HKU1 (betacoronavirus), NL63 (alfacoronavirus), OC43 (betacoronavirus) și MERS-CoV (betacoronavirus) pot cauza infecții la oameni [5]. Cu toate acestea, betacoronavirusurile sunt cel mai important grup, deoarece acestea cuprind cele mai multe virusuri patogene care pot infecta oamenii, inclusiv, SARS-CoV-2, MERS-CoV și SARS-CoV.

Având în vedere cele menționate mai sus, *Grupul de Studiu Coronaviridae* (GSC) al *Comitetului Internațional de Taxonomie a Virusurilor* (ICTV) a decis să urmeze o linie de raționament bazată pe filogenetică pentru a numi acest virus, a cărui ontogeneză este redată în Figura 1 [2]. Numele virusului este „severe acute respiratory syndrome coronavirus 2” – SARS-CoV-2. Specia căreia îi aparține virusul SARS-CoV-2 este asemănătoare coronavirusurilor ce cauzează sindromul respirator acut sever [6].

Denumirea bolii a fost desemnată de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) ca și COVID-19, abrevierea de la „coronavirus disease 2019”. Numele virusului a fost anunțat de Organizația Mondială a Sănătății pe 11 februarie 2020 [7].

Diferite coronavirusuri prezintă o gamă diversă de gazde și

geneticamente apropiate unele de altele astfel încât istoriile și caracteristicile lor evolutive sunt reciproc informative [2].

Clasificarea virusului, nomenclatura bolii cauzate

În clasificarea de RNA-bazate virusuri, variabilitatea lor genetică inerentă trebuie să se ia în considerație, ceea ce duce, adesea, la apariția a două sau a mai multor virusuri cu secvențe de genom neidentice, dar similare, considerate variante ale aceluiași virus [2].

Clasificarea curentă a coronavirusurilor include 39 de specii din 27 de subgenuri, cinci genuri și două subfamilii, care aparțin familiei *Coronaviridae*, subordinul *Cornidovirineae*, ordinul *Nidovirales* și domeniul *Riboviria* [4]. Genurile *Alpha*- și *Beta*-coronavirus afectează oamenii și animalele. SARS-CoV (betacoronavirus), 229E (alfacoronavirus), HKU1 (betacoronavirus), NL63 (alfacoronavirus), OC43 (betacoronavirus) și MERS-CoV (betacoronavirus) pot cauza infecții la oameni [5]. Cu toate acestea, betacoronavirusurile sunt cel mai important grup, deoarece acestea cuprind cele mai multe virusuri patogene care pot infecta oamenii, inclusiv, SARS-CoV-2, MERS-CoV și SARS-CoV.

În vederea celor menționate mai sus, *Grupul de Studiu Coronaviridae* (CSG) al *Comitetului Internațional de Taxonomie a Virusurilor* (ICTV) a decis să urmeze o linie de raționament bazată pe filogenetică pentru a numi acest virus, a cărui ontogeneză este redată în Figura 1 [2]. Numele virusului este „severe acute respiratory syndrome coronavirus 2” – SARS-CoV-2. Specia la care aparține virusul SARS-CoV-2 este asemănătoare coronavirusurilor ce cauzează sindromul respirator acut sever [6].

Numele bolii a fost desemnată de Organizația Mondială a Sănătății (WHO) ca și COVID-19, abrevierea de la „coronavirus disease 2019”. Numele virusului a fost anunțat de Organizația Mondială a Sănătății pe 11 februarie 2020 [7].

Diferite coronavirusuri prezintă o gamă diversă de gazde și

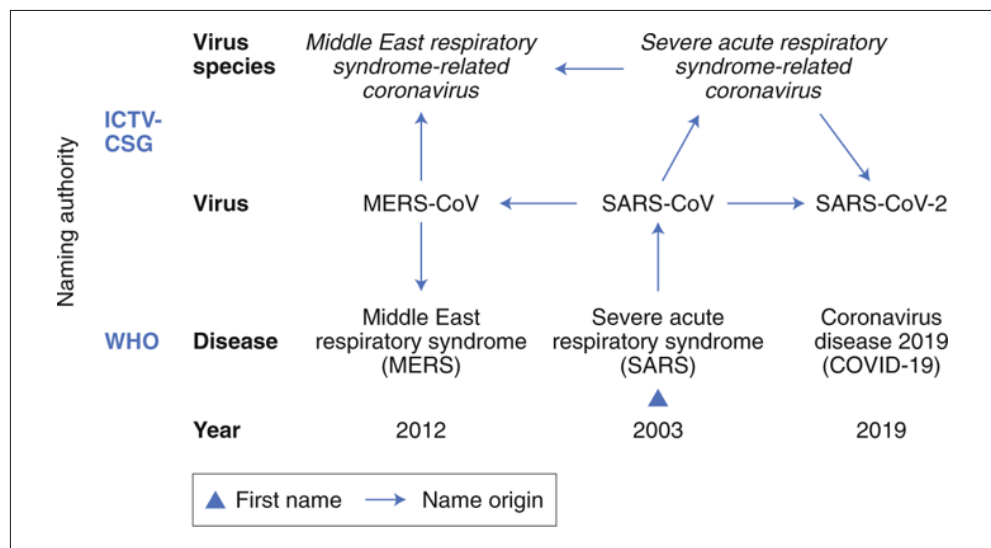


Fig. 1 Filogenia SARS-CoV-2 [2].
Fig. 1 The phylogeny of SARS-CoV-2 [2].

tropism tisular. Uzual, alfacoronavirusurile și betacoronavirusurile infectează mamiferele, pe când gammacoronavirusurile și deltacoronavirusurile infectează păsările și peștii, dar unele dintre ele pot infecta și mamiferele. Înainte de 2019, existau doar șase coronavirusuri despre care se știa că infectează omul și cauzează boli respiratorii: HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 și HKU1 [8].

Originea și gazdele intermediare

Se știe că atât SARS-CoV, cât și MERS-CoV au provenit de la lilieci și au fost transmise oamenilor prin intermediul pisicilor civet și, respectiv, al cămășilor. Printr-o comparație filogenetică a SARS-CoV-2 cu alte coronavirusuri, lilieci au fost considerați gazda nativă a SARS-CoV-2, deoarece noul virus este identic în proporție de 96% cu două coronavirusuri de tip SARS ce infectează lilieci, numite bat-SL-CoVZ45 și bat-SL-CoVZ21 [9-12]. Cu toate acestea, gazda intermediară care a ajutat virusul să treacă de bariera dintre specii pentru a infecta omul rămâne necunoscută și calea de transmitere nu este, deocamdată, elucidată. Ji W. *et al.*, au propus șerpilor în calitate de vectori ai virusului de la lilieci la oameni, care au implicat recombinarea omoloagă în proteina S [13]. Potrivit unui studiu, cercetătorii din Guangzhou, China, au sugerat că pangolinele, folosite adesea în medicina tradițională chineză, sunt gazda intermediară potențială a SARS-CoV-2, bazându-se pe o omologie genetică de 99% dintr-un coronavirus descoperit la pangoline și SARS-CoV-2 [14]. Cu toate acestea, diferența de 1% dintre cele două genomuri este una semnificativă; astfel, sunt așteptate rezultate concludente pentru dovezi concrete [15].

Structura și reproducerea virusului

Coronavirusurile sunt particule cu diametrul de 80-220 nm, acoperite de capsidă, genomul fiind reprezentat de o catenă de ARN. În particula de coronavirus, o nucleoproteină (N) înconjoară genomul ARN pentru a forma o structură spiralată tubulară. Anvelopa virală (A) înconjoară nucleocapsida helicală. Două sau trei proteine structurale sunt asociate cu anvelopa virală. Proteina matricială (M) este încorporată în anvelopa virală, pe când proteina structural Spike (S) este ancorată în anvelopa virală, și este ținta anticorpului de neutralizare. Numeroase betacoronavirusuri, de asemenea, conțin hemaglutinin-esteraza (Figura 2) [16, 17, 18].

Virusul utilizează proteina Spike glicozilată (S) pentru a pătrunde în celula gazdă și la oameni, unde se unește la receptorul pentru enzima de conversie a angiotensinei 2 (ACE2), similar cu SARS-CoV [19]. Genomul viral compus din ARN este eliberat în citoplasmă. După replicare, ARN-ul genomic viral este asociat cu anvelopa glicoproteică și proteinele nucleocapsidale, formează vezicule ce conțin virioni, care pot fuziona cu membrana plasmatică pentru a elibera virusul [20, 21].

Genomul CoV reprezintă o catena liniară unică pozitivă de ARN (+ssARN) (~30 kb) cu un cap 5' și o coadă 3'-polyA. ARN-ul genomic este utilizat în calitate de matriță pentru translarea directă a poliproteinei *1a/1ab* (*pp1a/pp1ab*), alcătuit din proteine non-structurale (*nsp*s) care formează un complex pentru replicare-transcripție [22]. Secvențierea inițială a genomului

tissue tropism. Usually, alfa-coronaviruses and beta-coronaviruses infect mammals, while gamma-coronaviruses and delta-coronaviruses infect birds and fish, but some of them can also infect mammals. Before 2019, there were only six coronaviruses known to infect humans and cause respiratory diseases: HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 and HKU1 [8].

Origin and intermediate hosts

It is known that both SARS-CoV and MERS-CoV came from bats and were transmitted to humans via civet cats and camel, respectively. By a phylogenetic comparison of SARS-CoV-2 with other coronaviruses, bats were considered the native host of SARS-CoV-2, because the new virus is 96% identical to two SARS-type coronaviruses that infect bats called bat-SL-CoVZ45 and bat-SL-CoVZ21 [9-12]. However, the intermediate host that helped the virus cross the interspecific barrier to infect humans remains unknown and the route of transmission is not elucidated yet. Ji W. *et al.*, proposed snakes as vectors of the virus from bats to humans involving homologous recombination in S protein [13]. According to a study, researchers in Guangzhou, China, have suggested that pangolins, often used in traditional Chinese medicine, are the potential intermediate host of SARS-CoV-2, based on a 99% genetic homology of a coronavirus found in pangolins, and SARS-CoV-2 [14]. However, the 1% difference between the two genomes is significant; thus, conclusive results are expected for concrete evidence [15].

The structure and reproduction of the virus

Coronaviruses are particles with a diameter of 80-220 nm, covered by a capsid, the genome is represented by an RNA strand. In the coronavirus particle, a nucleoprotein (N) surrounds the RNA genome to produce a tubular spiral structure. The viral envelope (E) covers the helical nucleocapsid. Two or three structural proteins are associated with the viral envelope. The matrix protein (M) is embedded in the viral envelope, while the Spike structural protein (S) is anchored in the viral envelope and is the target of the neutralizing antibody. Many beta-coronaviruses also contain hemagglutinin esterase (Figure 2) [16, 17, 18].

The virus uses glycosylated Spike protein (S) to enter the host cell and in humans binds to the angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) receptor, similar to SARS-CoV [19]. The viral genome, which consists of RNA, is released into the cytoplasm. After replication, viral genomic RNA is associated with the glycoprotein envelope and nucleocapsid proteins, forming virion-containing vesicles, which can fuse with the plasma membrane to release the virus [20, 21].

The CoV is a positive-sense single-stranded RNA virus, with linear genome (+ssRNA) (~30 kb) with a 5' head and a 3'-polyA tail. Genomic RNA is used as a template for direct translation of polyprotein *1a/1ab* (*pp1a/pp1ab*), which consists of non-structural proteins (*nsp*s) that form a replication-transcription complex [22]. The initial sequencing of the SARS-CoV genome demonstrated taxonomic status as a member of the *Betacoronaviridae* group, with clear divergences from

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)

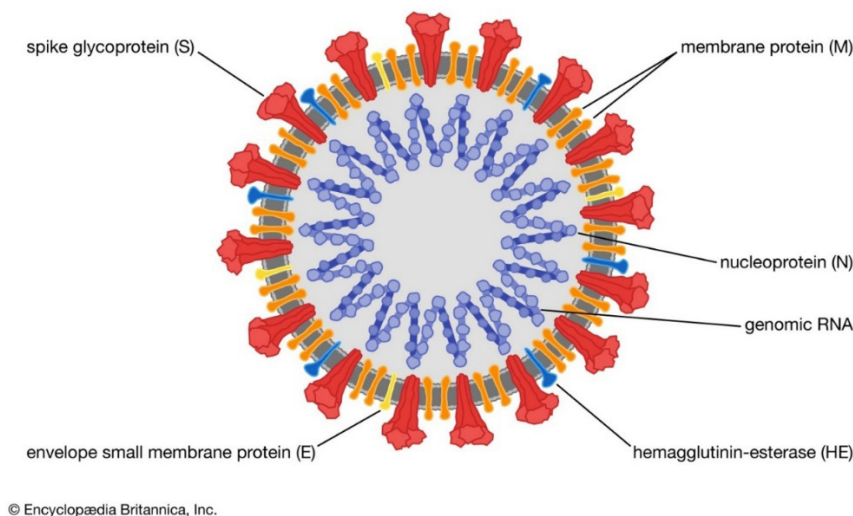


Fig. 2 Structura coronavirusului SARS-CoV-2, agentul pandemiei COVID-19 [18].
Fig. 2 The structure of coronavirus SARS-CoV-2, the cause of the COVID-19 pandemic [18].

SARS-CoV a demonstrat statutul taxonomic în calitate de membru al grupului *Betacoronaviridae*, cu divergențe clare față de SARS-CoV și MERS-CoV. De asemenea, au fost identificate ținte potențiale pentru preparatele farmacologice, ținând cont de gradul de similaritate între hCoV-19 și SARS. Atât proteaza, cât și polimeraza, care sunt ținte pentru preparate farmacologice, sunt înalt conservate între hCoV-19 și SARS (similaritate de 96% și 97%, respectiv). Inhibitorii creați împotriva SARS-CoV, de asemenea, au arătat un potențial de a se uni la proteaza sau polimeraza CoV-19 [3]. Moleculile, precum caveolinele, clatrinele, dinamina, au un rol fundamental în internalizarea virusurilor în celulele gazdă [23].

Glicoproteinele S ale virionului se unesc la receptorul celular pentru ACE2 și intră în celula țintă prin intermediul căii endozomale. În celula-gazdă ARN viral este localizat în citoplasmă. *ORF1a* și *ORF1ab* sunt translate pentru a produce poliproteinele *pp1a* și *pp1ab*, care sunt clivate de către proteazele complexului de replicare / transcripție - RTC. În timpul replicării, RTC induce sinteza unei copii integrale de ARN(-) a genomului viral care reprezintă o matrice pentru producerea de ARN(+). În timpul transcripției un set de ARN sub-genomic (sgARN) este produs prin transcripție discontinuă (transcripție fragmentată). După ce se sintetizează proteinele structurale proprii SARS-CoV-2, nucleocapsidele sunt asamblate în citoplasmă și urmează încorporarea în lumenul reticulului endoplasmatic și compartimentul intermediar al Aparatului Golgi. Virionii sunt eliberați din celulele infectate prin exocitoză [24].

Organizarea genomului SARS-CoV-2

Genomul ARN(+) al SARS-CoV-2 diferă de genomurile SARS-CoV și MERS-CoV, având lungimea aproximativă de 29,9 kb, față de 27,9 kb și respectiv 30,1 kb. Genomul SARS-CoV-2 conține 14 faze de lectură deschise (ORF) și codifică 27 proteine. Primul ORF, care constituie 2/3 din genom, determină sin-

SARS-CoV and MERS-CoV. Potential drug targets have also been identified, taking into account the degree of similarity between hCoV-19 and SARS. Both protease and polymerase, which are targets for drugs, are highly conserved between hCoV-19 and SARS (similarity of 96% and 97%, respectively). Inhibitors created against SARS-CoV have also shown a potential to bind to CoV-19 protease or polymerase [3]. Molecules such as caveolin, clathrin, dynamin have a fundamental role in the internalization of viruses into host cells [23].

The S glycoproteins of the virion bind to the cellular receptor for ACE2 and enter the target cell via the endosomal pathway. In the host cell, viral RNA is located in the cytoplasm. *ORF1a* and *ORF1ab* are translated to produce the *pp1a* and *pp1ab* polyproteins, which are cleaved by the proteases of the replication / transcription complex - RTC. During replication, RTC induces the synthesis of an integral copy of RNA(-) of the viral genome, which represents a template for the production of RNA(+). During transcription, a set of sub-genomic RNA (*sgRNA*) is produced by discontinuous transcription (fragmented transcription). After synthesizing the own SARS-CoV-2 structural proteins, the nucleocapsids are assembled in the cytoplasm and followed by budding into the lumen of the endoplasmic reticulum and the intermediate compartment of the Golgi Apparatus. The virions are released from infected cells by exocytosis [24]

The genome organization of the COVID-19

The SARS-CoV-2 RNA (+) genome differs from the SARS-CoV and MERS-CoV genomes, having an approximate length of 29.9 kb, compared to 27.9 kb and 30.1 kb, respectively. The SARS-CoV-2 genome contains 14 open reading frames (ORFs) and encodes 27 proteins. The first ORF, which constitutes 2/3 of the genome, determines the synthesis of two polyproteins

teza a două poliproteine, *pp1a* și *pp1ab*, care produc 16 proteine non-structurale: *NSP2* (cistein-proteaza virală), *NSP3* (proteaza asemănătoare cu papaina), *NSP5* (proteaza principală), *NSP12* (ARN-polimeraza-ARN-dependență), *NSP13* (helicaza) și alte NSP-uri care sunt, probabil, implicate în transcripția și replicarea ARN-ului viral. ORF-urile rămase codifică proteine structurale, inclusiv glicoproteina Spike (proteina S), proteina mica anvelopară (E), proteina membranară (M) și proteina nucleocapsidală (N). SARS-CoV-2 posedă proteine accesorii care interferează cu răspunsul imun al gazdei [23]. Ca și alte virusuri bazate pe ARN, coronavirusurile prezintă plasticitate genomică determinată de numeroși factori. ARN polimerazele ARN dependente (*RdRp*) prezintă o rată de mutații mare, ajungând de la 1/1000 până la 1/10.000 de nucleotide în timpul replicării. De asemenea, sunt cunoscute mecanisme de recombinare între genomurile virale. Dat fiind faptul că genomul este relativ mare, rata mutațiilor este, de asemenea, înaltă. Toate acestea contribuie la plasticitatea genomului și diversitatea formelor de coronavirus [25].

Interacțiunea dintre SARS-CoV-2 și receptorii celulari

Proteinele de fuziune mediază pătrunderea în celula-gazdă care poate fi activată de unirea la receptor, pH scăzut sau o combinație dintre acești 2 factori [26]. Aceste proteine sunt distribuite în 3 clase structurale: I, II și III. Proteina Spike a coronavirusului este o proteină de fuziune virală de clasa I [27] și a fost identificată la toate speciile de Betacoronavirus. Proteinele de fuziune virală de clasa I suportă o succesiune de modificări conformaționale specifice care asigură fuziunea membranară. Studiarea caracteristicilor structurale ale proteinei Spike și interacțiunea acesteia cu receptorul ACE2 la oameni sau alte specii, poate permite obținerea informației cu privire la originea, evoluția, virulența, diagnosticul, terapia și producerea vaccinurilor contra SARS-CoV-2.

SARS-CoV-2 utilizează receptorul ACE2, același receptor, ca și SARS în tractul respirator inferior la om pentru pătrunderea în celulele pulmonare. Serin-proteaza de la suprafața celulară (TMPRSS2), de asemenea, este utilizată de către SARS-CoV-2 pentru atașarea proteinei Spike, ce facilitează fuziunea membranară în celulele-gazdă [28].

Structura proteinei Spike

Glicoproteina Spike, numită și proteina S, este un homotrimer, dar structural este compusă din două subunități, S1 și S2, care se disting funcțional: S1 este localizată mai distal de membrana virală și este responsabilă pentru interacțiunea cu receptorul, în timp ce S2 este o componentă necesară pentru fuziunea membranelor. S1 poate fi divizată în domeniul N-terminal (NTD), localizat mai distal, și domeniul C-terminal (CTD), ce este situat mai proximal de axul median al proteinei. Ambele pot funcționa în calitate de liganzi pentru receptori [29]. S1 CTD este adesea descris în literatură precum *domeniul de legare a receptorului* (RBD), deoarece SARS-CoV și MERS-CoV le folosesc pentru a se uni de receptori [30]. Proteina S a SARS-CoV-2 folosește CTD pentru a interacționa cu hACE2 [29].

Bineînțeles, structura subunității S2 are o deosebită în-

- *pp1a* and *pp1ab*, which produce 16 non-structural proteins: (NSP) 2 viral cysteine proteases, NSP3 (papain-like protease), NSP5 (main protease), NSP12 (RNA-dependent-RNA-polymerase), NSP13 (helicase) and other NSPs that are likely to be involved in the transcription and replication of viral RNA. The remaining ORFs encode structural proteins, including Spike glycoprotein (S protein), small envelope protein (E), membrane protein (M), and nucleocapsid protein (N). SARS-CoV-2 possesses accessory proteins that interfere with the host's immune response [23]. Like other RNA-based viruses, coronaviruses have genomic plasticity caused by many factors. RNA-dependent RNA polymerases (RdRp) have high mutation rates, reaching from 1/1000 to 1/10,000 nucleotides during replication. Also known mechanisms of recombination between viral genomes. Taking into consideration that the genome is relatively large, the rate of mutations is high too. All these contribute to the plasticity of the genome and the diversity of coronavirus forms [25].

Interaction of SARS-CoV-2 with cellular receptors

Viral fusion proteins mediate penetration into the host cell that can be activated by receptor binding, low pH, or a combination of these two factors [26]. These proteins are divided into 3 structural classes: I, II and III. Coronavirus Spike protein is a class I virus fusion protein [27] and is found in all identified species of Betacoronavirus. The class I viral fusion proteins undergo a specific sequence of conformational changes that achieve membrane fusion. Exploration of the Spike protein's structural features and its interaction with the ACE2 receptor of humans, or other species, provides insight into SARS-CoV-2 origin, evolution, infectivity, diagnostics, therapeutics, and vaccine development.

SARS-CoV-2 exploits the ACE-2 receptor, the same receptor as SARS, in the human lower respiratory tract for entry into lung cells. Cellular surface serine protease TMPRSS2 is also used by SARS-CoV-2 for priming of spike protein S to facilitate membrane fusion with host cells [28].

Spike protein structure

The Spike glycoprotein, further referred to as the S protein, is a homotrimer, but structurally it is composed of two subunits, S1 and S2, which are functionally distinct: S1 is located farther from the viral membrane and is responsible for receptor interaction, while S2 is the machinery necessary for membrane fusion. S1 can be further divided into an N-terminal domain (NTD), located farther from the long axis of the molecule, and a C-terminal domain (CTD), which is closer to the midline. Both can function as receptor binders [29]. S1 CTD is commonly referred to in the literature as the *receptor binding domain* (RBD), because SARS-CoV and MERS-CoV use it to bind to receptors [30]. SARS-CoV-2 S protein uses CTD to interact with hACE2 [29]. The S protein is a trimer and thus has three S1 CTD domains. RBD harbors the *receptor binding motif* (RBM).

Of course, the structure of the S2 subunit is also important to investigate, since it is the fusion hardware and thus can set the stage for rational design of coronavirus fusion inhibitors

semnătate pentru a fi investigată, deoarece este o subunitate importantă în cadrul fuziunii și poate reprezenta cheia pentru designul unui inhibitor de fuziune membranară a coronavirusurilor [31]. Proteina S fiind un homotrimer, orice monomer are o subunitate S1 și una S2. Subunitatea S2 a fiecărui monomer posedă două domenii: heptad repeat 1 (HR1) și heptad repeat 2 (HR2) (Figura 3) [32]. HR1 și HR2 din cei 3 monomeri interacționează pentru a alcătui o formațiune numită *six-helix bundle structure* – 6-HB, sau nucleu de fuziune [27]. Structura 6-HB, formată de regiunile HR1 și HR2 în subunitatea S2 a coronavirusului uman joacă un rol cheie în timpul procesului de fuziune membranară, ce o face una din cele mai importante ținte pentru designul preparatelor [31].

Alt moment cheie este faptul că proteina Spike este o glicoproteină. Trimerii S conțin glicani uniți la capătul N-terminal care sunt importanți atât pentru conformarea corectă, modularea accesibilității proteazelor gazdei cât și neutralizarea anticorpilor (Figura 3) [33]. Proteina S poate prezenta multiple conformații. Per general, se poate de zis că statutul proteinelor de fuziune virală poate fi de prefuziune și postfuziune. Starea predominantă de prefuziune a trimerului S are unul din cei trei RBD pliați într-o conformație accesibilă pentru interacțiunea cu receptorul [34].

[31]. The S protein being a homotrimer, each monomer has a S1 and S2 subunit. The S2 subunit of a monomer further has two domains: heptad repeat 1 (HR1) and heptad repeat 2 (HR2) (Figure 3) [32]. HR1 and HR2 from the 3 monomers interact to form a *six-helix bundle structure*, abbreviated 6-HB, also referred to as the fusion core [27]. The 6-HB structure formed by HR1 and HR2 regions in the S2 subunit of HCoV-2019 plays a key role during the viral membrane fusion process, which makes it one of the most important targets for drug design [31].

Another point concerns the fact that the Spike protein is a glycoprotein. S trimers are extensively decorated with N-linked glycans that are important for proper folding and for modulating accessibility to host proteases and neutralizing antibodies [33]. S protein can be found in multiple conformations. Generally, viral fusion proteins states can be classified as prefusion and postfusion. The predominant prefusion state of the S trimer has one of the three RBDs rotated up in a receptor-accessible conformation [34].

Spike protein preprocessing

A distinctive feature of the SARS-CoV-2 S glycoprotein is a novel furin cleavage site at the boundary between S1 and

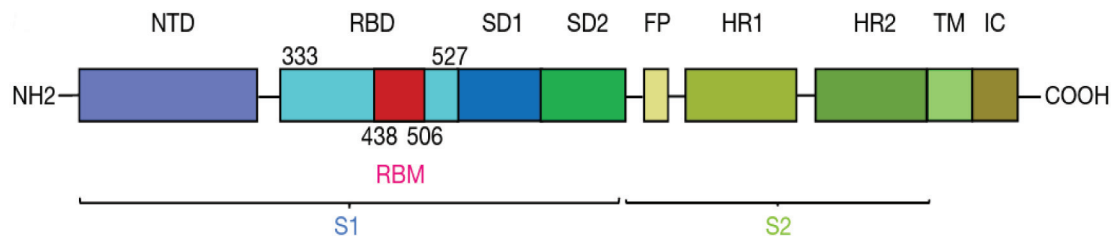


Fig. 3 Topologia monomerului Spike al SARS-CoV-2. Adaptat după [32].

Fig. 3 The topology of SARS-CoV-2 spike monomer. Adapted from [32].

Pre-procesarea proteinelor Spike

O caracteristică distinctivă a glicoproteinei S SARS-CoV-2 este prezența unui situs nou de clivare a furinei la nivelul joncțiunii dintre S1 și S2. Situsul de clivare este procesat de către furină și, probabil, are loc în Aparatul Golgi în timpul biosintezei vitale [33]. Furina este o protează înalt prevalentă, implicată în activarea multiplelor preproteine, precum pro-PTH, pro-albumină și pro-NGF. Situsul nou de clivare poate determina o creștere în tropismul viral.

De notat că toate CoV au domeniul S1 clivat de la S2, deoarece acest pas este necesar pentru demararea infecției, însă există deosebiri în ce privește enzimele și momentul când are loc clivarea [33]. Unele studii raportează că clivarea proteinei S de către cathepsina L are loc în endosomi, ceea ce indică asupra faptului că fuziunea membranară are loc după endocitoza mediată de receptori [35]. Deoarece mai multe studii demonstrează importanța acestor proteaze, ele pot deveni ținte importante pentru elaborarea medicamentelor.

Experimentele prin care se elimină situsul pentru furină în SARS-CoV-2 demonstrează că acesta nu este necesar pentru fuziunea membranară S-mediată, ceea ce indică asupra faptului că clivarea în situsul SARS-CoV-2 S1/S2 poate avea loc cu

S2. This cleavage site is processed during viral biosynthesis, probably in the Golgi Apparatus by furin [33]. Furin is a highly prevalent protease involved in the activation of multiple pre-proteins, such as pro-PTH, pro-albumin and pro-NGF. The new cleavage site may determine an increase in the viral tropism.

It is important to note that all CoVs have the S1 cleaved from S2, since it is a necessary step for infection, but what distinguishes them is the enzymes and moment in time when the cleavage happens [33]. Some studies report that cleavage of the S protein by cathepsin L takes place in endosomes, supporting the view that the membrane fusion happens after receptor-mediated endocytosis [35]. As many studies show the importance of these proteases, they can become emerging targets for drug design.

Experiments which remove the furin cleavage site in SARS-CoV-2 show that it is not necessary for the S-mediated membrane fusion, implying that SARS-CoV-2 S1/S2 cleavage can happen via the same proteases as other SARS-related CoVs, namely TMPRSS2 or cathepsin L [33, 36].

In conclusion, coronavirus infection requires both receptor binding and proteolytic processing [33]. Altered proteolytic

ajutorul acelorași proteaze, ca și în cazul altor CoV, adică cu ajutorul TMPRSS2 sau cathepsinei L [33, 36].

Ca și concluzie, infecția cu coronavirus necesită atât atașarea la receptor, cât și procesarea proteolitică [33]. Alterarea procesării proteolitice poate explica modificările în tropism, patogenitate și urmează a fi luate în considerație în cazul transmiterii de la o specie la alta, deoarece unele specii nu dispun de același mecanism de procesare.

Interacțiunea dintre proteina Spike și receptor

SARS-CoV-2 se unește cu o afinitate înaltă de receptorul ACE2 uman și îl folosește pentru intrare în celulele țintă [33]. Receptorii ACE2 pot fi identificați pe suprafața multor tipuri de celule, inclusiv pneumocitele de tip II. SARS-CoV-2 și SARS-CoV recunosc receptorul ACE2 cu afinitate comparabilă [33], însă sunt studii care sugerează o afinitate crescută pentru proteina S proprie SARS-CoV-2. Analiza interfeței dintre RBD caracteristic pentru SARS-CoV și ACE2 a relevat un total de 16 aminoacizi pentru RBD-SARS-CoV ce se află în contact cu 20 de resturi de aminoacizi ai ACE2 [32]. Rezultă că virusurile SARS-CoV au evoluat pentru a recunoaște receptorul ACE2. Totodată, studiile lui Brielle E. *et al.* [37] sugerează că proteina S-SARS-CoV-2 utilizează o strategie proprie de atașare la ACE2.

Interacțiunea S-ACE2 este etapa crucială în infecție, determinând un rol important. Unii anticorpi neutralizanți din plasma pacienților care s-au însănătoșit într-adevăr se atașează la RBD [38], însă nu toți anticorpii neutralizanți sunt capabili de aceasta. În pofida similarității înalte între diferite SARS-CoV, anticorpii care acționează asupra altor specii nu sunt eficienți contra SARS-CoV-2, fapt determinat de particularitățile proteinei S [29].

Concluzii

În pofida eforturilor globale de a ține sub control infecția cu SARS-CoV-2, răspândirea virusului a atins un nivel de pandemie. Elaborarea medicamentelor pentru tratamentul COVID-19 și a vaccinurilor este, deocamdată, în dezvoltare, dar s-au înregistrat progrese semnificative în studierea multilaterală a genomului SARS-CoV-2, fapt ce permite identificarea exactă a acestuia. Cooperarea diferitor instituții, centre științifice, guverne și companii farmaceutice este necesară pentru a preveni răspândirea în continuare a COVID-19 și identificarea soluțiilor de tratament.

Contribuția autorilor

Toți autorii au contribuit egal la elaborarea și scrierea articolului. Versiunea finală a articolului a fost citită și aprobată de toți autorii.

Declarația conflictului de interese

Nimic de declarat.

processing can explain modifications in tropism, pathogenicity, but also is an important consideration when investigating the cross-species viral transmission, since some species may not harbor the necessary machinery for adequate processing.

Spike protein receptor interaction

SARS-CoV-2 binds with high affinity to human ACE2 and uses it as an entry receptor to invade target cells [33]. ACE2 can be found on the surface of multiple cell types, including type II pneumocytes. SARS-CoV-2 and SARS-CoV recognize ACE2 with comparable affinity [33], but there are studies that suggest an increased affinity of the SARS-CoV-2 S protein. Analysis of the interface between the SARS-CoV RBD and ACE2 put in evidence a total of 16 residues of the SARS-CoV RBD in contact with 20 residues of ACE2 [32]. It turns out that SARS-CoV viruses have evolved to recognize the ACE2 receptor. However, a study by Brielle E. *et al.* [37] suggests that the SARS-CoV-2 S protein leverages a different strategy for binding ACE2.

The S-ACE2 interaction is a crucial step during infection, it has significant practical implications. Some neutralizing antibodies from convalescent patients' plasma do indeed bind the RBD [38], but it must be noted that it's not necessary that all neutralizing antibodies are able to do that. Despite the high similarity between different SARS CoV, antibodies that act on other species are not effective against SARS-CoV-2, due to the peculiarities of protein S [29].

Conclusions

Despite global efforts to control the SARS-CoV-2 infection, the spread of the virus has reached a pandemic level. The development of drugs for the treatment of COVID-19 and vaccines is still in development, but significant progress has been made in the multilateral study of the SARS-CoV-2 genome, which allows its exact identification. Cooperation between various institutions, scientific centers, governments and pharmaceutical companies is needed to prevent the further spread of COVID-19 and to identify treatment solutions.

Authors' contributions

The authors contributed equally to the work done. All authors have read and approved the final version of the article.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

Referințe/references

- Li Y, Zhang Z, Yang L, Lian X, Xie Y, Li S. *et al.* The MERS-CoV receptor DPP4 as a candidate binding target of the SARS-CoV-2 spike. *iScience*, 2020; 101160.
- Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.*, 2020; 5 (4): 536-544.
- Rodriguez-Morales A., Balbin-Ramon G., Rabaan A., Sah R., Dhama K. Genomic epidemiology and its importance in the study of the COVID-19 pandemic. *Infez. Med.*, 2020; 28 (2): 139-142.
- Siddell S., Walker P., Lefkowitz E. *et al.* Additional changes to taxonomy ratified in a special vote by the International Committee on Taxonomy of Viruses (October 2018). *Arch. Virol.*, 2019; 164 (3): 943-946.
- Cui J., Li F., Shi Z. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2019; 17 (3): 181-192.
- [https://talk.ictvonline.org/International Committee on Taxonomy of Viruses-ICTV](https://talk.ictvonline.org/International%20Committee%20on%20Taxonomy%20of%20Viruses-ICTV) (Accessed at: 10.06.2020).
- https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1_2, Novel Coronavirus (2019-nCoV). Situation Report – 22.
- Chen, Y., Liu Q., Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J. Med. Virol.*, 2020; 92 (4): 418-423.
- Dong N., Yang X., Ye L., Chen K., Chan E. *et al.* Genomic and protein structure modelling analysis depicts the origin and infectivity of 2019-nCoV, a new coronavirus which caused a pneumonia outbreak in Wuhan, China. *bioRxiv*, 2020; 2020.01.20.913368.
- Xu X., Chen P., Wang J., Feng J., Zhou H., Li X. *et al.* Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci. China Life Sci.*, 2020; 63 (3): 457-460.
- Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H. *et al.* Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, 2020; 395 (10224): 565-574.
- Zhou P., Yang X., Wang X., Hu B., Zhang L., Zhang W. *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 2020; 579 (7798): 270-273.
- Ji W., Wang W., Zhao X., Zai J., Li X. Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV. *J. Med. Virol.*, 2020; 92 (4): 433-440.
- Xiao K., Zhai J., Feng Y., Zhou N., Zhang X., Zou J. *et al.* Isolation and characterization of 2019-nCoV-like Coronavirus from Malayan pangolins. *bioRxiv*, 2020; 2020.02.17.951335.
- Yi Y., Lagniton P., Ye S., Li E., Xu R. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int. J. Biol. Sci.*, 2020; 16 (10): 1753-1766.
- Brian D., Baric R. Coronavirus genome structure and replication. *Curr. Top Microbiol. Immunol.*, 2005; 287: 1-30.
- Park S. Epidemiology, virology, and clinical features of Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clin. Exp. Pediatr.*, 2020; 63 (4): 119-124.
- <https://www.britannica.com/science/coronavirus-virus-group>. Encyclopaedia Britannica.
- Raj V., Mou H., Smits S., Dekkers D., Muller M., Dijkman R. *et al.* Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature*, 2013; 495 (7440): 251-4.
- Del Rio C., Malani P. COVID-19: new insights on a rapidly changing epidemic. *JAMA*, 2020.
- Sevajol M., Subissi L., Decroly E., Canard B., Imbert I. Insights into RNA synthesis, capping and proofreading mechanisms of SARS-coronavirus. *Virus Res.*, 2014; 194: 90-9.
- Abduljalil J., Abduljalil B. Epidemiology, genome, and clinical features of the pandemic SARS-CoV-2: a recent view. *New Microbes New Infect.*, 2020; 35: 100672.
- Dawood A. Mutated COVID-19 may foretells mankind in a great risk in the future. *New Microbes New Infect.*, 2020; 100673.
- Alanagreh L., Alzoughool F., Atoum M. The human coronavirus disease COVID-19: its origin, characteristics, and insights into potential drugs and its mechanisms. *Pathogens*, 2020; 9 (5).
- Randhawa G., Soltysiak M., El Roz H., de Souza C., Hill K., Kari L. Machine learning using intrinsic genomic signatures for rapid classification of novel pathogens: COVID-19 case study. *PLoS One*, 2020; 15 (4): e0232391.
- White J., Delos S., Brecher M., Schornberg K. Structures and mechanisms of viral membrane fusion proteins: multiple variations on a common theme. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, 2008; 43 (3): 189-219.
- Bosch B., van der Zee R., de Haan C., Rottier P. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. *J. Virol.* 2003; 77 (16): 8801-11.
- Angeletti S., Benvenuto D., Bianchi M., Giovanetti M., Pascarella S., Ciccozzi M. COVID-2019: The role of the *nsp2* and *nsp3* in its pathogenesis. *J. Med. Virol.*, 2020.
- Wang Q., Zhang Y., Wu L., Niu S., Song C., Zhang Z. *et al.* Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. *Cell*, 2020; 181 (4): 894-904e9.
- Taguchi F., Hirai-Yuki A. Mouse hepatitis virus receptor as a determinant of the mouse susceptibility to MHV infection. *Front. Microbiol.*, 2012; 3: 68.
- Xia S., Liu M., Wang C., Xu W., Lan Q., Feng S. *et al.* Inhibition of SARS-CoV-2 (previously 2019-nCoV) infection by a highly potent pan-coronavirus fusion inhibitor targeting its spike protein that harbors a high capacity to mediate membrane fusion. *Cell Res.*, 2020; 30 (4): 343-355.
- Lan J., Ge J., Yu J., Shan S., Zhou H., Fan S. *et al.* Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*, 2020; 581 (7807): 215-220.
- Walls A., Park Y., Tortorici M., Wall A., McGuire A., Veesler D. Structure, function and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*, 2020; 181 (2): 281-292 e6.
- Wrapp D., Wang N., Corbett K., Goldsmith J., Hsieh C., Abiona O. *et al.* Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 2020; 367 (6483): 1260-1263.
- Yan R., Zhang Y., Li Y., Xia L., Guo Y., Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*, 2020; 367 (6485): 1444-1448.
- Millet J., Whittaker G. Host cell proteases: critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis. *Virus Res.*, 2015; 202: 120-34.
- Brielle E., Schneidman-Duhovny D., Linial M. The SARS-CoV-2 exerts a distinctive strategy for interacting with the ACE2 human receptor. *Viruses*, 2020; 12 (5).
- Wu Y., Wang F., Shen C., Peng W., Li D., Zhao C. *et al.* A noncompeting pair of human neutralizing antibodies block COVID-19 virus binding to its receptor ACE2. *Science*, 2020.



ARTICOL DE SINTEZĂ

Mecanisme patogenetice ale infecției cu SARS-CoV-2

Valeriu Cobet^{1*}, Ion Jeru², Victoria Rotaru¹, Lilia Tacu¹, Eleonora Bors¹, Stela Todiras¹, Corneliu Hangan¹

¹Catedra de fiziopatologie și fiziopatologie clinică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

²Catedra de oftalmologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 01.06.2020

Data acceptării spre publicare: 16.06.2020

Autor corespondent:

Valeriu Cobet, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Catedra de fiziopatologie și fiziopatologie clinică

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: valeriu.cobet@usmf.md

REVIEW ARTICLE

Pathogenetic mechanisms of SARS-CoV-2 infection

Valeriu Cobet^{1*}, Ion Jeru², Victoria Rotaru¹, Lilia Tacu¹, Eleonora Bors¹, Stela Todiras¹, Corneliu Hangan¹

¹Chair of pathophysiology and clinical pathophysiology, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

²Chair of ophthalmology, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 01.06.2020

Accepted for publication on: 16.06.2020

Corresponding author:

Valeriu Cobet, PhD, univ. prof.

Chair of pathophysiology and clinical pathophysiology

Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Ștefan cel Mare și Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: valeriu.cobet@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Patogenia leziunilor tisulare induse prin SARS-CoV-2 și a disfuncției poliorganice iminente COVID-19, inclusiv metoda declanșării răspunsului imuno-inflamator, a activării neuroendocrine, periclitării hemostazei etc. Cunoașterea limitată a fiziopatologiei COVID-19 îngustează calibrul abordărilor tratamentului patogenetic direcționat spre corectarea tulburărilor funcționale ale organelor vitale.

Ipoteza de cercetare

Exegeza datelor recent publicate privind mecanismele patogenetice dovedite și plauzibile, inerente fiziopatologiei COVID-19.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Răspunsul imuno-inflamator exagerat și nivelurile circulante elevate ale citokinelor proinflamatorii, activarea neuroendocrină asociată cu reducerea expresiei Ang (1-7), alterarea nemijlocită a endoteliocitelor și a diferitor celule ce exprimă ACE2 și CD209 (ex. macrofagele și mastocitele) sunt pârghii și mecanisme patogenetice cardinale de promovare și exacerbare a statusului fiziopatologic al COVID-19.

Rezumat

Introducere. Evoluția disfuncției poliorganice în cadrul COVID-19, în special când impactul CoV-2 se impune pe fundalul unor precondiționări patologice (ex. diabet zaharat, obezitate, afecțiuni cardiovasculare, renale etc.), crește notabil rata mortalității pacienților. Acest fenomen justifică necesita-

What is not known yet, about the topic

The pathogenesis of SARS-CoV-2-induced tissue damage and poliorganic dysfunction inherent to COVID-19, including the tackling of the immune-inflammatory response, neuroendocrine activation, hemostasis disorders etc. The limited knowledge of COVID-19 pathophysiology confines the calibre of approaches of pathogenic treatment directioned on correction of functional disorders of the vital organs.

Research hypothesis

Exegesis of recently published data regarding the plausible and proven pathogenetic mechanisms inherent to the pathophysiology of COVID-19.

Article's added novelty on this scientific topic

Exaggerated immune-inflammatory response and elevated circulating levels of proinflammatory cytokines, neuroendocrine activation associated with decreased Ang (1-7) expression, direct alteration of endotheliocytes and other cells expressing ACE2 and CD209 (e.g. macrophages and mast cells) are tools and pathogenetic mechanisms of promotion and exacerbation of the pathophysiological status of COVID-19.

Abstract

Introduction. The evolution of polyorganic dysfunction in COVID-19, especially when the impact of CoV-2 is imposed against the background of pathological preconditions (e.g. diabetes, obesity, cardiovascular and renal disorders etc.), significantly increases the mortality rate of patients. This phe-

tea explorării în regim de alertă a mecanismelor patogenetice iminente, pentru a consolida un algoritm concludent de predictor de prognoză, precum și ținte de profilaxie primară și secundară realizate prin tratament patogenetic.

Material și metode. Studiu de tip revistă de literatură. Cercetarea bibliografică s-a realizat în baza de date *PubMed*, aplicând cuvintele cheie: „SARS-CoV-2”, „COVID-19”, „immune-inflammatory response”, „cytokinetic storm”, „neuroendocrine activation”, „Ang 1-7”, „hemostasis disorders”, „ACE2 and CD209”. Au fost segregate publicațiile *in extenso* apărute în reviste recunoscute prioritar pe perioada ianuarie-mai 2020. Bibliografia finală a inclus 14 referințe.

Rezultate. În plan fiziopatologic, evoluția COVID-19 cuprinde, per ansamblu, 3 entități de evenimente consecutive: (1) invazia celulelor alveolare, în primul rând, pneumocitele de tip II și multiplicarea virusului ce rezultă într-un răspuns inflamator exagerat; (2) virusemia și (3) atacul CoV-2 asupra altor organe vitale, cum ar fi creierul, cordul și rinichii, celulele cărora exprimă receptorul de intrare a virusului în celulă, ACE2 și CD209. Defensiva imună compromisă are la bază limfocitopenia, iar creșterea marcată a expresiei citokinelor proinflamatoare este asociată de creșterea raportului Th1/Th2 și a celulelor de stimulare a coloniilor granulocitare și monocitare. Hipoxia determinată de procesul inflamator-proliferativ pulmonar conduce la activarea sistemului neuroendocrin (simpatico-adrenergic și endotelinic) pe fundalul dezechilibrului nativității funcționale a sistemului renin-angiotensin-aldosteron, datorată deprecierei Ang (1-7) în urma declinului cantitativ al ACE2 caracteristic procesului de internalizare a virusului în celulă. Carența de Ang (1-7) devine un mecanism patogenetic important al COVID-19, dată fiind la această conotație afectarea hemostazei plachetare și a tonusului vascular bazal, activarea expresiei metaloproteinazelor matricei extracelulare și a stresului oxidativ etc.

Concluzii. Internalizarea CoV-2 în celule este mediată prin receptorul ACE2 și activată de către receptorul AT1 al Ang II, iar în unele celule (ex. macrofage, dendrite, mastocite) și receptorul CD209 este implicat în acest proces. Activarea prin intermediul factorului nuclear kappa B a genelor proinflamatoare rezultă în sinteza exagerată de mediatori ai inflamației, iar „furtuna citokinică” este un mecanism care potențează efectele virusemiei asupra homeostaziei generale. Hipoxia, hipercatecholaminemia, acidoza și deficitul de Ang (1-7) formează o interfață patogenetică cheie privind manifestările cerebrale, cardiace și renale proprii COVID-19.

Cuvinte cheie: SARS-CoV-2, COVID-19, ACE2, Ang (1-7), „furtuna citokinică”.

Introducere

Omenirea trăiește astăzi momente marcate de o suferință de proporții globale datorată acțiunii unui virus cu o etimologie a cuvântului (CORONA) determinată de aspectul microscopic (*halo solar*) al acestui reprezentant din familia virusurilor cu genom ARN și nu de intenții nobile, care răpune zi de zi mii de vieți umane pe toate meridianele planetei. Din familia mare de coronavirusuri, 7 tipuri demonstrează un impact asupra

nomenon justifies the need for alert exploration of imminent pathogenetic mechanisms, as well as to consolidate a conclusive algorithm of prognostic predictors, as well as targets for primary and secondary prophylaxis achieved by pathogenetic treatment.

Material and methods. It is a study of literature review. The literature search was performed in the *PubMed* database, applying the keywords: “SARS-CoV-2”, “COVID-19”, “immune-inflammatory response”, “cytokinetic storm”, “neuroendocrine activation”, “Ang (1-7)”, “hemostasis disorders”, “ACE2 and CD209”. The *in extenso* publications issued in recognized journals for the period January-May 2020 have been segregated. The final bibliography included 14 references.

Results. In the pathophysiology field the evolution of COVID-19 includes mostly 3 entities of consecutive events: (1) the invasion of alveolar cells (primarily pneumocytes type II) and the replication of the virus resulting in an exaggerated inflammatory response; (2) viremia and (3) the CoV-2 attack on other vital organs, such as the brain, heart and kidneys, the cells of which express the receptor for the virus entering into cell such as, ACE2 and CD209. The impaired immune defense is based on lymphocytopenia, but the marked increase of the proinflammatory cytokine expression is associated with both increased Th1/Th2 ratio and granulocyte and monocyte colony stimulating cells. Hypoxia caused by the pulmonary inflammatory-proliferative process leads to the activation of the neuroendocrine system (sympathetic-adrenergic and endotelinic) in contiguity to imbalance of the functional nativity of the renin-angiotensin-aldosterone system, due to the Ang (1-7) decline following the ACE2 internalization in the cell. Ang (1-7) deficiency becomes an important pathogenetic mechanism of COVID-19, given at this connotation the impairment of platelet hemostasis and basal vascular tone, activation of extracellular matrix metalloproteinases expression and oxidative stress etc.

Conclusions. CoV-2 internalization in cells is mediated by the ACE2 receptor and activated by the Ang II AT1 receptor, and in some cells (e.g. macrophages, dendrites, mast cells) the CD209 receptor is involved in this process. Activation of proinflammatory genes by the nuclear factor kappa B results in exaggerated synthesis of inflammation mediators, and the “cytokine storm” is a mechanism that boosts the effects of viremia on general homeostasis. Hypoxia, hypercatecholaminemia, acidosis and Ang (1-7) deficiency consolidate a key pathogenetic interface for COVID-19’s concerning the cerebral, cardiac and renal manifestations.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, ACE2, Ang (1-7), cytokinetic storm.

Introduction

Humanity is living today marked moments of suffering with global proportion, caused by virus with an etymology of the word (CORONA) determined by the microscopic aspect of it (*halo solar*) from the viruses family with RNA genome but not by the noble intentions, that kills thousands human lives day by day on all meridians of the planet. From the big family of corona-viruses, 7 types demonstrate impact on the human

organismului uman, ținta primară fiind sistemul respirator; 3 din care provoacă afecțiuni serioase, cum ar fi, sindromul respirator acut sever (SARS – *Severe Acute Respiratory Syndrome*). Altele 4 tipuri se impun prin afecțiuni ușoare în care domină pattern-ul răcelii.

Pandemia actuală este provocată de coronavirusul înrudit cu cel care a produs epidemia de SARS din 2002-2003 (tipul 1 / versiunea 1 de coronavirus sau CoV-1) și este, astfel, acceptat drept CoV-2. De menționat, CoV-2 nu este urmașul lui CoV-1, ambele tipuri având un strămoș comun. Tipul 3 de coronavirus este responsabil de MERS (sindromul respirator din Orientul Mijlociu – *Middle East Respiratory Syndrome*) din 2012 și identificat, respectiv, ca MERS-CoV.

Sintagma COVID-19 demarcă 2 entități: (1) 19 – anul apariției (primul caz apărut în decembrie 2019, în Wuhan, China) și (2) calibrele afecțiunii corpului omenesc, care depășește sistemul respirator și periclitează în mod direct sau indirect alte organe vitale, de ex. cordul, rinichii, ficatul [1, 2, 3], definind, astfel, statusul de boală a virusului CoV-2 – COVID (*CO*rona *V*irus *D*isease). Prin urmare, este iminentă simptomatologia versatilă a COVID-19, iar manifestările clinice la noima severității și prognosticului lor sunt dependente de fezabilitatea de protecție și adaptiv-compensatorie a homeostaziei.

Dincolo de lipsa unui tratament antiviral specific eficient (anti-CoV-2), evoluția severă a infecției și mortalitatea înaltă, anunțată la cote de 3-4%, sunt determinate și de lipsa unui tratament aplicat asupra mecanismelor responsabile de declanșarea și exacerbarea manifestărilor clinice cu impact notabil asupra supraviețuirii organismului. Astfel, elucidarea acestor mecanisme a desemnat una din prioritățile medicinei mondiale la ora actuală, angrenând în procesul de cercetare specialiști de pe toate continentele. Scopul acestui articol a constat în exegeza mecanismelor patogenetice abordate și dovedite în studiile recente consacrate infecției cu CoV-2.

Material și metode

Studiu de tip revistă de literatură. Cercetarea bibliografică s-a realizat în baza de date *PubMed*, aplicând cuvintele cheie: „SARS-CoV-2”, „COVID-19”, „immune-inflammatory response”, „cytokinic storm”, „neuroendocrine activation”, „Ang (1-7)”, „hemostasis disorders”, „ACE2 and CD209”. Au fost segregate publicațiile *in extenso* apărute în reviste recunoscute, prioritar pe perioada ianuarie-mai 2020. Bibliografia finală a inclus 14 referințe.

Rezultate

Căile respiratorii reprezintă poarta de intrare a CoV-2 (ex. inhalarea aerosolului răspândit prin strănutul pacientului infectat cu sau fără simptomatologie, aflat în apropierea <1 m), și astfel, primele celule gazde utilizate de virus pentru multiplicare sunt celulele sistemului pulmonar. Respectiv, afecțiunea pulmonară este primară, iar SARS se asociază într-un număr mare de cazuri. Pneumonia virală și sindromul detresei respiratorii acute influențează în mod ultimativ prognosticul pacientului cu COVID-19.

Ajuns cu aerul inhalat în alveole, CoV-2 începe asediul celu-

body, the primary target being respiratory system; three of them provoke serious disorders, like as Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). Other four types lead to mild disorders as patterns of flu.

The actual pandemic situation is triggered by coronavirus related with that provoked epidemic of SARS in 2002-2003 (type 1 or version 1 coronavirus or CoV-1), so in this case is accepted like CoV-2. It's important to mention that CoV-2 is not the CoV-1 successor, both types have a common progenitor. Type 3 of coronavirus is responsible for developing of MERS (Middle East Respiratory Syndrome) identified, respectively as MERS-CoV in 2012.

Syntagma COVID-19 demarks 2 entities: (1) 19 – the year of onset (the first case have been reported in December 2019, in Wuhan, China) and (2) calibre of affection of human body, which exceeds respiratory system and direct or indirect damage other vital organs, e.g. heart, kidneys, liver [1, 2, 3], thus defining the disease status of virus CoV-2 – COVID (*CO*rona *V*irus *D*isease). Therefore, it is imminent versatile symptomatology of COVID-19, but the severity and prognostic of clinical manifestations are dependent on protective and adaptive compensatory feasibility of homeostasis.

Beyond lack of specific efficient antiviral treatment (anti-CoV-2) the severe evolution of infection and higher mortality rate, reported in proportion of 3-4%, are determined also by the lack of treatment applied to the mechanisms that are responsible for the developing and exacerbation of clinical manifestations with notable impact on the organism's survivor. Thus, elucidation of these mechanisms is one of the priorities of the world wide medicine today, involving in research process specialists from all the continents. The aim of this article was in the exegesis of pathogenetic mechanisms addressed and proven in recent studies of CoV-2 infection.

Material and methods

It is a study of literature review. The literature search was performed in the *PubMed* database, applying the keywords: “SARS-CoV-2”, “COVID-19”, “immune-inflammatory response”, “cytokinic storm”, “neuroendocrine activation”, “Ang (1-7)”, “hemostasis disorders”, “ACE2 and CD209”. The *in extenso* publications issued in recognized journals for the period January-May 2020 have been segregated. The final bibliography included 14 references.

Results

The respiratory pathways represent the portal of entry of CoV-2 (i.e. inhalation of aerosols derived from patient's sneezing infected with or without evident symptomatology, being at the distance <1 m), and thus the primary host cells used by virus for multiplication are the cells of pulmonary system. Respectively, the pulmonary disorder is the primary, but SARS which associate a huge number of viral pneumonia cases and acute respiratory distress syndrome ultimately influences the prognosis of patient with COVID-19.

Once arrived with the inhaled air in the alveolus, CoV-2

lelor alveolare pentru realizarea multiplicării în celula gazdă, aranjament facilitat de: (1) atingerea în cavitatea alveolară a unei concentrații superioare a virusului din tot itinerarul respirator și (2) celulele accesibile pentru virus exprimă pe suprafața membranei receptorul (endopeptidaza ACE2) care asigură pasajul lui intracelular, cum ar fi pneumocitele de tip I (aranjate într-un strat și responsabile de schimbul de gaze), pneumocitele de tip II (responsabile de sinteza surfactantului) și macrofagele alveolare. Receptorul membranar ACE2 (*Angiotensine Converting Enzyme type 2*) este expresat de un set mare de celule (cord, endoteliu vascular, creier, rinichi, testicule, intestin etc.), iar în sânge poate fi decelat și receptorul solubil ACE2, decuplat de membrana celulară prin intermediul dezintegrinei și metaloproteinazei-17 [4]. De menționat, în acest context, că și pentru tulpinile SARS-CoV-1 (structura SARS-CoV-1 la cote de 76% coincide cu cea a SARS-CoV-2) și NL63 este dovedit rolul ACE2 în infectarea celulelor gazde, iar hematiile nu expresează ACE2. Se anunță importantă expresia receptorului ACE2 și de către celulele mucoasei cavității bucale, în special, ale limbii [5]. Deci, cavitatea orală merită atenție în vederea riscului infectării persoanelor și desemnării metodelor de protecție.

În mod sinoptic, impactul CoV-2 asupra organismului uman poate fi, în plan fiziopatologic, jalonat în câteva faze cheie:

- pasajul virusului în celulă (infectarea celulelor alveolare);
- multiplicarea intracelulară a virusului;
- declanșarea răspunsului imuno-inflamator și angrenarea din sânge a celulelor proinflamatoare;
- exocitoza virusului, atacul celulelor vecine, pătrunderea în sânge, diseminarea lui și infectarea celulelor altor organe și sisteme, care expresează ACE2, determinând, astfel, complexitatea clinică iminentă COVID-19.

Infectarea celulei cu SARS-CoV-2, mai multe fațete patogenice ale ACE2

Receptorul ACE2 a fost descoperit în anul 2000 de 2 grupuri independente de cercetători drept o glicoproteină transmembranară (monocarboxipeptidază) compusă din 805 de aminoacizi care utilizează o bornă extracelulară cu acțiune proteolitică în vederea înlăturării unui aminoacid din extrema dreaptă a lanțului octapeptidului Ang II, rezultând în formarea Ang (1-7). Deși structura ACE2 copiază la cote de 40% structura ACE1 (dipeptidază), inhibitorii acesteia din urmă nu acționează similar asupra ACE2 (unitățile catalitice ale enzimelor sunt diferite). Pneumocitele alveolare de tip II expresează la o scară mai mare (de 3-5 ori) ACE2 comparativ cu pneumocitele de tip I și macrofagele alveolare. Cu toate acestea, în cercetările realizate pe culturi de celule, s-a demonstrat că gradul de infectare a pneumocitelor de tip II cu SARS-CoV-2 este de, cel puțin, 10 ori mai mare față de pneumocitele de tip I și macrofage, fapt ce poate indica asupra fenomenului unei afinități distincte a ACE2. Remarcabil că expresia ACE2 de către pneumocitele de tip II a fost în cultură de celule augmentată prin acțiunea IL-1.

SARS-CoV-2 recunoaște receptorul ACE2 prin intermediul proteinei S (Spike), format din 2 subunități (S1 și S2) care se

starts to reside in the alveolar cells for achieving the multiplication of it in the host cell, being facilitated by: (1) reaching of a higher concentration of virus in the alveolar cavity and (2) the accessible cells for the virus express on their surface the membrane receptor (endopeptidase ACE2) which assures the passage of it intracellular, like as type I pneumocytes (disposed in one layer and responsible for gases exchange), type II pneumocytes (responsible for surfactant synthesis) and alveolar macrophages. The membrane receptor ACE2 (*Angiotensine Converting Enzyme type 2*) is expressed by a huge number of cells (heart, vascular endothelium, brain, kidneys, testes, intestine etc.), but in the blood also can be detected and soluble receptor ACE2, decoupled from cellular membrane by the disintegrin and metalloproteinase-17 [4]. In this context, it should to be mentioned, that for the other strains as SARS-CoV-1 (structure of SARS-CoV-1 in rate of 76% coincides with that of SARS-CoV-2) and NL63 is demonstrated the role of ACE2 in infection of host cells, but the red blood cells don't express ACE2. It is announced important the expression of receptor ACE2 also on the cells of the mucosal oral cavity, special of the tongue [5]. So, the oral cavity deserves attention in view of risk infection of people and designation of protection methods.

Synoptically, the impact of CoV-2 on the human body can be pathophysiologically marked in some key events:

- passage of virus in the cell (infection of alveolar cells);
- intracellular multiplication of virus;
- triggering the immune-inflammatory response and involvement of pro-inflammatory blood cells;
- exocytosis of virus, attack of neighbouring cells, realising in the blood, disseminated of it and infection of other organ and system cells, which express ACE2, thus determining the imminent clinical complexity of COVID-19.

The infection of cells with SARS-CoV-2: more pathogenic aspects of ACE2

The receptor ACE2 was discovered in 2000 by 2 independent groups of scientists, as a transmembrane glycoprotein (monocarboxypeptidase) composed from 805 aminoacids which used an extracellular hallmark with proteolytic action for removing one aminoacid from the right extreme of octapeptide chain of Ang II, results in formation of Ang (1-7). Although the structure of ACE2 copy the structure of ACE1 (dipeptidase) in proportion of 40%, inhibitors of it don't act similar on ACE2 (the catalytic unites of enzymes are different). The alveolar type II pneumocytes express in higher rate (more than 3-5 times) ACE2 comparing with the type I pneumocytes and alveolar macrophages. Nevertheless, in the researchers realised on cell cultures, has been demonstrated, that the infection degree of type II pneumocytes with SARS-CoV-2 is at least 10 times greater than of type I pneumocytes and alveolar macrophages, which may indicate the phenomena of a distinct affinity to ACE2. Remarkably, that expression of ACE2 by the type II pneumocytes had been augmented by the action of IL-1.

SARS-CoV-2 recognises the receptor ACE2 through protein S (Spike) composed from 2 subunits (S1 and S2) which are ex-

expresează pe anvelopa lipidică subțire a virusului ce acoperă capsida proteică, învelișul protector interior al genomului ARN.

Prima etapă de pătrundere a virusului este declanșată de legătura segmentului N-terminal al proteinei S1 cu receptorul ACE2 și așezarea S1 în locusul respectiv, accesând RBD (*Receptor Binding Domain*).

A doua etapă, care se anunță cea mai importantă pentru intrarea virală, este clivarea septului proteic dintre unitățile S1 și S2, proces operat de cathepsină și de TMPRSS-2, o protează transmembrană serină 2 (*Trans Membrane Protease Serine*), un membru al subfamiliei Hepsin / TMPRSS. După clivare, subunitatea S2 suferă o rearanjare conformațională care asigură fuziunea între membrana virală și celulară, proces care se soldează cu intrarea (gen endocitoză sau fuzionare) a complexului virus-ACE2 în celulă, unde sub acțiunea proteazelor intracelulare aceasta disociază, iar structurile virusului sunt angrenate în evenimente tipice virusurilor cu genom ARN. Se consideră că procesul de fuziune în celulă a complexului virus-ACE2 este facilitat de către receptorul AT1 al Ang II, care se expresează în vecinătatea receptorului ACE2. Mai mult decât atât, creșterea expresiei și/sau a activității receptorului AT1 conduce la creșterea expresiei ACE2, iar blocarea AT1 are efect în detrimentul endocitozei complexului SARS-CoV-2-ACE2 și reduce, prin urmare, capacitatea de infectare a virusului.

Remarcabil este că internalizarea în celulă a receptorului ACE2 de care este ancorat CoV-2 nu se finalizează prin reîntoarcerea receptorului pe suprafața membranei celulare (gen fezabilitatea funcțională a receptorului către LDL-colesterol). Anume acest fenomen, constatat în culturile celulare, de reducere a expresiei ACE2 după expunerea la virus a celulei, a fost una din dovezile privind rolul receptorului ACE2 în infectarea celulară, confirmată, ulterior, și prin reducerea capacității virusului de infectare a celulelor în condițiile de blocare a ACE2 cu antagonistul specific MLN-4760.

Sub acest aspect, se anunță a fi însemnate 2 ipoteze fiziopatologice:

1) Pacienții cu hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă cronică, diabet zaharat care administrează remedii ce conduc la creșterea expresiei ACE2 (ex. inhibitorii ACE1 și/sau antagoniștii receptorului AT1 al Ang II), sunt predispuși la o infectabilitate cu SARS-CoV-2 majorată. Această afirmație derivă din evidențele obținute în cercetările experimentale efectuate, inclusiv pe animale transgenice (cu diferite modele de *knockout*), potrivit cărora elevarea conținutului de Ang II și a expresiei receptorilor AT1 conduce la micșorarea (*down regulation*) expresiei ACE2. La ora actuală, opiniile rămân, totuși, împărțite în vederea atitudinii față de tratamentul cu inhibitorii ACE1 și sartane, deși studiile fundamentale demonstrează efectul antiinflamator al sartanelor în modelul murin de SARS-CoV-2 [6]. Mai mulți experți în domeniu coroborează opinia, că sistarea tratamentului cu inhibitorii ACE1 și/sau sartane la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare, inclusiv, asociate de diabet zaharat, nu este justificată și poate agrava evoluția COVID-19. La această noimă este inteligibilă acțiunea benefică a sartanelor prin prisma participării receptorilor AT1 în fuziunea intracelulară a virusului CoV-19 asistată de către

pressed on the thin lipid envelope of virus which covers the capsid proteins, which are the protective interior coat of RNA genome.

The first stage of virus entry is triggered by attaching of N-terminal segment of protein S1 to the receptor ACE2 and localisation of S1 in its niche, accessing the RBD (Receptor Binding Domain).

The second stage, which is the most important for the virus entry, it is cleavage of protein septum between S1 and S2, the process operated by cathepsin and by TMPRSS-2 (a transmembrane protease serine), a member of subfamily Hepsin / TMPRSS. After cleavage, subunit S1 suffer a conformational rearrangement which assure the fission between viral and cellular membrane, process which results with entrance (such as endocytosis or fusion) of complex virus – ACE2 into the cell, where under the action of intracellular proteases dissociates, but virus structures are involved in events typical for viruses with RNA genome. It is considered that fusion process into the cell of the complex virus – ACE2 is facilitated by the receptor AT1 of the Ang II, which is expressed in the vicinity of receptor ACE2. More than that, increasing expression and/or of receptor AT1 activity leads to increasing expression of ACE2, but inhibition of AT1 has detrimental effect on endocytosis of complex SARS-CoV-2-ACE2 and thus reducing capacity of virus infection.

Remarkably that, internalisation into the cell of the receptor ACE2 anchored with CoV-2 it is not completed by the returning of the receptor on the cellular membrane (such as functional feasibility of the receptor to LDL-cholesterol). Special this phenomenon, noted in cell culture (reduction of ACE2 expression after cell exposure to the virus), was one of the evidences regarding the role of ACE2 in cellular infection, and subsequently was confirmed by reducing the ability of the virus to infect cells under conditions of blocking ACE2 with specific antagonist MLN-4760.

So, this aspect designed two pathophysiological hypotheses:

1) Patients with arterial hypertension, chronic heart failure, diabetes mellitus which administrate drugs leading to overexpression of ACE2 (e.g. inhibitors of ACE1 and/or antagonists of receptor AT1 of Ang II), in such way are predisposed to a higher rate infection with SARS-CoV-2. This affirmation derived from the obtained evidences of experimental researchers, inclusive performed also on the transgenic animals (with different patterns of knockout), according to which increasing ratio of Ang II and expression of receptor AT1 lead to down regulation of ACE2 expression. Currently, the opinions are divided regarding the treatment with inhibitors ACE1 and sartans, although the fundamental studies demonstrate the anti-inflammatory effect of sartans in murine model of SARS-CoV-2 [6]. Several experts from domain confirm the opinion that stopping treatment with inhibitors ACE1 and/or sartans on patients with cardiovascular disorders, inclusive those associated with diabetes mellitus, it is not justified and can worsen the evolution of COVID-19. In this sense, it is intelligible the beneficial action of sartans in terms of the participation of AT1 receptors in the intracellular fusion of the CoV-19 virus

receptorul ACE2, iar beneficiul inhibitorilor ACE1 poate avea repere de sprijin nu numai prin prisma diminuării sintezei de Ang II, dar și creșterii degradării octapeptidului de către monocarboxipeptidază, soldată cu formarea unor reprezentanți al sistemului renin-angiotensin-aldosteron cu valențe biologice deosebite – Ang (1-7).

2) Micșorarea expresiei ACE2 în urma internalizării în celulă a receptorului, declanșată de către SARS-CoV-2, are drept urmare formarea depreciată a Ang (1-7) care, prin intermediul receptorilor Mas (abolirea genei Mas anihilează acțiunile heptapeptidului, fapt ce a determinat și denumirea acestui receptor exprimat pe mai multe tipuri de celule), induce efecte benefice, opuse celor inerente acțiunii Ang II mediate prin receptorii AT1 (Figura 1).

Astfel, SARS-CoV-2 diminuează cantitativ Ang (1-7) și prin aceasta limitează efectele benefice ale heptapeptidului me-

asistat de ACE2 receptor, dar avantajul ACE1 inhibitorilor poate avea suport landmarkuri nu numai prin scăderea sintezei de Ang II, dar și prin creșterea degradării octapeptidului de către monocarboxipeptidază rezultând în formarea unui agent din sistemul renin-angiotensin-aldosteron cu valențe biologice speciale – Ang (1-7).

2) Scăderea expresiei ACE2 după internalizarea în celulă a receptorului declanșată de SARS-CoV-2 rezultă în depreciată formarea de Ang (1-7), care prin receptorii Mas (diminuarea genei Mas anihilează acțiunile heptapeptidului, fapt ce a determinat și denumirea acestui receptor exprimat pe mai multe tipuri de celule) induce efecte benefice, opuse celor inerente acțiunii Ang II mediate prin receptorii AT1 (Figura 1).

Și, SARS-CoV-2 cantitativ reduce Ang (1-7) și prin aceasta limitează efectele benefice ale heptapeptidului mediate prin receptorii Mas, care sunt exprimate în prioritate pe

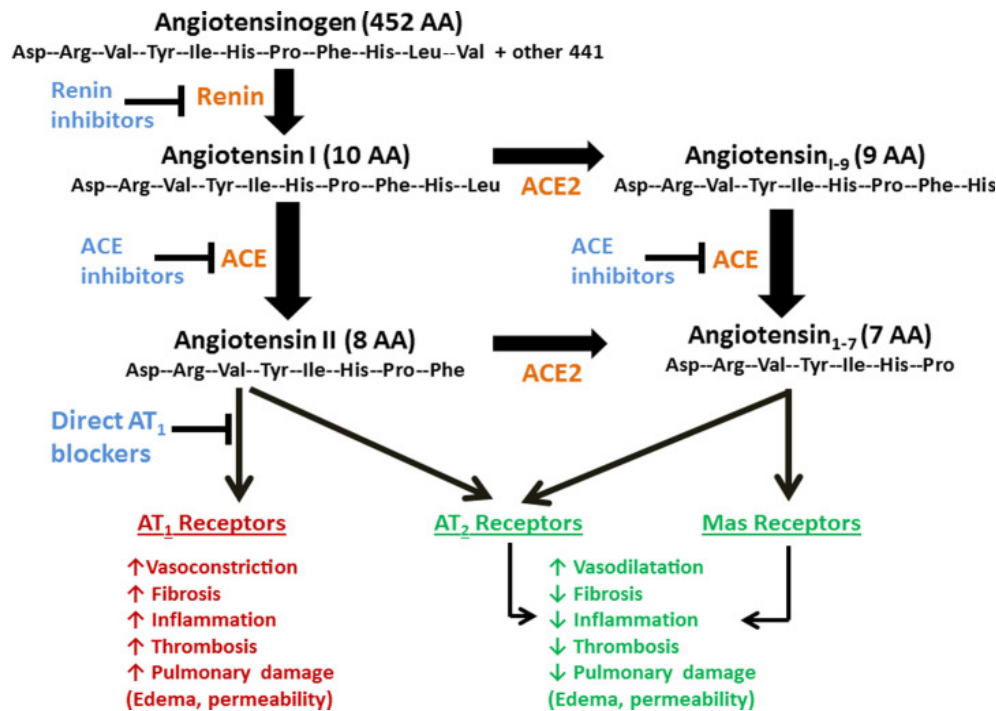


Fig. 1 Schema formării Ang (1-7) și efectele ei versus efectele Ang II, mediate prin AT1 [4].

Fig. 1 The scheme of Ang (1-7) formation and its effects versus effects of Ang II mediated by AT1 [4].

diat prin receptorii Mas, exprasați prioritar pe endoteliocitele vasculare: antiinflamator, antifibrotic, antitrombotic, antioxidant, antiproliferativ, vasodilatator, stabilizator al permeabilității vasculare etc. Aceste repercusiuni formează o interfață patogenetică importantă privind declanșarea și sustenabilitatea manifestărilor clinice ale COVID-19 urmăriți nu doar la nivelul sistemului pulmonar și explică de ce la pacienții cu afecțiuni endoteliale (diabet zaharat, obezitate) impactul CoV-2 este, comparativ, mai puternic. Interesante sunt datele experimentale care arată că reproducerea obezității în modelul murin (adipocitele expresează ACE2 și produc Ang (1-7)) se impune prin micșorarea nivelului circulant al Ang (1-7) și majorarea Ang II doar la șoricelii masculi, iar după ovariectomie, diferențele de gender au dispărut.

the vascular endotheliocytes: anti-inflammatory, anti-fibrotic, anti-thrombotic, antioxidant, anti-proliferative, vasodilator, stabilizer of vascular permeability etc.

These repercussions constitute an important pathogenic interface regarding the onset and sustainability of clinical manifestation of COVID-19 observed not only at the level of pulmonary system and explains why in the patients with endothelial disorders (diabetes mellitus, obesity) the impact of CoV-2 it is comparatively stronger. There are interesting experimental data which shows that obesity reproduction in murine model (adipocytes express ACE2 and produces Ang (1-7)) it is imposed by decreasing the circulating level of Ang (1-7) and increasing Ang II only in male mice, and after ovariectomy the gender differences disappeared.

Receptorii Mas sunt expresați și pe trombocite, iar activarea lor de către Ang (1-7) se impune prin producția de prostaciclina (PGI₂) și oxid nitric (NO) care inhibă activitatea de adeziune și agregare a plachetelor. Pe de altă parte, micșorarea Ang (1-7) pe contul declinului ACE2 este însoțită de majorarea Ang II, octapeptid cu capacitate notabilă de activare a macrofagelor alveolare și producției citokinelor proinflamatoare [7].

Multiplicarea SARS-CoV-2, răspunsul imun-inflamator pulmonar și diseminarea lui prin furtuna de citokine

Multiplicarea primară a CoV-2 în celulele sistemului respirator (epiteliocitele tractului respirator superior și bronchiolare, pneumocitele alveolare de tip I și, în special, de tip II) se produce după pattern-ul biologic caracteristic virusului cu genom ARN. Lanțul ARN viral format din circa 30.000 de nucleotide codifică proteine de structură importante în biologia virusului, proteine cu acțiune enzimatică (ex. transcriptazele), importante în multiplicare și proteine fără semnificație în procesul de multiplicare în celula gazdă în mediul de cultură, dar importante în condiții *in vivo*. Asamblarea tuturor proteinelor sintetizate de ribozomii celulei gazdă sub comanda ARN-ului viral, mediată de ARN-polimeraza în structura CoV-2, se produce în reticulul endoplasmic și aparatul Golgi, iar veziculele înmagazinate cu virus vor părăsi celula gazdă prin exocitoză, pentru a asedia și invada celulele vecine (Figura 2) [8].

Evident, dacă sunt condiții de pătrundere a virusului în sânge, create prin declanșarea răspunsului inflamator, atunci se va produce diseminarea infecției cu atacul CoV-2 asupra diferitor organe vitale, celulele cărora expresează ACE2.

Receptors Mas are expressed also on platelets and their activation by Ang (1-7) it is imposed by production of prostacyclin (PGI₂) and nitric oxide (NO) that inhibit adhesion and aggregation activity of platelets. On the other hand, decreasing Ang (1-7) due to decline of ACE2 it is accompanied by an increase of Ang II, octapeptide with notable capacity of alveolar macrophage activation and production of pro-inflammatory cytokines [7].

Multiplication of SARS-CoV-2, pulmonary immune-inflammatory response and his dissemination through the cytokine storm

Primary multiplication of CoV-2 in the cells of respiratory system (epitheliocytes of superior respiratory system and bronchiolar, alveolar pneumocytes type I and special type II) it is producing according to the characteristic pattern for the RNA genome viruses. The viral ARN chain composed from approximately 30.000 nucleotides codifies structure proteins that are important in virus biology, proteins with enzymatic activity (e.g. transcriptase) important in multiplication, and other proteins without significant role in multiplication process in host cell in culture environment, but important *in vivo* condition.

The assembling of all proteins synthesised by cell host ribosome under the control of viral RNA mediated by RNA-polymerase in structure of CoV-2 it is produced in the endoplasmic reticulum and Golgi apparatus, but the vesicles with sequestered virus will leave the host cell by exocytosis for reside and invade the neighbouring cells (Figure 2) [8].

Evidently, if exists condition of virus penetration in blood-

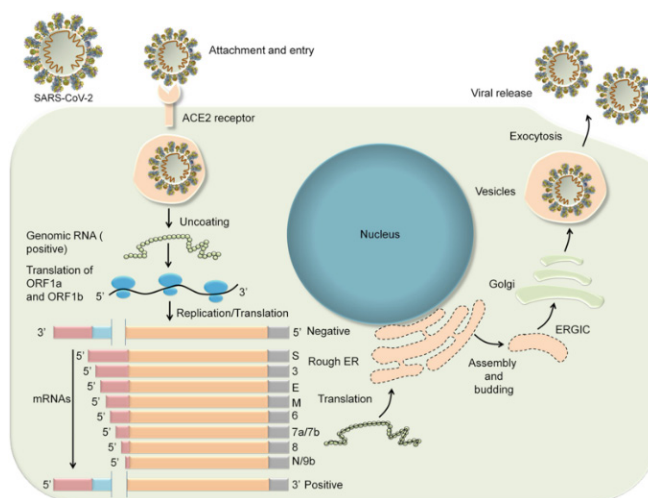


Fig. 2 Schema sinoptică de intrare, multiplicare și ieșire din celulă a SARS-CoV-2 [8].

Fig. 2 Synoptic scheme of entry, multiplication and exit from the cell of SARS-CoV-2 [8].

Răspunsul imuno-inflamator este mecanismul oportun în declanșarea injuriilor tisulare, reacțiilor vasculare locale și generale și manifestărilor clinice proprii COVID-19. La nivelul alveolar acesta evoluează pe mai multe paliere.

Multiplicarea CoV-2 în pneumocitele de tip I și tip II se impune prin afectarea progresivă a plasticității celulelor, ce în final rezultă în distrucția lor și eliberarea mediatorilor inflamației, DAMP (*Damage Associated Molecular Pattern*), ce repre-

stream, created by initiation of inflammatory response, then it will happen spread of infection with the CoV-2 attack on various vital organs, the cells of which express ACE2.

The immune-inflammatory response is the opportune mechanism in triggering tissue injuries, local and general vascular reactions and clinical manifestations proper of COVID-19. At the alveolar layer evaluates by several pathways.

Multiplication of CoV-2 in pneumocytes type I and II is

zintă epave membranare și fragmente de structuri de organele ale celulei gazdă. Prin activarea receptorilor Toll-like expesați pe membrana celulelor vecine, DAMP produce activarea programului genetic pro- și anti-inflamator, mediat prin NF-kappa B (factorul nuclear kappa B) și sistemul de proteinkinaze (ex. *akt* sau protein-kinaza B). În mod analog, programul genetic inflamator se activează sub acțiunea mediatorilor PAMP (*Pathogen Associated Molecular Pattern*), care reprezintă epave de ARN viral și care pot induce transcripția genetică și prin receptorii intracelulari (ex. NOD-like, *Nucleotide-Binding-Domain* receptor). Drept urmare, celula începe să elibereze citokine pro-inflamatoare (ex. TNF- α) și interferonul- α (INF- α), factorul principal de protecție antivirală pentru celulele care nu au fost încă atacate de CoV-2 și care expresează pe suprafața membranei receptori față de INF- α .

Eliberarea interferonului poate fi în cadrul acțiunii SARS-CoV-2 declanșată odată cu stimularea receptorului ACE2, care se soldează cu activarea genei INF [9]. Dar tributul pentru acest beneficiu aparent este plătit dublu: (1) INF- α crește expresia receptorilor ACE2 de pe suprafața celulelor vecine și (2) INF- α stimulează macrofagele alveolare în vederea eliberării de citokine proinflamatoare, în primul rând, proteinele macrofagelor de stimulare a inflamației, MIP-1 α (CCL3) și MIP-1 β (CCL4), IL-7 și CXCL10 (chemokina dependentă de interferon).

Macrofagele alveolare expresează diferite familii de receptori transmembranari Toll-like (ex. TLR-2, TLR-4, TLR-8), care fiind activați de DAMP, induc producția stocului principal de citokine, cele mai importante fiind interleukinele din familia IL-6, TNF- α , IL-1, IL-8, IL-29, factorul de stimulare a fibroblastelor (FGF-2), factorul de expresie a moleculelor de adeziune intercelulară expresate pe endoteliul vascular etc.

Repercusiunile principale ale acțiunii citokinelor asupra microcirculației alveolare sunt după entitatea sa fiziopatologică mecanisme însemnate de susținere și agravare a răspunsului inflamator: (1) creșterea permeabilității; (2) extravazarea lichidului; (3) migrarea transendotelială a celulelor albe (neutrofilele și monocitele).

Creșterea permeabilității vasculare este rezultatul acțiunii nu numai a IL-1 și TNF- α (citokinele cu capacitate concludentă, în acest sens), dar și a bradikininei, care din cauza reducerii expresiei ACE2, odată cu internalizarea ireversibilă a receptorului indusă de CoV-2, se acumulează în zona inflamației. Remarcabil, că citokinele proinflamatoare cresc expresia receptorilor endoteliali B1 către bradikinină, activarea cărora conduce la 2 evenimente cu conotație patogenetică în vederea extravazării lichidului: (1) dilatarea arteriolelor și elevarea presiunii hidrostactice și (2) sferocitizarea endoteliocitelor, creșterea spațiului interendoteliocitic, și respectiv, a permeabilității vasculare. Van de Veerdonk *et al.* (2020) consideră, că blocarea receptorilor B1 ar fi o opțiune terapeutică fezabilă a edemului pulmonar la pacienții cu COVID-19, mai ales că edemul pulmonar dependent de bradikinină este rezistent la administrarea corticosteroizilor [10]. Mai mult, octapeptidul este responsabil de declanșarea reflexului de tuse uscată, aferentele căruia se împletesc la nivelul treimeii superioare a alveolei.

Extravazarea lichidului, facilitată de creșterea permeabili-

imposed by the progressive impairment of cell plasticity, that finally resulting in their destruction and realizing of inflammatory mediators, DAMP (Damage Associated Molecular Pattern), that represent debris of damaged membranes and fragments of organelle structure of host cell. By the activation of Toll-like expressed on the membrane of neighbouring cells, DAMP trigger activation of genetic pro- and anti-inflammatory program, mediated by NF-kappa B (nuclear factor kappa B) and by proteinkinase system (e.g. *akt* or protein-kinase B). In the same manner the genetic inflammatory program is activated under the action of mediators PAMP (Pathogen Associated Molecular Pattern), which represent debris of viral RNA and which can induce genetic transcription also by intracellular receptor (e.g. NOD-like, Nucleotide-Binding-Domain receptor). As a consequence cells start to realise pro-inflammatory cytokines (e.g. TNF- α) and interferon- α (INF- α), important factor of antiviral protection for cells that have not yet been attacked by CoV-2 and which express on their membrane surface receptors for INF- α .

The realising of interferon can be during action of SARS-CoV-2 triggered in the same time with expression of ACE2, which results in activation of INF gene [9]. But the sacrifice for this apparent benefit is paid double: (1) INF- α increases expression of ACE2 receptor on the surface of neighbouring cells and (2) INF- α stimulates alveolar macrophages for realising of pro-inflammatory cytokines, mainly proteins of macrophages that stimulate inflammation, MIP-1 α (CCL3) and MIP-1 β (CCL4), IL-7 and CXCL10 (dependent chemokine on interferon).

The alveolar macrophages express different transmembrane Toll-like receptors (e.g. TLR-2, TLR-4, and TLR-8), which being activated by DAMP, realise the main stock of cytokines, the most important are interleukin family IL-6, TNF- α , IL-1, IL-8, IL-29, fibroblast growth factor (FGF-2), factor expression of adhesion intercellular molecules expressed on the vascular endothelium etc.

The main effects of cytokines on the alveolar microcirculation, according to the pathophysiologic entity, are significant mechanism for supporting and worsening the inflammatory response: (1) increase permeability; (2) extravasation of liquid and (3) trans-endothelial migration of white blood cells (neutrophils and monocytes).

The increasing vascular permeability is the result of action not only of IL-1 and TNF- α (cytokines with decisive capacity in this view), but also of bradykinin, which in condition of reducing expression of ACE2 due to irreversible internalisation induced by CoV-2, it is accumulated in the focus of inflammation. It is remarkable, that pro-inflammatory cytokines increase expression of endothelial receptor B1 for bradykinin, which activation lead to couple of events with pathogenetic connotation in extravasation of fluid: (1) arteriolar dilation and elevation of hydrostatic pressure and (2) change the endotheliocytes shape in spherical one, increase inter-endothelial space and, respectively vascular permeability.

Van de Veerdonk *et al.* (2020) consider that inhibition of receptor B1 will be a feasible therapeutic option of pulmonary edema in patients with COVID-19, especially that bradykinin dependent pulmonary edema is resistant to administration of

tății și presiunii hidrostatice capilare, induce acumularea de lichid în interstițiul pulmonar (edem interstițial) și, ulterior, în alveole (edem pulmonar sau alveolar), care reprezintă un mecanism patogenetic cardinal al sindromului detresei respiratorii acute. Creșterea permeabilității alveolare este, de asemenea, propice dezvoltării edemului pulmonar și se datorează acțiunii proteazelor, histaminei și leucotrienelor (LTC₄), eliberate de mastocitele care expresează ACE2 și pot asigura sinteza *de novo* a TNF- α , IL-1, IL-18 și IL-33 [11].

Astfel, alterarea pneumocitelor de tip I și edemul alveolar sunt factori care influențează în defavoarea schimbul de oxigen, iar disfuncția pneumocitelor de tip II exacerbează hipoxemia instalată prin colabarea parțială sau totală a alveolelor, cauzată de creșterea tensiunii superficiale în urma periclitării sintezei de surfactant.

Evoluția sustentabilă a inflamației este asigurată de extravazarea celulelor circulante proinflamatoare sub acțiunea chemokinelor (IL-8 demonstrează, de asemenea, efect chemoatractant față de neutrofile) și facilitată de selectine și integrine, expresia cărora este indusă de citokinele proinflamatoare eliberate de pneumocite și macrofage. La pacienții diabetici, expresia selectinelor și integrinelor este a priori majorată, iar producția citokinelor proinflamatoare sub acțiunea CoV-2 este mult mai mare comparativ cu statusul euglicemic, fapt ce explică evoluția agravantă a evenimentelor inflamatorii pulmonare în COVID-19. În plus, diferitele celule pulmonare (pneumocitele de tip I și de tip II, macrofagele alveolare, fibroblastele alveolare și interstițiale) expresează exagerat în diabetul zaharat receptori pentru produsele finale ale glicării, RAGE (*Receptor of Advance Glycation End products*), activarea cărora se impune prin eliberarea de citokine și radicali liberi de oxigen. Expresia RAGE corelează cu gradul de infiltrare a neutrofilelor și severitatea inflamației pulmonare.

Neutrofilele extravazate și monocitele care s-au transformat în macrofage se cantonează în interstițiul pulmonar și chiar în cavitatea alveolară. Citokinele, factorii de creștere și radicalii liberi de oxigen eliberați de aceste celule impun modificări ale spațiului interstițial, iminente inflamației proliferative, datorită activării fibroblastelor și metaloproteinazelor matricei extracelulare, fapt ce rezultă în sinteza excesivă de colagen și acumularea de colagen degradat. Extinderea zonei de fibroză interstițială este în contiguitate cu colapsul alveolar determinat de alterarea pneumocitelor de tip II, afectând ventilația pulmonară și agravând evoluția hipoxemiei. Fibroblastele stimulate de citokine, radicali și factorii de creștere proliferază și eliberează activ citokinele proinflamatoare proprii (în mod deosebit IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α).

Așadar, în epicentrul evenimentelor alveolare se cantonează celulele abile în vederea eliberării de citokine proinflamatoare și factori de stimulare a coloniilor (granulo- și monocitare). Neutrofilia și citokinemia iau proporții mari, iar „furtuna citokinică” devine un factor de instalare a sindromului inflamator cronic ce impune, în primul rând, leziunea multiplă a organelor, primar prin injuria endoteliului vascular (inclusiv bariera hematoencefalică și aparatul glomerular renal), facilitând impactul virusemiei asupra organelor vitale.

corticosteroids [10]. Moreover, the octapeptide is responsible by the triggering dry cough reflex, the afferents of which are intertwined at the level of the upper third of the alveolus.

The extravasation of the liquid facilitated by increased permeability and capillary hydrostatic pressure lead to accumulation of fluid into the pulmonary interstitium (interstitial edema) and subsequent in alveolus (pulmonary or alveolar edema), which represent the cardinal pathogenetic mechanism of acute respiratory distress syndrome. The increased alveolar permeability also can be caused by action of proteases, histamine and leukotrienes (LTC₄) realised by mast cells which express ACE2 and can assure *de novo* synthesis of TNF- α , IL-1, IL-18 and IL-33 [11].

Thereby, injury of type I pneumocytes and alveolar edema are factors that influence detrimental the gas exchange, but dysfunction of type II pneumocytes exacerbates hypoxemia that already is installed, through the partial or total collapse of the alveolus caused by increased surface tension as a result of impairment surfactant synthesis.

The sustainable evolution of inflammation is assured by the extravasation of circulated pro-inflammatory cells under the action of chemokines (IL-8 also demonstrate chemoatractant effect for neutrophils) and is facilitated by selectins and integrins, which expression is induced by pro-inflammatory cytokines realised by pneumocytes and macrophages. In diabetic patients the expression of selectins and integrins are increased, and generation of pro-inflammatory cytokines under the action of CoV-2 is much more than those with euglycemic status, which explain aggravated evolution of pulmonary inflammatory events in COVID-19. Furthermore, different pulmonary cells (pneumocytes type I and type II, alveolar macrophages, alveolar and interstitial fibroblasts) in diabetes mellitus overexpressed receptor of advanced glycation end products (RAGE), activation of that induce realising of cytokines and oxygen reactive species. The expression of RAGE correlates with the degree of neutrophils infiltration and severity of pulmonary inflammation.

The extravasated neutrophils and monocytes that were transformed into macrophages infiltrate the pulmonary interstitium and also alveolar cavity. The cytokines, growth factors and oxygen free radicals realised by these cells lead to changes of interstitial space imminent for proliferative inflammation, due to activation of fibroblasts and extracellular matrix metalloproteinases, resulting in excessive synthesis of collagen and accumulation of deteriorated collagen. The extension of interstitial fibrosis area is in the relationship with alveolar collapse determined by the alteration of type II pneumocytes, disturbance of pulmonary ventilation and aggravation of hypoxemia evolution. The fibroblasts stimulated by cytokines, free radicals and growth factors proliferate and active realise their proper pro-inflammatory cytokines (special IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α).

Therefore, in the epicentre of alveolar events are involved the cells able to realise pro-inflammatory cytokines and colony stimulating factors (granulocyte and monocyte). The neutrophilia and cytokinemia take large proportions, but the „cytokine storm” become a setting factor of chronic inflammatory syndrome which imply first of all, multiple organs injury,

Sistemul imun adaptiv este eșalonul de defensivă principal în confruntarea organismului uman cu CoV-2, realizat prin răspunsul imun celular și umoral. Celulele prezentatoare de antigen profesionale (celulele dendritice și macrofagele) vor prezenta prin intermediul sistemului major de histocompatibilitate 2 antigenul viral determinat de proteina S către limfocitele naive T. Raportul Th1/Th2 va determina caracterul defensivei imune: prin activarea răspunsului inflamator citokinic, cu predominarea Th1 și activarea răspunsului umoral, cu predominarea Th2, dată fiind acțiunea stimuloare a IL-4, eliberată de Th2, asupra proliferării și diferențierii limfocitelor B în plasmocite și respectiv, sintezei de anticorpi din familia de imunoglobuline G și M. Important de menționat, că sinteza de anticorpi în SARS-CoV-2 durează circa 3 săptămâni, iar în această perioadă persoana poate infecta oricare alte persoane. După restabilirea simptomatică riscul de contaminare se păstrează încă 1-2 săptămâni.

Remarcabil, că la pacienții cu COVID-19 se constată limfocitopenie pe fundalul elevării nivelurilor circulante de neutrofile și citokine proinflamatoare. Mai mult, gradul de limfocitopenie (care nu este, de fapt, caracteristică pentru infecțiile virotice), în primul rând, declinul CD8, se corelează cu severitatea simptomelor COVID-19, iar ameliorarea clinică se decelează în asociere cu creșterea limfocitelor.

Se consideră că una din cauzele principale a limfocitopeniei este determinată de infectarea nemijlocită a limfocitelor cu CoV-2 (acestea expresează receptorul ACE2), fapt ce rezultă în moartea celulară, inclusiv prin apoptoză: limfocitele infectate cu virus expresează receptorul Fas [12]. Expresia crescută a TNF- α reprezintă un factor pro-apoptotic față de limfocite. Există și sugestii, potrivit cărora limfocitopenia ar fi datorată: (1) acțiunii inhibitoare a CoV-2 asupra celulelor de limfopoezie din măduva hematogenă și (2) acțiunii lactoacidozei, determinată de hipoxia tisulară, care are efect supresor asupra proliferării limfocitelor.

Raportul neutrofile / CD8 (N8R) este recunoscut astăzi drept un predictor semnificativ al prognosticului pacienților cu COVID-19 (creșterea lui este un semn al evoluției precare și al riscului de deces, precum și *vice versa*) [12].

Expresii patologice comune pentru COVID-19 și geneza lor

Febra. Este rezultatul setării punctului termostatic din hipotalamus la un nivel mai ridicat față de cel bazal sub acțiunea prostacilinei (PGI₂). Aceasta din urmă se formează la acțiunea citokinelor proinflamatoare (ex. IL-1, IL-6, TNF- α etc.) care, prin activarea fosfolipazei A₂, segreghează din fosfolipidele acidul arahidonic, sursa PGI₂. Astfel, elevarea temperaturii în infectarea cu CoV-2 începe odată cu creșterea expresiei acestor citokine.

Dispneea, tahicardia și lactoacidoza. Sunt rezultatul hipoxemiei, ce rezultă în activarea centrelor respirator și vasomotor mediate de stimularea chemo-receptorilor centrali. La pacienții cu forme clinice moderate și severe de COVID-19, se anunță niveluri circulante crescute de catecolamine, recunoscute drept furtuna de catecolamine, care asociază și activarea

primary by the vascular endothelial injury (inclusive hematoencephalic barrier and kidney glomerular system), thus facilitating virus impact on the vital organs.

The adaptive immune system is the main defence mechanism in confrontation of human body with CoV-2, realised by the cellular and humoral immune response. The professional antigen presenting cells (dendritic cells and macrophages) via the major histocompatibility complex-2 will present the viral antigen with determinant S protein to naive T lymphocytes. The ratio Th1/Th2 will determine the character of immune defensive: predominance of Th1 will lead to activation of inflammatory cytokine response and predominance of Th2 will lead to activation of humoral immune response, due to stimulatory action of IL-4 on the proliferation and differentiation of B lymphocytes into plasma cells and respectively synthesis of antibodies from immunoglobulin G and M family. It is important to mention that synthesis of antibodies during SARS-CoV-2 lasts about 3 weeks, but during this period the person can infect any other person. After symptomatic recovery the risk of contamination is preserved for another 1-2 weeks.

It is notably, that in patients with COVID-19, have been observed lymphocytopenia on the background of elevated neutrophils and proinflammatory cytokines in the bloodstream. Moreover, the degree of lymphocytopenia (which usually is not characteristic for viral infection) in the first decline of CD8, is correlated with severity of COVID-19 symptoms, but clinical amelioration have been associated with increasing rate of lymphocytes.

It is considered that main cause of lymphocytopenia is determined by direct infection of lymphocytes with CoV-2 (these also express ACE2 receptor) that result in cellular death, inclusive by apoptosis: the virus infected lymphocytes express the Fas receptor [12]. The increased expression of TNF- α represents a pro-apoptotic factor for lymphocytes. It exist suggestions, that lymphocytopenia is due to: (1) inhibitory action of CoV-2 to lymphopoietic cells from the bone marrow and (2) action of lactic acidosis, determined by tissular hypoxia, which has suppressive effect on lymphocytes proliferation.

The ratio neutrophils / CD8 (N8R) it is recognised as a significant predictor of prognosis in patients with COVID-19 (increased level, it is a signal poor control evolution and risk of death) [12].

The pathologic expression common for COVID-19 and their genesis

Fever. It is the result of thermostatic point resetting from hypothalamus at the higher level than of that basal under the action of prostacyclin (PGI₂). This is formed under the action of proinflammatory cytokines (e.g. IL-1, IL-6, TNF- α etc.) which via activation of phospholipase A2 from the membrane phospholipids cleave the arachidonic acid, the main source of PGI₂. Thus, increasing temperature in infection with CoV-2 onset with increasing expression of these cytokines.

Dyspnea, tachycardia and lactic acidosis. They are result of hypoxemia, which activates the respiratory and vasomotor centre mediated by stimulation of central chemoreceptors. In patients with moderate and severe clinical forms of COVID-19,

concludentă a sistemului renin-angiotensin-aldosteron [13]. La această conotație există sugestii privind beneficiul terapeutic al administrării alpha-1-adreno-blocantelor în faza inițială a COVID-19, iar a blocantelor beta-adrenergice – în faza tardivă. Stresul catecolaminic (consecința activării neuronilor paraventriculari ai hipotalamusului la afectarea neuronilor GABA, care expresează ACE2) și factorul inductibil al hipoxiei (HIF-1) vor stimula glicoliza aerobă (i.e. efectul Warburg), având, drept urmare, producția crescută de radicali liberi de oxigen și activarea stresului oxidativ. În consecință, privarea și mai profundă de oxigen va induce lactoacidoză, slab corectată prin ventilație pulmonară. Presupunerea că CoV-2 poate induce hipoxemie hemică prin afectarea capacității hemoglobinei de transport al oxigenului nu a câștigat sufragii la ora actuală. Nu s-au dovedit opiniile anterioare, potrivit cărora CoV-2 pătrunde în eritrocit (care, de altfel, nu expresează ACE2) și decuplează hemul de la schela proteică a hemoglobinei, eliberând fierul bivalent ce se remarcă prin acțiune pro-oxidantă.

Tromboza. Activarea statusului protrombotic și consecințele trombotice iminente (tromboza venelor profunde și tromboflebitele, microangiopatiile trombotice etc.) sunt atestate la pacienții cu COVID-19 la cote de până la 45% [14]. Apanajul fiziopatologic al acestora consemnează mai multe mecanisme patogenetice ale periclitării hemostazei primare și secundare. Micșorarea expresiei ACE2 pe trombocite se soldează cu declinul cantitativ al Ang (1-7), fapt ce rezultă în deprecierea prostaciclinei (factor antiplachetar) și majorarea tromboxanului A2 (factor protrombotic). Leziunile endoteliale se manifestă prin micșorarea trombomodulinei și creșterea factorului von Willebrand, fapt ce accelerează tranziția hemostazei microcirculatorii în coagularea sanguină. Elevarea notabilă (până la 10 g/L) a fibrinogenului (creșterea proteinelor fazei acute a inflamației sub acțiunea IL-1, IL-6 și TNF- α) este un mecanism crucial al coagulopatiei la pacienții cu COVID-19. Totodată, citokinele proinflamatoare exercită efect inhibitor asupra factorilor anticoagulanți (ex. antitrombina, proteinele S și C). De menționat, în acest context, și acțiunea CoV-2 asupra sistemului de fibrinoliză, care se manifestă prin creșterea plasminei datorită creșterii expresiei urokinazei (factorul de activare a plasminogenului). Drept urmare, nivelul D-dimerilor crește considerabil la pacienții cu COVID-19, fenomenul dat influențând benefic prognosticul pacienților care administrează heparină, comparativ cu cei, care nu primesc acest anticoagulant. Astfel, corectarea hemostazei la pacienții infectați cu CoV-2 este o opțiune crucială a strategiei terapeutice. Tratamentul anticoagulant a dovedit pe un lot mare de pacienții cu COVID-19 beneficii la noima prognosticului evoluției clinice și a mortalității.

Concluzii

- 1) Intrarea CoV-2 în celula gazdă este mediată de receptorul membranal ACE2, care după internalizare demonstrează un declin al expresiei. Situațiile patologice care cresc expresia ACE2 argumentează capacitatea de infectare a virusului cu genom ARN și severitatea COVID-19.

is attested high level of circulate catecholamines that associate and activate the renin-angiotensin-aldosterone system [13]. In this context, exist suggestion of given alpha-1-adreno-antagonists in the initial phase of COVID-19, but beta-adrenergic-antagonists – in late phase. The catecholamine stress (the consequence of activation the paraventricular neurons of hypothalamus as response to injury of GABA neurons, expressing ACE2) and hypoxia inductible factor (HIF-1) will stimulate aerobic glycolysis (ie., Warburg effect), subsequent lead to increased production of oxygen free radicals and oxidative stress activation. As a result, severe deprivation of oxygen will lead to lactic acidosis, poor compensated by pulmonary ventilation. The suppositions that CoV-2 can lead to hemic hypoxemia by the affecting carrying oxygen capacity of hemoglobin haven't taken enough votes. It haven't been demonstrated the previous opinions regarding entry of CoV-2 into the erythrocyte (which doesn't express ACE2) and decoupling of haem from the protein complex of hemoglobin, thus realising of divalent iron with a pro-oxidant action.

Thrombosis. The activation of prothrombotic status and imminent thrombotic events (deep vein thrombosis and thrombophlebitis, thrombotic microangiopathy etc.) are attested at patients with COVID-19 at rate 45% [14]. The pathophysiological prerogative of these events registers several pathogenetic mechanisms of impairment primary and secondary haemostasis. The decreased expression of ACE2 on platelets results in quantitative downregulation of Ang (1-7), that lead to decreasing prostacyclin (anti-platelet factor) and increasing thromboxane A2 (pro-thrombotic factor). The endothelial injuries are manifested by decreasing of thrombomodulin level and increasing von Willebrand factor, fact that accelerates the transition of microcirculatory haemostasis into blood coagulation. The marked elevation (till 10 g/L) of fibrinogen (increased level of acute phase protein of inflammation under the action of IL-1, IL-6 and TNF- α) is one of the crucial mechanisms of coagulopathy in patients with COVID-19. In the same time, proinflammatory cytokines exerts an inhibitory effect on anti-coagulant factors (e.g. antithrombin, protein S and C). In this context, should be mentioned also the action of CoV-2 on fibrinolytic system, characterised by increasing plasmin level due to increased expression of urokinase (activator factor of plasminogen). As a result, the level of D-dimmers is considerably increased in patients with COVID-19, this phenomenon influencing beneficial the prognosis of patients who takes heparin comparing with them that doesn't take this anticoagulant drug. So, managing the haemostasis of COVID-19 patients is a crucial option in therapeutic strategy. The anticoagulant treatment being performed on a large group of COVID-19 patient, has demonstrated benefits regarding the prognosis of clinical evolution and mortality.

Conclusions

- 1) The entry of CoV-2 into the host cell is mediated by the membrane receptor ACE2, which after internalisation demonstrates a decline in expression. The pathologic conditions which increase the ACE2 expression augment

- 2) Afecțiunile respiratorii primare, iminente COVID-19, sunt declanșate de răspunsul imuno-inflamator, jalonat patogenetic în 3 evenimente cheie: producția exagerată de citokine proinflamatoare, care diseminează inflamația prin „furtuna citokinică”, extravazarea lichidului propice dezvoltării edemului alveolar și migrarea neutrofililor și monocitelor circulante ce rezultă în potențarea inflamației și declanșarea creșterii matricei extracelulare prin activarea fibroblastelor interstițiale. Limfocitopenia este un predictor al evoluției precare a COVID-19, estimat, inclusiv, la noima creșterii raportului neutrofililor/limfocite.
- 3) Corectarea mecanismelor responsabile de „furtuna citokinică și catecolaminică”, declinul limfocitelor, tromboză, proliferarea pulmonară interstițială, alterarea endotelului vascular și diminuarea Ang (1-7) ar fi o țintă a tratamentului patogenetic al COVID-19.

Contribuția autorilor

Autorii au contribuit în mod egal la căutarea literaturii științifice, selectarea bibliografiei, citirea și analiza referințelor bibliografice, la scrierea manuscrisului și la revizuirea lui colegială. Toți autorii au citit și au aprobat versiunea finală a articolului.

Declarația conflictului de interese

Nimic de declarat.

the infection capacity of virus with RNA genome and severity of COVID-19.

- 2) Primary respiratory disorders mediated by COVID-19 are triggered by the immune-inflammatory response, pathogenetic designed in 3 key events: exaggerated production of proinflammatory cytokines, which disseminate inflammation by “cytokine storm”; the extravasation of fluid characteristic for development of alveolar edema and the migration of neutrophils and circulating monocytes resulting in potentiation of inflammatory process and triggering of extracellular matrix production under the interstitial fibroblasts activation. The lymphocytopenia is a predictor of precarious evolution of COVID-19, estimated inclusive at increasing rate of neutrophils/lymphocytes.
- 3) The correction of responsible mechanisms for “cytokine and catecholamine storm”, lymphocytes decline, thrombosis, interstitial pulmonary proliferation, vascular endothelial alteration and decreased Ang (1-7), will constitute a target point for pathogenetic treatment of COVID-19.

Authors' contributions

The authors contributed equally to the search for scientific literature, the selection of bibliography, the reading and analysis of biographical references as well the writing of the manuscript. All authors have read and approved the final version of the article.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

Referințe / references

1. Zheng Y, Ma Y, Zhang J, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews. Cardiology*, 2020; 17: 259-260.
2. Sun P, Lu X, Xu C. *et al.* Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J. Med. Vir.* 2020; <https://doi.org/10.1002/jmv>.
3. Diao B, Wang C, Wang R. *et al.* Human kidney is a target for novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. *Med. Rxiv.* 2020; doi: 10.1101/2020.03.04.20031120.
4. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur. J. Intern. Med.*, 2020. doi: 10.1016/j.ejim.2020.04.037.
5. Xu H, Zhong L, Deng J. *et al.* High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International Journal of Oral Science*, 2020; 12 (8): 79-83.
6. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev. Res.*, 2020. doi:10.1002/ddr.21656.
7. Bernstein K, Khan Z, Giani J. *et al.* Angiotensin-converting enzyme in innate and adaptive immunity. *Nat. Rev. Nephrol.*, 2018; 14: 325-336.
8. Kumar S, Nyodu R, Maurya V, Saxena S. Morphology, genome organization, replication, and pathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). In: Saxena S. (eds.) Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), 2020; Medical Virology: From Pathogenesis to Disease Control. *Springer*, Singapore, p. 23-31.
9. Zeigler C., Allon S., Nyquist S. *et al.* Interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell*, 2020. doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.035.
10. van de Veerdonk F, Netea M., van Deuren M. *et al.* Kinins and cytokines in COVID-19: a comprehensive pathophysiological approach. *Preprints Hypothesis, Version-1.* 2020; 2020040023 (doi:10.20944/preprints202004.0023.v1).
11. Kritas S., Ronconi G., Caraffa A. *et al.* Mast cells contribute to coronavirus induced inflammation: new anti-inflammatory strategy. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.*, 2020; 34 (1). doi: 10.23812/20.
12. Tan L., Wang Q., Zhang D. *et al.* Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Sig. Transduct. Target. Ther.*, 2020; 5 (33). doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4.
13. Steenblock C., Todorov V., Kanczkowski W. *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the neuroendocrine stress axis. *Mol. Psychiatry*, 2020; doi.org/10.1038/s41380-020-0758-9.
14. Klok F, Kruip M., van der Meer N. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thrombosis Research*, 2020. doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.041.



ARTICOL DE SINTEZĂ

Prezentarea clinică și rezultatele autopsiei la pacienții cu COVID-19

Adriana Goiman^{1,2†}, Elena Portnoi^{1,2†}, Dumitru Brînză^{1,2†}, Eugen Melnic^{1,2†}

¹Secția de morfopatologie, Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, Chișinău, Republica Moldova;

²Catedra de morfopatologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 02.06.2020

Data acceptării spre publicare: 15.06.2020

Autor corespondent:

Eugen Melnic, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Catedra de morfopatologie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: eugen.melnic@usmf.md

NARRATIVE REVIEW

The clinical presentation and autopsy findings in COVID-19 patients

Adriana Goiman^{1,2†}, Elena Portnoi^{1,2†}, Dumitru Brînză^{1,2†}, Eugen Melnic^{1,2†}

¹Department of morphopathology, Timofei Mosneaga Republican Clinical Hospital, Chisinau, Republic of Moldova;

²Chair of morphopathology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 02.06.2020

Accepted for publication on: 15.06.2020

Corresponding author:

Eugen Melnic, PhD, univ. prof.

Chair of morphopathology

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Stefan cel Mare si Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: eugen.melnic@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Datele insuficiente privind modificările macroscopice și microscopice identificate în timpul autopsiei la cazurile suspecte, probabile sau confirmate cu COVID-19, în special, în prezența mai multor comorbidități.

Ipoteza de cercetare

Elucidarea particularităților morfopatologice în diferite sisteme de organe ale pacienților decedați în urma infecției cu SARS-CoV-2.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Prelevarea probelor de țesut în timpul autopsiei ar oferi un răspuns la întrebarea dacă pacienții decedează cu virusul SARS-CoV-2 sau din cauza maladii COVID-19, mai ales, în prezența comorbidităților, ceea ce ar putea îmbunătăți calitatea managementului terapeutic și reduce, ulterior, rata mortalității.

Rezumat

Introducere. COVID-19 este o boală infecțioasă care a provocat o pandemie la nivel global. Multiple aspecte ale evoluției clinice, managementului și modificărilor post-mortem ale pacienților COVID-19 pozitivi sunt, deocamdată, la etapa de optimizare. Această sinteză a literaturii prezintă cele mai actuale studii despre SARS-CoV-2 și MERS-CoV, precum și datele clinice, rezultatele autopsiei pacienților COVID-19 pozitivi. De asemenea, încearcă să clarifice modificările produse de acest

What is not known yet, about the topic

Insufficient data on macroscopic and microscopic changes identified during autopsy in suspected, probable or confirmed cases with COVID-19, especially in the presence of multiple comorbidities.

Research hypothesis

Understanding the morphopathological features in different organ systems of patients who died from SARS-CoV-2 infection.

Article's added novelty on this scientific topic

Tissue sampling during the autopsy would answer the question of whether patients die of SARS-CoV-2 virus or with COVID-19 disease, especially in the presence of comorbidities, which could improve the quality of therapeutic management, and subsequently reduce mortality.

Abstract

Introduction. Coronavirus disease (COVID-19) is an infectious disease that caused a global pandemic. Multiple aspects of the clinical course, management and autopsy practice in patients with COVID-19 still require optimization. The following literature review presents the most current studies on SARS-CoV-2 and MERS-CoV, as well as the clinical presentation of the infection and autopsy findings in patients who tested positive for COVID-19. It also aims to clarify the changes produced by

virus în diferite organe. Chiar dacă există o rată scăzută de autopsii post-mortem, aceasta rămâne standardul de aur pentru a determina cauza și mecanismul decesului. Determinarea fiziopatologiei morții poate furniza date clinice și epidemiologice importante.

Material și metode. În acest studiu au fost analizate publicațiile științifice internaționale din perioada lunilor ianuarie-mai 2020, precum și literatura contemporană, relatată în bazele de date *PubMed* și *Springer Link*, disponibile în limba engleză. Prin cuvintele cheie: *COVID-19*, *SARS-CoV-2*, *MERS-CoV*, autopsie, macroscopie, microscopie, au fost selectate 15 articole de referință. În baza lor a fost efectuată o sinteză narativă de literatură.

Rezultate. Sinteza finală se bazează pe 15 articole considerate relevante, în care sunt descrise modificările macroscopice și microscopice identificate în timpul autopsiei la pacienții COVID-19 pozitivi care, ulterior, poate fi utilă în controlul focarelor bolii și oferi informații valoroase pentru elaborarea unor măsuri de control adecvate.

Concluzii. Pentru a atinge un nivel de precizie dorit, este necesar să fie efectuate autopsii în cazuri suspecte, probabile sau confirmate de infecție cu COVID-19, în special, în prezența mai multor comorbidități. Doar prin prelevarea probelor de țesut în timpul autopsiei poate fi determinată cauza exactă a decesului, îmbunătăți calitatea managementului terapeutic și reduce, ulterior, rata mortalității pacienților COVID-19 pozitivi. Autopsia este cea care ne poate învăța lucruri noi nu numai despre boală, dar ne poate ajuta și în prevenirea și tratamentul ei.

Cuvinte cheie: COVID-19, SARS-CoV-2, MERS-CoV, autopsie, macroscopie, microscopie.

Introducere

SARS-CoV-2 este un tip nou de coronavirus, identificat pentru prima dată într-un focar de pneumonie în China. Acest virus face parte din familia *Coronaviridae*, reprezentanții căreia au determinat Sindromul Respirator Acut Sever (SARS) și Sindromul Respirator din Orientul Mijlociu (MERS). În această pandemie, este necesară o diagnosticare promptă și elaborarea unor protocoale efective de prevenire și tratament. Eforturile științifice trebuie îndreptate spre înțelegerea caracteristicilor acestui virus. Cu acest scop, Catedra de morfopatologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și Secția de morfopatologie a Spitalului Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, Chișinău, Republica Moldova, și-a propus să prezinte o analiză de sinteză a literaturii de profil, cu referire la cercetarea post-mortem a cazurilor suspecte, probabile sau confirmate de COVID-19. Doar prin examinarea materialului post-necroptic al pacienților COVID-19 pozitivi pot fi înțelese patogenia și manifestările clinice, care pot fi utile în controlul bolii și managementul ei ulterior [1, 2].

Material și metode

Această sinteză semi-sistematică a literaturii a fost împărțită în 4 etape: identificarea studiilor potențial relevante, revizuirea

this virus in different organs. In spite of the fact that there is a low rate of post-mortem autopsy, it remains the gold standard for determining the cause and mechanism of death. The discovery of death pathophysiology in COVID 19 positive patients may provide useful clinical and epidemiological data.

Material and methods. This study aims to analyze international scientific publications from January until May 2020, as well as the contemporary literature reported in the PubMed and Springer Link databases, available in English. Fifteen reference items were selected using the following keywords: *COVID-19*, *SARS-CoV-2*, *MERS-CoV*, *autopsy*, *macroscopy*, and *microscopy*. Based on them, a narrative synthesis of literature was performed.

Results. The final synthesis is based on 15 articles considered relevant, which describe the macroscopic and microscopic changes identified during autopsy in COVID-19 positive patients. The following synthesis can be useful in controlling the outbreaks of the disease by providing information for the development of appropriate control measures.

Conclusion. In order to achieve a desired level of precision, full autopsies on suspected or confirmed COVID-19 cases of infection are required, particularly in the presence of comorbidities. Only by taking tissue samples during autopsy, can the exact cause of death be determined. The exact knowledge about the mechanism of death can be useful in clinical treatment improvement in order to reduce mortality and improve the management of COVID-19 positive patients. Autopsy doesn't only offer information about the disease, it can also be helpful for its prevention and treatment.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, MERS-CoV, autopsy, macroscopy, microscopy.

Introduction

SARS-CoV-2 is a new type of coronavirus, first identified in an outbreak of pneumonia in China. This virus is part of the *Coronaviridae* family, which causes Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Middle East Respiratory Syndrome (MERS) with similar epidemiological features. The COVID-19 pandemic requires prompt diagnosis and research efforts in order to understand the characteristics of the virus and to develop effective prevention and treatment protocols. Therefore, the Chair of morphopathology of *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy and Department of morphopathology of *Timofei Moșneaga* Republican Clinical Hospital, Chisinau, Republic of Moldova, conducted a literature review on the post-mortem investigation of suspected, probable or confirmed cases of COVID-19. The analysis of tissues from patients with COVID-19 may be helpful in understanding the pathogenesis and clinical manifestations of this life-threatening respiratory illness that can be useful in disease control and subsequent treatment [1, 2].

Material and methods

This semi-systematic literature review was divided into 4 stages: identification of potentially relevant studies, re-

zuirea și selecția, extragerea și analiza datelor. La prima etapă, în bazele de date *PubMed* și *Springer Link*, prin cuvintele cheie: *COVID-19*, *SARS-CoV-2*, *MERS-CoV*, *autopsie*, *macroscopie*, *microscopie*, au fost identificate toate articolele corespunzătoare subiectului investigat. Aceste articole au fost, apoi, revizuite și cele mai potrivite au fost selectate. Datele din aceste articole au fost extrase și analizate și în baza lor au fost formulate concluzii.

Rezultate

Deși au trecut peste 6 luni de la confirmarea primului caz pozitiv de COVID-19 și există un număr impunător de studii științifice care descriu etiopatogenia, căile de transmitere, caracteristicile clinice, radiologice și diagnosticul infecției cu SARS-CoV-2, totuși, sunt relatate un număr minim de examinări post-mortem. Acesta este motivul pentru care ne întrebăm dacă pacienții decedază fiind infectați cu virusul SARS-CoV-2 sau din cauza infecției cu noul coronavirus. Prin urmare, avem o singură modalitate de a răspunde la această întrebare: autopsia! Aceasta rămâne standardul de aur în identificarea principalelor mecanisme ale decesului. Descoperirea fiziopatologiei decesului în cazul infecție provocate de SARS-CoV-2 poate oferi informație clinică și epidemiologică importantă. Pentru a afla date valoroase referitor la modificările post-mortem, produse de COVID-19, este necesară prelevarea fragmentelor de țesut și frotiurilor din lichidele biologice în timpul autopsiei, cu respectarea măsurilor de siguranță adecvate [3, 4].

Conform ultimelor statistici, țările cu cea mai mare rată de mortalitate sunt SUA, Spania, Rusia, Marea Britanie, Italia, Brazilia, Franța și altele [5]. Rata mortalității crește pentru persoanele cu vârsta medie de peste 60 de ani, cu predilecție pentru sexul masculin (M:F = 1,7:1) [6]. De asemenea, rata mortalității este mai mare la pacienții cu comorbidități, în mare parte: boli cardiovasculare, diabet zaharat și hipertensiune [7].

În Republica Moldova, vârsta medie cu rata mortalității mai înaltă este de 66 de ani. Bărbații au o rată de mortalitate mai înaltă (40-70 de ani) – 51,2% decât femeile (20-92 de ani) – 48,8%. Majoritatea pacienților cu COVID-19, care au decedat, au avut, cel puțin, o comorbiditate (98,1%); două sau mai multe comorbidități au prezentat 74% din cei decedați. Comorbiditățile au inclus bolile cardiovasculare (81%), diabetul zaharat (34%) și afecțiunile renale (28%) [8].

În baza datelor din literatură, observăm că sunt afectați nu doar pulmonii, ci și alte organe, cum ar fi: inima, rinichii, ficatul, intestinul, creierul și chiar pielea. Ideea este susținută de teoria că principala „poartă” de intrare a virusului este oferită de către receptorul enzimei de conversie a angiotensinei 2 (ACE2), care permite virusului să intre în celulele endoteliale și pericite, care sunt prezente nu doar în celulele endoteliale ale membranei alveolare [9].

Lipsa datelor suficiente poate fi explicată prin rata scăzută a autopsiilor, ceea ce poate fi cauza unui diagnostic post-mortem incomplet sau chiar incorect în timpul epidemiei actuale COVID-19. De asemenea, rata înaltă de transmitere și mortalitate poate reduce semnificativ numărul de autopsii și de prelevare a țesuturilor cadaverice [10].

view and selection, data extraction and data analysis. At the first stage, from the PubMed and Springer Link databases, through the keywords: *COVID-19*, *SARS-CoV-2*, *MERS-CoV*, *autopsy*, *macroscopy*, *microscopy*, all articles on the subject under investigation were identified. These articles were then reviewed and the most appropriate were selected. Data from these articles was extracted and analyzed in order to formulate conclusions.

Results

About 6 months have passed since the first positive case of COVID-19 was confirmed and a tremendous number of studies have been published describing COVID-19 biology, transmission, diagnosis, clinical features, radiological findings, the development of candidate therapeutics and vaccines. However, very few post-mortem findings are presented in the literature. This is why the main mystery is: are the patients dying with COVID-19 infection or because of COVID-19 infection? Autopsy is the only one way to solve this mystery, as it remains the gold standard to establish the main mechanisms of death. Accurate knowledge about the pathophysiology of death in COVID-19 infected patients may also provide useful clinical and epidemiologic data. Collecting cadaver's samples and biological fluid swabs during autopsy can also be useful in the control of epidemics and disease outbreaks by providing valuable knowledge. During autopsy, safety measures must be respected [3, 4].

According to the latest statistics the countries with the highest mortality rates are: USA, Spain, Russia, UK, Italy, Brazil, France and others [5]. Mortality rates are higher in people aged 60 and over; also the virus has a predilection for the male gender (M:F = 1.7:1) [6]. The mortality rate is also higher in patients with comorbidities, such as cardiovascular disease, diabetes and hypertension [7].

In the Republic of Moldova the average age with a higher mortality rate is 66 years old, also the mortality rate is higher in men (age range 40-70) (51.2%) than in women (age range 20-92) (48.8%). The majority of patients who have died, had at least one comorbidity: 98.1% had one comorbidity and 74% had 2 or more comorbidities. The included comorbidities are: cardiovascular disease (81%), diabetes (34%) and renal disease (28%) [8].

Based on the literature, we can conclude that the lungs are not the only affected organ, other organs may also be involved, such as the heart, kidney, liver, intestine, brain, and even the skin. This appears to be because the main “entry gate” for the virus is provided by angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptor that allows COVID19 to enter into endothelial cells and pericytes, which are not present only in the alveolar membrane [9].

Insufficient data due to a low rate of performed autopsies during current COVID-19 outbreak, can result in incomplete or even incorrect post-mortem diagnosis, due to a high risk of contamination while sampling material from cadavers [10].

In accordance with the World Health Organization, post-mortem examination for deceased persons infected with CO-

În conformitate cu datele Organizației Mondiale a Sănătății, examinarea post-mortem pentru persoanele decedate infectate cu COVID-19 trebuie să fie în concordanță cu procedurile utilizate pentru orice autopsie a persoanelor care au decedat din cauza unei boli respiratorii acute, urmând procedurile de siguranță adecvate. Astfel, a fost elaborat un ghid cu recomandări de management în vederea gestionării cadavrului cu diagnostic suspect, probabil sau confirmat de COVID-19 [11, 12].

În baza acestui ghid, au fost propuse următoarele recomandări:

- primirea și manipularea cadavrului trebuie să fie efectuată de către personal instruit, în echipament personal de protecție (PPE);
- cadavrul pentru păstrare și investigații ulterioare trebuie poziționat pe o targă metalică prelucrată;
- la sfârșitul autopsiei, cadavrul trebuie să fie pus în sicriu împreună cu hainele și învelit într-un cearșaf îmbibat cu soluție dezinfectantă;
- dacă este necesară păstrarea cadavrului în secția de morfopatologie din anumite motive, același lucru trebuie de efectuat în interiorul sacului special pentru păstrare, precum și în camera frigorifică;
- la sfârșitul operațiunilor de manipulare și transport, toate echipamentele utilizate trebuie să fie supuse sterilizării [13].

Se recomandă efectuarea autopsiilor complete la toți pacienții decedați cu infecție COVID-19 suspectată sau confirmată, în special, în prezența comorbidităților. Doar colectând un set complet de probe histologice în timpul autopsiei poate fi stabilită cauza exactă a decesului. Aceasta poate fi de folos în optimizarea managementului clinic și identificarea unui tratament eficient cu scopul de a reduce mortalitatea. De asemenea, identificarea cauzei exacte a decesului ar putea fi valoroasă în prevenirea litigiilor legale și civile cu implicarea personalului medical.

Modificările histo-patologice în COVID-19

Deși mai multe rapoarte au fost publicate recent, informații privind modificările patologice cauzate de infecția COVID-19 sunt limitate. *Public Health England* (PHE) a prezentat un șir de criterii clinice pentru evaluarea pacienților COVID-19 pozitivi, criterii valabile și pentru pacientul decedat.

Procedura de autopsie

Dacă se consideră că infecția cu COVID-19 a provocat decesul și corespunde acestor criterii, decizia de a efectua examinarea post-mortem completă sau limitată doar la prelevarea frotiului pentru confirmarea prezenței infecției îi aparține patologului. Această decizie este luată pentru fiecare caz individual și include următoarele cerințe [14]:

1) Dacă se efectuează o autopsie pentru un caz suspect de COVID-19, se recomandă colectarea următoarelor probe post-mortem:

- a) frotiu din tractul respirator superior (frotiu nazofaringian);
- b) frotiu din tractul respirator inferior (frotiu din fiecare plămân);

VID-19 should be consistent with the procedures used for autopsies in death cases caused by an acute respiratory illness. During the autopsy and handling, the recommended safety procedures must be respected. A guide for the management of the corpse with suspect, probable or confirmed diagnosis of COVID-19 has been developed for this purpose [11, 12].

Based on this guide the following recommendations have been prepared:

- the staff involved in corpse receiving and handling must wear the recommended PPE;
- the body must be positioned on a sanitized metal stretcher for custody and subsequent investigations;
- at the end of the investigations, the body must be placed in the coffin with the clothes and wrapped in a sheet soaked in disinfectant solution;
- if the corpse has to be stored for a period in the morgue, same procedure must be performed inside a special closed body bag and in the mortuary refrigerator;
- at the end of the handling and transport operations, all the equipment used must be subjected to sanitization [13].

It is recommended to perform full autopsies on all patients who died with suspected or confirmed COVID-19 infection, particularly in the presence of comorbidities. Only by working with a complete set of histological samples obtained through autopsy can be established the exact cause of death. This can be useful in clinical management optimization and assisting clinicians in identifying a timely and effective treatment in order to reduce mortality. Moreover, the identification of the exact cause of death could be valuable in preventing legal and civil disputes with hospital personnel involvement.

Pathological findings in COVID-19

Information regarding the pathological findings in COVID-19 is limited, although several case reports have been published recently. *Public Health England* (PHE) has outlined criteria to assess a possible COVID-19 infection in patients. These criteria remain the same when the patient is deceased.

Autopsy procedures

If it is considered that a death is related to COVID-19 infection, the pathologist has to decide whether to perform a full post-mortem or a limited one only for obtaining swabs and samples required to assess for COVID-19 infection. This decision has to be made for every particular case and the following requirements should be respected [14].

1) If an autopsy is performed for a *suspected COVID-19 case*, collection of the following post-mortem specimens is recommended. Post-mortem swab specimens for COVID-19 testing:

- a) upper respiratory tract swab (nasopharyngeal swab, NP swab);
- b) lower respiratory tract swab: lung swab from each lung;
- c) separate swab specimens to assess for other respiratory pathogens;
- d) other post-mortem testing, as indicated;
- e) formalin-fixed autopsy tissues from lung, upper airway, and other major organs as indicated.

- c) frotiuri separate pentru testarea altor agenți patogeni respiratori și alte teste post-mortem, după cum este indicat;
 - d) fragmente de țesut: pulmonar, căile respiratorii superioare și alte organe, care vor fi fixate în formalină.
- 2) În cazul în care se efectuează o autopsie pentru un caz care NU este suspect pentru infecție COVID-19, se recomandă colectarea următoarelor probe post-mortem:
- a) frotiu nazofaringian post-mortem pentru testarea la COVID-19;
 - b) frotiu nazofaringian separat pentru testarea altor agenți patogeni respiratori.
- 3) Dacă se efectuează o autopsie pentru un caz de COVID-19 confirmat, este necesar de colectat următoarele probe post-mortem:
- a) frotiurile post-mortem pentru testarea altor agenți patogeni respiratori;
 - b) alte teste post-mortem microbiologice și infecțioase, după cum este indicat;
 - c) țesuturile din plămâni, căile respiratorii superioare și alte organe, cu fixare în formalină.
- Această tehnică, pe etape, este recomandată doar dacă este posibil.

Criteria macroscopice

Practic, modificările macroscopice din infecția cu COVID-19 sunt limitate la nivelul plămânilor și cordului, prin urmare, pot include: pleurezie, pericardită, consolidare pulmonară și edem pulmonar. Macroscopic, pulmonii sunt edemați, denși, cu greutate crescută și aspect pestriț. Trebuie de menționat faptul că se poate suprapune o infecție secundară bacteriană și macroscopic pot fi observate modificări ale inflamației purulente [14, 15].

Criteria microscopice

Un articol recent descrie modificările histopatologice precoce, induse de COVID-19 la doi pacienți care, anterior, au suportat intervenție chirurgicală pentru adenocarcinom pulmonar. Ulterior, acești pacienți s-au dovedit a fi COVID-19 pozitivi la momentul operației. Modificările identificate sunt nespecifice: edem, hiperplazia pneumocitelor, inflamație focală și celule gigante multinucleate, în absența membranelor hialine. Având în vedere că acești pacienți nu prezentau simptome ale infecției cu COVID-19 la momentul operației, acestea pot fi considerate modificări precoce ale leziunii pulmonare acute cauzate de infecție.

Un alt caz, al unui bărbat de 50 de ani, decedat din cauza infecției severe cu COVID-19, prezenta modificări histopatologice marcate. Probele au fost prelevate prin biopsie post-mortem și, deși pe radiografia toracică au fost observate multiple focare opace, datele macroscopice post-mortem lipsesc. Microscopic parenchimul pulmonar prezenta leziuni alveolare difuze cu exsudat. Modificările inflamatorii erau, predominant, limfocitare, în asociere cu celule gigante multinucleate și hiperplazie atipică a pneumocitelor. Cu toate acestea, incluziuni virale definite nu au fost observate. Modificările hepatice erau reprezentate de steatoză microveziculară cu inflamație

2) If an autopsy is performed for a case when COVID-19 infection is NOT suspected, collection of the following post-mortem specimens is recommended:

- a) post-mortem NP swab specimen for COVID-19 testing;
- b) separate NP swab to test for other respiratory pathogens.

3) If an autopsy is performed for a confirmed COVID-19 case, collection of the following post-mortem specimens should be considered:

- a) post-mortem swab specimens to test for other respiratory pathogens;
- b) other post-mortem microbiologic and infectious disease testing, as indicated;
- c) formalin-fixed autopsy tissues from lung, upper airway, and other major organs as indicated.

This staged technique is recommended if it is possible.

Macroscopic features

Basically, the gross changes of COVID-19 are limited to the heart and lungs, therefore may include pleurisy, pericarditis, lung consolidation and pulmonary oedema. Grossly the lungs are: edematous, firm, heavy and with a patchy aspect. It has to be mentioned that a secondary bacterial infection may overlap and purulent inflammatory changes can be observed macroscopically [14, 15].

Microscopic findings

A recent article described the early histopathological features of COVID-19 in two patients who underwent surgical resections for lung adenocarcinoma but later it was discovered that they had COVID-19 infection at the time of the operation. The findings were non-specific and included oedema, pneumocyte hyperplasia, focal inflammation and multinucleated giant cell formation, while no hyaline membranes were observed. Given that these patients were asymptomatic at the time of the operation, these findings are likely to reflect the early changes of acute lung injury caused by the infection.

In another case, a 50 year-old man died from severe COVID-19 infection and in this case marked histopathological findings were noted. Samples were taken by means of post-mortem biopsy. A description of the gross post-mortem findings was not given, although multiple ground glass opacities were noted on chest radiographs. The microscopic findings included diffuse alveolar damage with exudate. The inflammation was predominantly lymphocytic, and multinucleated giant cells were observed in addition to atypical pneumocyte hyperplasia, although no definite viral inclusions were noted. In the liver: microvesicular steatosis with mild inflammation, but these changes cannot be interpreted as induced by the COVID-19 virus. In small arterial vessels thrombi were present [14, 15].

Conclusions

Reviewing the practice of autopsy can provide useful information to achieve a better understanding of the pathogenesis and mechanism of this viral infection. It provides information not only about the disease, but also can be useful in treat-

ușoară, însă aceste modificări nu pot fi interpretate drept induse de virusul COVID-19. În vasele mici arteriale au fost prezenți trombi fibrino-eritrocitari [14, 15].

Concluzii

Autopsia este cea care ne poate oferi informații nu numai despre boală, ci poate ajuta și la prevenirea, tratamentul infecției cu virusul SARS-CoV-2. Modificările produse de SARS-CoV-2 și MERS-CoV în parenchimul pulmonar includ: distrugerea difuză alveolară (DAD), formarea membranelor hialine și hiperplazie atipică pneumocitară. Prezența trombilor fibrino-eritrocitari în vasele mici arteriale, este asociată cu coagulopatia, fiind una din țintele principale ale terapiei. Această revizuire a literaturii rezumă cele mai relevante date de la autopsie privind modificările macroscopice și microscopice care pot influența cursul clinic și gestionarea pacienților cu COVID-19.

Contribuția autorilor

Autorii au contribuit în mod egal la căutarea literaturii științifice, selectarea bibliografiei, citirea, analiza referințelor și redactarea lucrării. Toți autorii au citit și au aprobat varianta finală a articolului.

Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese financiare sau nonfinanciare.

Referințe / references

1. Collection and submission of post-mortem specimens from deceased persons with known or suspected COVID19, 2020, April 30. [<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-postmortem-specimens.html>]. Accesat pe: 14.05.2020.
2. Roosen J., Frans E., Wilmer A., Knockaert D., Bobbaers H. Comparison of premortem clinical diagnoses in critically ill patients and subsequent autopsy findings. *Mayo Clin. Proc.*, 2000; 75: 562-567.
3. Carsana L., Sonzogni A., Nasr A., Rossi R., Pellegrinelli A., Zerbi P., Rech R., Colombo R. Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from Northern Italy. April 22, 2020. [<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.19.20054262v1.full.pdf>]. Accesat pe: 15.05.2020.
4. De Cock K., Zielinski-Gutiérrez E., Lucas S. Learning from the dead. *N. Engl. J. Med.*, 2019; 381: 1889-1891.
5. Ong S., Tan Y., Chia P. *et al.* Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. *JAMA*. 2020. [<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762692>]. Accesat pe: 14.05.2020.
6. Laboratory biosafety guidance related to coronavirus disease (COVID-19). Interim guidance, 2020, May 13. [[https://www.who.int/publications-detail/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-(covid-19))]. Accesat pe: 13.05.2020.
7. Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons for Coronavirus Disease 2019 (COVID19) 2020, May 5. [<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html>]. Accesat pe: 16.05.2020.
8. Epidemiological situation regarding COVID-19 infection, Republic of Moldova, 2020, May 15. [<https://msmps.gov.md/>]. Accesat pe: 13.05.2020.
9. Pomara C., Li Volti G., Cappello F. COVID-19 deaths: are we sure it is pneumonia? Please, autopsy, autopsy, autopsy! *Journal of Clinical Medicine*, 2020; 3: 2-3.
10. Guidance COVID-19 personal protective equipment (PPE). 2020, May 3. <https://www.gov.uk/government/publications/wuhan-novel-coronavirus-infection-prevention-and-control/covid-19-personal-protective-equipment-ppe>. Accesat pe: 15.05.2020.
11. Gibbs W., Mirsky S. COVID-19: what the autopsies reveal, 2020, April 23. [<https://www.scientificamerican.com/podcast/episode/covid-19-what-the-autopsies-reveal/>]. Accesat pe: 15.05.2020.
12. Sarode V., Datta B., Banerjee A. *et al.* Autopsy findings and clinical diagnoses: a review of 1,000 cases. *Hum. Pathol.*, 1993; 24: 194-198.
13. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report World Health Organization (WHO). [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200516-covid-19-sitrep-117.pdf?sfvrsn=8f562cc_2]. Accesat pe: 16.05.2020.
14. Ossei P., Taylor J., Agyeman-Duah E., Ayibor W. Outbreak of influenza a viral infection in Ghana: a consideration of autopsy findings and a mini-review of the literature. *Forensic Sci. Int. Rep.*, 2019; 5 p.
15. Shang J., Ye G., Shi K. *et al.* Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*, 2020; 1-8.



ARTICOL DE SINTEZĂ

Aspecte epidemiologice în infecția COVID-19 bazate pe evidențe curente: articol de sinteză narativă

Angela Paraschiv^{1*}, Luminița Guțu^{1†}, Diana Spătaru^{1†}, Ion Berdeu^{1†}, Vasile Sofronie^{1†}, Aliona Nastas^{1†}

¹Catedra de epidemiologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 20.05.2020

Data acceptării spre publicare: 05.06.2020

Autor corespondent:

Angela Paraschiv, dr. șt. med., conf. univ.

Catedra de epidemiologie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: angela.paraschiv@usmf.md

REVIEW ARTICLE

Epidemiological aspects in COVID-19 infection based on current evidences: article of narrative synthesis

Angela Paraschiv^{1*}, Luminita Gutu^{1†}, Diana Spataru^{1†}, Ion Berdeu^{1†}, Vasile Sofronie^{1†}, Aliona Nastas^{1†}

¹Chair of epidemiology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 20.05.2020

Accepted for publication on: 05.06.2020

Corresponding author:

Angela Paraschiv, PhD, assoc. prof.

Chair of epidemiology

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Stefan cel Mare si Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: angela.paraschiv@usmf.md

Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat

Infecția COVID-19 este o maladie emergentă care, până la moment, are un șir de particularități epidemiologice neclare, cum ar fi sursele primare de infectare a omului, durata de contagiozitate a bolnavului, posibilitatea transmiterii infecției de la mamă la făt, profilaxia specifică în prevenirea infectării cu acest tip de virus.

Ipoteza de cercetare

Publicațiile care abordează particularitățile epidemiologice ale infecției COVID-19, ar putea contribui la elaborarea măsurilor non-farmaceutice pentru prevenirea și localizarea precoce a focarelor de SARS-CoV-2 în condițiile de răspândire comunitară.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Articolul însumează o sinteză a articolelor recent publicate referitoare la particularitățile de răspândire a infecției COVID-19 în funcție de sursele de infecție, rata de infecțiozitate, căile de transmitere, factorii de risc ce țin de vârsta pacienților, gen, comorbiditățile asociate și, nu în ultimul rând, tendințele în dezvoltarea vaccinului eficient în combaterea răspândirii virusului SARS-CoV-2.

Rezumat

Introducere. În ultimele luni, omenirea s-a confruntat cu o nouă amenințare de sănătate publică, odată cu răspândirea noului coronavirus din 2019 (SARS-CoV-2). Pentru soluționa-

What is not known yet, about the topic

COVID-19 infection is an emerging disease that has a number of unclear epidemiological features, such as the primary sources of human infection, the duration of the patient's contagiousness, the possibility of transmitting the infection from mother to foetus, and the specific prophylaxis of infection.

Research hypothesis

Publications addressing the epidemiological features of COVID-19 infection could contribute to the development of non-pharmaceutical measures for the prevention and early localization of outbreaks of SARS-CoV-2 in conditions of community spread.

Article's added novelty on this scientific topic

The article summarizes the recently published articles on the features of the spread of COVID-19 infection according to the sources of infection, infectivity rate, routes of transmission, risk factors related to patients age, gender, associated comorbidities, and last but not least, trends in the development of the effective vaccine in combating the spread of SARS-CoV-2 virus.

Abstract

Introduction. Recently, humanity has faced a new public health threat – the spread of the new coronavirus in 2019 (SARS-CoV-2). To address the problems caused by the high

rea problemelor apărute determinate de morbiditatea și mortalitatea înaltă cauzată de acest virus, s-au realizat un șir de cercetări pentru a implementa măsuri bazate pe dovezi științifice care vor contribui la reducerea impactului medical, social și economic din întreaga lume.

Material și metode. A fost analizată sursa bibliografică existentă pe platforma *PubMed*, unde au fost selectate 251 de articole care au tangență cu obiectivele cercetării noastre, iar după excluderea articolelor focusate pe clinică, tratament și diagnostic, în studiu au fost selectate 72 de articole relevante temei propuse de cercetare.

Rezultate. Sursele bibliografice analizate au permis evidențierea transmiterii interumane a virusului; perioada de incubație de 2-14 zile; indicele de reproducere variază de la 2 până la 6 persoane infectate, în funcție de aplicarea măsurilor de prevenire; sursele de infecție pot fi persoanele asimptomatice, iar cei mai vulnerabili față de infecție sunt persoanele cu vârsta înaintată și co-morbidități; virusul este sensibil la acțiunea peroxidului de hidrogen, hipoclorit de sodium și alcool de peste 60%. Totodată, reieșind din numărul mare de persoane infectate, este inițiată strategia de dezvoltare a vaccinului eficient împotriva SARS-CoV-2.

Concluzii. Infecția COVID-19 a cauzat un impact medical, social și economic foarte mare, devenind la etapa actuală o problemă stringentă de sănătate publică care necesită soluționare. Evaluarea particularităților de manifestare a procesului epidemic cu evidențierea aspectelor epidemiologice, factorii de risc și măsuri de prevenire specifică vor putea contribui la reducerea cazurilor de infectare și stabilizarea situației în lume. În pofida faptului că un șir de publicații științifice menționează despre particularitățile epidemiologice de răspândire a infecției, au rămas unele momente care necesită a fi elucidate în studiile bazate pe focarele de infecție înregistrate în condițiile transmiterii comunitare.

Cuvinte cheie: infecția COVID-19, virusul SARS-CoV-2, sursa de infecție, rata de reproducere, căile de transmitere, factorii de risc, vaccin.

Introducere

Infecția cu COVID-19 a căpătat o răspândire pandemică într-o perioadă relativ scurtă de timp, devenind problema prioritară de sănătate publică. Astfel, doar în 4 luni au fost afectate 216 țări, unde au fost infectate 4.681.529 de persoane și înregistrate 310.614 de cazuri de deces (la data de 16.05.20). Epidemia globală majoră cauzată de coronavirus a început în 2002 (SARS-CoV) care s-a răspândit în 37 de țări și a provocat peste 8000 de cazuri și aproape 800 de decese, ulterior în 2012, coronavirusul respirator din Orientul Mijlociu (MERS-CoV) care s-a răspândit în 27 de țări, provocând 2494 de cazuri și 858 de decese la nivel mondial până în prezent. Prezentând o amenințare semnificativă asupra sănătății la nivel mondial, COVID-19 a atras atenția fără precedent a cercetătorilor în domeniul sănătății publice de pe glob. Fiind o infecție emergentă, aceasta a determinat necesitatea realizării studiilor științifice ce țin de particularitățile de răspândire a infecției la nivel mondial, manifestările procesului epidemic,

morbidity and mortality caused by this virus, a series of researches, have been carried out. The aim of these researches is to implement measures based on scientific evidence that will help to reduce the medical, social and economic impact worldwide.

Material and methods. The existing bibliographic source on the *PubMed* platform was analysed, 251 articles, that are related to the objectives of our research, were pre-selected, and after excluding articles focused on clinic, treatment and diagnosis, 72 articles relevant to the proposed research topic were selected.

Results. The analysed bibliographic sources allowed the highlighting of the inter-human transmission of the virus; incubation period is 2-14 days; the reproduction index varies from 2 to 6 infected people, depending on the prevention measures applied; the sources of infection can be asymptomatic persons, the most vulnerable to infection are the elderly with co-morbidities; the virus is sensitive to the action of hydrogen peroxide, sodium hypochlorite and alcohol over 60%. At the same time, based on the large number of infected people, the strategy for the development of effective vaccines against SARS-CoV-2 is initiated.

Conclusions. At the current stage, COVID-19 infection has caused a very high medical, social and economic impact, becoming a pressing public health problem that needs to be solved. Assessing the features of the epidemic process with highlighting the epidemiological aspects, risk factors and specific prevention measures, will contribute to reducing the cases of infection and stabilizing the situation in the world. Despite the fact that a number of scientific publications mention the epidemiological features of the infection spread, there are some moments in studies, based on outbreaks of infection recorded under the conditions of community transmission, that need to be elucidated.

Key words: COVID-19 infection, SARS-CoV-2 virus, source of infection, reproduction rate, routes of transmission, risk factors, vaccine.

Introduction

COVID-19 infection spread in a relatively short period, becoming a priority public health issue. Thus, in just 4 months, 216 countries were affected, where 4,681,529 people were infected and 310,614 deaths were registered (as per 16.05.2020). The major global epidemic caused by coronavirus began in 2002 by SARS-CoV, which spread to 37 countries and caused over 8000 cases and almost 800 deaths, later in 2012, the respiratory coronavirus in the Middle East (MERS-CoV) which spread to 27 countries, caused 2494 cases and 858 deaths worldwide. With a significant threat to global health, COVID-19 has attracted unprecedented attention of public health researchers around the world. Being an emerging infection, it determined the need to conduct scientific studies related to the features of the spread of infection worldwide, the manifestations of the epidemic process, risk factors, infectivity rate, fatality rate, prevention and control measures in COVID-19 infection. In this context, more than 10,000 scientific articles

factorii de risc, rata de infecțiozitate, rata fatalității, măsuri de prevenire și control în infecția COVID-19. În acest context, până la etapa actuală au fost publicate peste 10 mii articole științifice în această direcție. Dacă în luna decembrie când s-a identificat maladia ca și boală cu potențial rapid de răspândire, predominau un șir de întrebări din partea cercetătorilor, clinicienilor, dar și autorităților publice cu putere de decizie, atunci deja în luna mai este posibil de a avea informații mult mai vaste asupra acestor criterii, dar și cunoștințe despre strategiile de prevenire non-farmaceutice, inclusiv dezvoltarea vaccinului eficace în lupta cu infecția COVID-19. Estimările actuale din cercetări variază mult, parțial datorită diferențelor dintre metodele și ipotezele analitice. Astfel, ne-am propus să studiem baza de date științifice, care relatează particularitățile epidemiologice de manifestare a procesului epidemic la etapa actuală și stabilirea legăturilor de manifestare a procesului epidemic în condițiile actuale.

Material și metode

A fost realizat un *review* al articolelor științifice publicate ce vizează particularitățile epidemiologice ale infecției cu COVID-19. Pe platforma de căutare a paginii *PubMed* au fost selectate articolele publicate din perioada 01 decembrie 2020, utilizând cuvintele cheie „COVID-19”, „epidemiology”. La etapa inițială, au fost identificate 251 de articole științifice care, ulterior, au fost analizate pentru a exclude articolele care nu întrunesc criteriile de includere. După excluderea a 31 de articole publicate până la data de 01.01.2020, 54 de articole ce includ studii pe animale, 94 de articole focusate pe virologie, clinică, diagnostic și tratament, au fost selectate 72 de articole relevante studiului propus.

Rezultate

Sursa de infecție

Infecția COVID-19 a fost identificată, inițial, ca o boală cauzată de un coronavirus de origine zoonotică, similar cu SARS și MERS, denumit, ulterior, COVID-19 [1], dar mai puțin virulent, din punct de vedere al morbidității și mortalității [2]. Cercetările ulterioare au demonstrat că SARS-CoV-2 a reușit să-și facă tranziția de la animale la oameni prin intermediul unui animal necunoscut, depistat la piața fructelor de mare din Wuhan, China. Cu toate acestea, eforturile de a identifica gazde intermediare potențiale par să fi fost neglijate în Wuhan, iar calea exactă de transmitere trebuie clarificată de urgență [3]. Este dovedit faptul că, coronavirusul poate infecta diferite specii de animale, inclusiv porcine, bovine, cabaline, canine, cămile, feline, rozătoare, lilieci, iepuri, nură, șarpe și altele animale sălbatice [4, 5]. Pentru virusul SARS-CoV-2 a fost determinat că liliecii sunt gazda naturală de infecție [6], deși liliecii nu au fost în vânzare pe piața fructelor de mare din Wuhan [5]. Un studiu realizat în China evidențiază gazde intermediare alternative, cum ar fi broasca țestoasă, pangolina și șarpele [5]. Acestea fiind vândute ilegal pe piața fructelor de mare din Wuhan [5]. Între timp, mai mulți cercetători independenți au evidențiat transmiterea virusului COVID-19 de la persoană la persoană [7-9]. Ceea ce ne demonstrează că virusul a suferit mutații și s-a adaptat la condițiile de trai din organismul omului.

have been published in this direction. In December, when the disease was identified as a rapidly spreading disease, a series of questions from researchers, clinicians and public authorities with decision-making power predominated, then in May it is possible to have much more information on these criteria, but also knowledge about non-pharmaceutical prevention strategies, including the development of effective vaccine in the fight against COVID-19 infection. Current research estimates vary widely, in part due to differences in analytical methods and assumptions. Thus, we set out a study of scientific database, which relates the epidemiological features of the manifestation of the epidemic process at the current stage and the establishment of the features of the epidemic process manifestations in the current conditions.

Material and methods

A review of published scientific articles on the epidemiological features of COVID-19 infection was conducted. The articles published on January 1, 2020 were selected on the search platform of the *PubMed* page using the keywords “COVID-19”, “epidemiology”. At the initial stage, 251 scientific articles were identified, which were subsequently analysed to exclude articles that do not meet the inclusion criteria. After excluding 31 articles published until 01.01.2020, 54 articles including animal studies, 94 articles focused on virology, clinic, diagnosis and treatment, 72 articles relevant to the proposed study were selected.

Results

Source of infection

COVID-19 infection was initially identified as a disease caused by a zoonotic coronavirus, after SARS and MERS, later named as a novel COVID-19 [1], but appears to be less virulent regarding to morbidity and mortality [2]. Subsequent studies demonstrated that SARS-CoV-2 apparently succeeded in making its transition from animals to humans through an intermediate host, an animal available for sale in the seafood market from Wuhan, China. However, endeavours to identify potential intermediate hosts seem to have been neglected in Wuhan and the exact route of transmission urgently needs to be clarified [3]. It is known that coronaviruses can infect many different animal species, including swine, cattle, horses, camels, cats, dogs, rodents, birds, bats, rabbits, ferrets, mink, snake, and other wildlife animals [4, 5]. The multiple studies elucidated that bats are natural reservoirs of SARS-CoV-2 [6], although the bats were not for sale at the Wuhan Seafood Market [5]. Some studies provide more possibility of alternative intermediate hosts, such as turtles, pangolin and snails [5], that are illegally sold in seafood market from Wuhan [5]. Meanwhile, several independent researchers have distinguished the human to human transmission of COVID-19 [7-9], which shows that the virus has undergone mutations and has adapted to human body.

Literature data mention that, at the present stage, patients with clinical and asymptomatic forms of the disease are a sources of infection in COVID-19.

Datele literaturii de specialitate menționează că surse de infecție în COVID-19, la etapa actuală, sunt bolnavii cu forme clinice și asimptomatice de boală.

Este de menționat faptul că, pacienții aflați în perioada de incubație și purtătorii sănătoși fiind surse posibile de transmitere, nu pot fi identificate în mod eficient din cauza simptomelor absente [10]. Un studiu realizat pe infecția cauzată de SARS-CoV a demonstrat că, în timpul unei erupții într-o instituție medicală, dintre toți lucrătorii medicali expuși riscului de infectare, 7,5% au fost cauzate de cazuri pozitive cu SARS asimptomatice [11]. Un alt studiu a arătat că, din 255 de pacienți cu MERS-CoV confirmată de laborator, 64 de pacienți (25,1%) au fost raportați ca fiind asimptomatici [12, 13]. Un articol din NEJM a raportat pentru prima dată un studiu care a demonstrat transmiterea virusului la un german confirmat cu COVID-19 infectat după un contact cu un pacient chinez asimptomatic [14]. S-a constatat că sarcina virală detectată la un pacient asimptomatic a fost similară cu cea detectată la pacienții simptomatici, ceea ce indică potențialul mare de transmitere a infecției [15]. Astfel, cu toate că pacienții asimptomatici pot infecta alte persoane, sursele bibliografice menționează că numărul pacienților implicați în procesul epidemic este mic [15]. Totodată, pacienții pot fi infecțioși nu doar în timpul manifestărilor clinice dar și după însănătoșire. Astfel, un cetățean britanic care a participat la o conferință în Singapore a infectat alte 11 persoane în timp ce se odihnea într-o stațiune din Alpii francezi, inclusiv, la întoarcerea sa în Marea Britanie [6].

Mecanismul și căile de transmitere

Infecția este caracterizată, de obicei, prin simptome respiratorii, ceea ce indică transmiterea virusului prin picături [4, 9, 16], generate în timpul tusei și strănutului, de către pacienții simptomatici, dar se poate transmite și de la persoane asimptomatice [17], fie prin atingerea suprafețelor contaminate de ele și apoi atingerea nasului, gurii și ochilor [4]. Studiile au elucidat că încărcătura virală a virusului COVID-19 este mai mare în cavitatea nazală în comparație cu faringe și fără diferențe mari la persoane simptomatice și asimptomatice [6]. Astfel, evidențiem că persoanele asimptomatice prezintă același risc de contaminare ca și cele simptomatice, iar din punct de vedere epidemiologic, primii pot contamina un număr mai mare de persoane din cauza depistării dificile a acestora.

În altă ordine de idei, mai multe studii au raportat simptome gastrointestinale și/sau dovezi că unii pacienți cu infecția SARS-CoV-2 au ARN viral prezent în materiile fecale, ceea ce sugerează posibilitatea de a se transmite pe calea fecal-orală [15, 18], și ar putea supraviețui la temperatura camerei cel puțin 1-2 zile [15]. În aceeași ordine de idei, publicația din *Lancet* reamintește medicilor să nu ignore transmiterea SARS-CoV-2 și prin mucoasa ochilor [19], deoarece picăturile infectate și fluidele corporale pot contamina cu ușurință epiteliul conjunctiv uman [15].

Infecțiile respiratorii pot fi transmise prin picături de diferite dimensiuni: particulele de picături >5-10 μm în diametru, sunt denumite picături respiratorii, iar particulele de picături cu diametrul <5 μm sunt denumite picături de nucleu [20].

It is important to note that, patients in incubation period and healthy carriers are possible sources for transmission. However, such sources of infection cannot be effectively identified due to the absent symptoms [10]. A study among health-care workers (HCWs) exposed to patients with severe acute respiratory syndrome (SARS), 7.5% had asymptomatic SARS-positive cases [11]. Another study demonstrated that of 255 patients with laboratory-confirmed MERS-CoV infection, 64 patients (25.1%) were reported to be asymptomatic [12, 13]. An article in NEJM first reported a German to be confirmed with COVID-19 after contact with an asymptomatic Chinese patient [14]. The study reported that a viral load detected in an asymptomatic patient was similar to that detected in symptomatic patients, indicating the potential for transmission in asymptomatic patients [15]. So, the idea of the authors is that these asymptomatic patients may infect others or develop symptoms later, but the number of patients involved is small [15]. At the same time, patients can be contagious not only during clinical manifestations but also after recovery. Thus, a British citizen who attended a conference in Singapore, infected another 11 people while resting in a resort in the French Alps, and after his return to UK [6].

Mechanism and routes of transmission

The infection is usually characterized by respiratory symptoms, which indicate the transmission of the virus by droplets [4, 9, 16], generated during coughing and sneezing, by symptomatic patients, but can also be transmitted from asymptomatic people [17], either by touching the surfaces contaminated by them and then touching the nose, mouth and eyes [4]. Studies have shown that the viral load of COVID-19 virus is higher in the nasal cavity compared to the pharynx, and without large differences in symptomatic and asymptomatic individuals [6]. Thus, we point out that asymptomatic people have the same risk of contamination as symptomatic ones, and from an epidemiological point of view, the first ones can contaminate a larger number of people due to their difficult detection.

Several studies have reported gastrointestinal symptoms and/or evidence that some patients with SARS-CoV-2 infection have viral RNA present in the faeces, suggesting the possibility of faecal-oral transmission [15, 18], and could survive at room temperature for at least 1-2 days [15]. In the same ideas, the *Lancet* reminds physicians not to ignore the transmission of SARS-CoV-2 through the eye's mucosa [19], as infected droplets and body fluids can easily contaminate human epithelium conjunctiva [15].

Respiratory infectious diseases can be transmitted by droplets of different sizes: droplet particles >5-10 μm in diameter, are called respiratory droplets, and droplet particles with a diameter <5 μm are called nucleus droplets [20]. According to current evidence, COVID-19 virus is transmitted primarily between humans through respiratory droplets with a diameter >5-10 μm and contact [21]. In the analysis of 75,465 COVID-19 cases in China, airborne transmission was not demonstrated [22]. At the same time, a recent study reports that nebulization-generated SARS-CoV-2 may remain viable in aerosols <5 μm for several hours, suggesting that SARS-CoV-2

Conform dovezilor actuale, virusul COVID-19 este transmis, în primul rând, între oameni prin picături respiratorii cu dime-trul $>5-10 \mu\text{m}$ și contact [21]. Într-o analiză a 75.465 de cazuri COVID-19 în China, transmiterea aeriană nu a fost demonstra-tă [22]. Totodată, un studiu recent relatează că, SARS-CoV-2 generat prin nebulizare poate rămâne viabil și în aerosolii $<5 \mu\text{m}$ pe o perioadă de câteva ore, astfel, sugerând că SARS-CoV-2 ar putea fi transmis cel puțin parțial și prin aerosoli cu particule mici [23, 24].

În prezent, nu există dovezi care să arate că SARS-CoV-2 poate fi transmis și pe cale verticală de la mamă la făt [4, 25]. Au fost colectate probe neonatale din faringe, lichid amniotic, sânge de cordon și probe de lapte de la șase paciente care au născut prin cezariană și toate probele au fost negative pentru SARS-CoV-2. Totodată, reieșind din numărul mic de cercetări, se recomandă a continua investigațiile pentru a putea demon-stră importanța transmiterii intrauterine [25]. Cazuri de transmitere a infecției COVID-19 la nou-născut, au fost descri-se în perioada postnatală [4].

Persistența virusului în mediul extern

Autorii menționează că, virusul se poate păstra pe supra-fețe de la câteva ore până la câteva zile. Studiile bazate pe persistența virusurilor SARS-CoV-2 și SARS-CoV-1 pe diferite medii cum ar fi aerosoli, plastic, oțel inoxidabil, cupru și car-ton au constatat că, SARS-CoV-2 a rămas viabil în aerosoli timp de 3 ore, cu o reducere a titrului infecțios de la 103,5 la 102,7 TCID₅₀ pe litru de aer. Această reducere a fost similară cu cea observată cu SARS-CoV-1, de la 104,3 la 103,5 TCID₅₀ pe mi-lilitru [24]. SARS-CoV-2 a fost mai stabil pe plastic și oțel ino-xidabil decât pe cupru și carton, unde virusul a fost detectat până la 72 de ore de la aplicarea pe aceste suprafețe, deși titrul virusului a fost redus foarte mult după 72 de ore pe plastic și după 48 de ore pe oțel inoxidabil [24]. Aceste descoperiri sunt similare celor cu SARS-CoV-1, în care aceste forme de transmi-tere au fost asociate cu răspândirea nosocomială [24]. Astfel, riscul infectării personalului medical în timpul acordării asis-tenței medicale este foarte mare.

Pe lângă faptul că virusul poate rămâne viabil pe suprafe-țe timp de câteva zile în condiții atmosferice favorabile, este de menționat că acesta este distrus în mai puțin de un minut după aplicarea dezinfectanților obișnuiți cum ar fi etanol de 62-71%, hipoclorit de sodiu 0,1%, peroxid de hidrogen 0,5% etc [4, 6]. Alte preparate biocide, cum ar fi 0,05-0,2% clorură de benzalconiu sau 0,02% clorhexidină clorhidrat sunt mai puțin eficiente [4].

Perioada de incubație și indicele de reproducere

În prezent, este demonstrat că perioada de incubație a CO-VID-19 constituie 1-14 zile. Totuși, majoritatea cercetărilor au evidențiat că perioada de incubație este mai mică de 14 zile, în medie fiind de 3-7 zile. Există 2 studii conform cărora pe-rioda medie de incubație este de 5,2 zile, bazate pe analiza retrospectivă a 10 cazuri în stadiul incipient al epidemiei din China CDC (CI_{95%}: 4,1 – 7,0; 95% dintre pacienți au dezvoltat semne clinice după 12,5 zile) și Universitatea Johns Hopkins, pe baza estimărilor a 101 cazuri confirmate publicate în 38

may be transmitted at least partially through small particle aerosols [23, 24].

Currently, there is no evidence that SARS-CoV-2 can also be transmitted vertically from mother to foetus [4, 25]. Neo-natal samples from the pharynx, amniotic fluid, cord blood and milk samples were collected from six caesarean delivery patients and all samples were negative for SARS-CoV-2. At the same time, based on the small number of researches, it is rec-ommended to continue the investigations in order to be able to demonstrate the importance of intrauterine transmission [25]. Cases of transmission of COVID-19 infection to the new-born have been described in the postnatal period [4].

Persistence of the virus in the external environment

The authors mention that the virus can survive on surfac-es from a few hours to a few days. Studies based on the per-sistence of SARS-CoV-2 and SARS-CoV-1 viruses on various media such as aerosols, plastics, stainless steel, copper and cardboard found that SARS-CoV-2 remained viable in aerosols for 3 hours, with a reduction in infectious titre from 103.5 to 102.7 TCID₅₀ per litre of air. This reduction was similar to that observed with SARS-CoV-1, from 104.3 to 103.5 TCID₅₀ per millilitre [24]. SARS-CoV-2 was more stable on plastic and stainless steel than on copper and cardboard, where the virus was detected up to 72 hours after application on these surfac-es, although the virus titre was greatly reduced after 72 hours on plastic and after 48 hours on stainless steel [24]. These findings are similar to those with SARS-CoV-1, and that forms of transmission have been associated with nosocomial spread [24]. Thus, the risk of infecting healthcare professionals dur-ing healthcare is very high.

In addition to the fact that the virus can remain viable on surfaces for several days in favourable conditions, it is men-tioned that it is destroyed in less than a minute after the ap-plication of common disinfectants such as 62-71% ethanol, 0, 1% of sodium hypochlorite, 0.5% hydrogen peroxide etc [4, 6]. Other biocidal preparations, such as 0.05-0.2% benzalkonium chloride or 0.02% chlorhexidine hydrochloride are less effec-tive [4].

Incubation period and reproduction index

Currently, it is shown that the incubation period of COV-ID-19 is 1-14 days. However, most researches have shown that the incubation period is less than 14 days, averaging 3-7 days. There are 2 studies according to which the average incubation period is 5.2 days, based on retrospective analysis of 10 cases in the early stages of the Chinese CDC epidemic (CI_{95%}: 4.1 to 7.0; 95% of patients developed clinical signs after 12.5 days), and Johns Hopkins University based on estimates of 101 con-firmed cases published in 38 provinces, regions or countries (for CI_{95%}: 4.4 to 6.0; and 97.5%) of patients developed clini-cal signs after 10.5 days) [26, 27].

The spread of a new pathogenic infectious agent is char-acterized by the evolution of the epidemic process through three phases: (1) the initial phase of slow accumulation of new cases of infection (often undetectable); (2) the second phase of rapid growth of cases of disease and deaths; (3) a possible

de provincii, regiuni sau țări (pentru CI95%: 4,4 până la 6,0; iar 97,5% dintre pacienți au dezvoltat semne clinice după 10,5 zile) [26, 27]. Răspândirea unui nou agent infecțios patogen este caracterizată prin evoluția procesului epidemic prin trei faze distincte: (1) faza inițială de acumulare lentă a noilor cazuri de infectare (adesea nedetectabile); (2) a doua fază de creștere rapidă a cazurilor de îmbolnăvire și deces; (3) o eventuală încetinire a transmiterii datorită reducerii numărului de persoane sensibile, ceea ce duce, în mod tipic, la finalizarea primei unde epidemice [28]. Cea mai clasică metodă de modelare a procesului epidemic în maladiile infecțioase este modelul *SIR*, care reprezintă dinamica evoluției unei persoane de la starea de receptivitate (*S*), la faza de infecțiozitate (*I*) și, ulterior, faza de recuperare (*R*) [29]. Abordarea standard R_0 poate furniza informații științifice mai detaliate, dacă modelul „*Susceptibil-Infected-Recovered*”, (*SIR*), este reglat corect [29].

O importanță deosebită o are indicele de reproducere de bază (R_0), care este definit ca număr mediu de cazuri secundare generate de un caz de boală într-o populație total sensibilă. Studiile realizate utilizând metode stohastice și statistice pentru estimările curente ale R_0 mediu au demonstrat că acesta variază de la 1,9 la 6,5 reflectate în opt publicații [1, 30, 31]. Din 20 de estimări, 13 se încadrează în intervalul 2,0 și 3,0. Estimările sunt comparabile cu cele ale SARS-CoV, la care R_0 în faza timpurie a focarului din Hong Kong a constituit 2,7 și Singapore 2,2-33,6 [30, 32], iar în gripa pandemică H1N1 din 2009, acesta a constituit 1,3-2,0. Totodată, cel mai mare indice de reproducere în SARS-CoV-2 a constituit 6,47 și este determinat într-o analiză primară a numărului de cazuri raportate în China până la 22 ianuarie 2020, unde ratele de contact au fost mai mari în perioada sărbătorii de Anul Nou [33]. Este demonstrat că dacă $R_0 > 1$, atunci numărul de infectări este probabil să crească, iar dacă $R_0 < 1$, transmisia infecției este probabil să dispară [1]. Numărul de reproducere de bază este un concept central în epidemiologia bolilor infecțioase, indicând riscul unui agent infecțios în ceea ce privește răspândirea epidemiei.

Răspândirea infecției COVID-19 în lume și Republica Moldova

Actualmente, sunt înregistrate 4.681.529 de persoane infectate și 310.614 persoane decedate în lume (16.05.2020) [34]. Incidența prin infecția cu COVID-19 la nivel mondial constituie 60,13 la 100.000 populație. Cele mai multe cazuri sunt înregistrate pe continentul American cu 1.909.483 de cazuri (40,78%). Pe locul doi, este situată regiunea Europeană unde s-au înregistrat 1.848.445 de cazuri (37,61%), urmată de regiunea Mediterana de Est cu 315.668 cazuri (6,74%), Regiunile Pacificul de Vest – 166.721 cazuri (3,56%), Asia de Sud-Est – 127.995 cazuri (2,73%) și Africa – 56.461 cazuri (1,20%) [34]. Conform datelor OMS, la moment, cele mai afectate sau dovedit a fi SUA – 1.382.362 cazuri, Rusia – 272.043 cazuri, Regatul Unit – 236.715 cazuri, Spania – 230.183 cazuri, Italia – 223.885 cazuri, Brazilia – 202.918 cazuri, Germania – 173.772 cazuri și Turcia – 146.457 cazuri.

Rata fatalității la nivel global constituie 6,63% (302.059 cazuri). Cele mai multe cazuri de deces au fost înregistrate în Europa – 9,04% și pe continentul american – 5,98% [35].

slowdown in transmission due to the reduction in the number of sensitive individuals, which typically leads to the completion of the first epidemic wave [28]. The most classic method of modelling the epidemic process in infectious diseases is the *SIR* model, which represents the dynamics of a person's evolution from the state of susceptible (*S*), to the infectivity phase (*I*) and subsequently the recovery phase (*R*) [29]. The standard approach R_0 can provide more detailed scientific information if the “*Susceptible-Infected-Recovered*”, (*SIR*), model is set correctly [29].

The basic reproductive index (R_0), which is defined as the number of secondary cases generated by a case of disease in a totally sensitive population, is of particular importance. Studies using stochastic and statistical methods for current estimates of mean R_0 have shown that it ranges from 1.9 to 6.5 reflected in eight publications [1, 30, 31]. Of the 20 estimates, 13 are in the 2.0 and 3.0 range. The estimates are comparable to those of SARS-CoV, in which R_0 in the early phase of the Hong Kong outbreak was 2.7 and Singapore 2.2-33.6 [30, 32], and in the 2009 H1N1 pandemic influenza, it was 1.3-2.0. At the same time, the highest reproduction rate in SARS-CoV-2 was 6.47 and is determined in a primary analysis of the cases reported in China until January 22, 2020, where contact rates were higher during New Year's Eve [33]. It is shown that if $R_0 > 1$, then the number of infections is likely to increase, and if $R_0 < 1$, the transmission of the infection is likely to disappear [1]. Basic reproductive numbers are a central concept in the epidemiology of infectious diseases, indicating the risk of an infectious agent in terms of the spread of the epidemic.

COVID-19 infection spread in the world and in the Republic of Moldova

There are currently 4,681,529 infected people and 310,614 deaths worldwide (16.05.2020) [34]. The incidence of COVID-19 infection worldwide is 60.13 per 100,000 people. Most cases are recorded in the Americas with 1,909,483 cases (40.78%). On the second place is the European region, where there are 1,848,445 registered cases (37.61%), followed by the Eastern Mediterranean region with 315,668 cases (6.74%), the Western Pacific Regions – 166,721 cases (3.56%), Southeast Asia – 127,995 cases (2.73%) and Africa – 56,461 cases (1.20%) [34]. According to WHO data, currently the most affected are the US – 1,382,362 cases, Russia – 272,043 cases, the United Kingdom – 236,715 cases, Spain – 230,183 cases, Italy – 223,885 cases, Brazil – 202,918 cases, Germany – 173,772 cases and Turkey – 146,457 cases. The fatality rate globally is 6.63% (302,059 cases). Most deaths were recorded in Europe – 9.04% and in the Americas – 5.98% [35].

In the Republic of Moldova, on 16.05.2020, 5,934 cases of COVID-19 infection were reported, being on the 50th place worldwide, the incidence per 100 thousand of population was 147.14 [36]. At the same time, in present 207 deaths are recorded, and the fatality rate is 3.48%.

The size of the outbreak

Three studies conducted on the model of the Wuhan epidemic have shown that doubling the number of cases in the

În Republica Moldova, la data de 16.05.2020, au fost raportate 5934 cazuri de infecție COVID-19, fiind pe locul 50 la nivel mondial, incidența la 100 mii populație a constituit 147,14 [36]. Totodată, la etapa actuală, sunt înregistrate 207 decese, iar rata fatalității constituie 3,48%.

Dimensiunile focarului

Trei cercetări realizate pe modelul epidemiei din Wuhan au permis evidențierea faptului că dublarea numărului de cazuri în epidemie este estimată la 6,4-7,4 zile [30]. O analiză bazată pe modelarea matematică a estimat că peste 75.815 (CI95% 37.304 – 130.330) persoane au fost infectate până la 25 ianuarie 2020, iar numărul de cazuri s-a dublat la fiecare 6,4 zile [32]. Astfel, timpul necesar pentru dublarea numărului de cazuri în epidemia COVID-19 este estimat în medie de 6-7 zile.

Factorii de risc

Infecția provocată de virusul SARS-CoV-2 este o boală infecțioasă emergentă, iar populația de toate rasele și vârstele au o sensibilitate absolută față de acest virus de tip nou [37]. Totuși, există îngrijorări că pandemia COVID-19 nu va afecta la fel toate populațiile, unele fiind deosebit de vulnerabile [38].

Este clar că anumite grupuri de populație, cum ar fi persoanele cu co-morbidități, vârstă înaintată, o stare imunocompromisă și deprinderi dăunătoare prezintă un risc ridicat de boală severă, precum și un prognostic rezervat [37, 39, 40]. În Regatul Unit, până la 25% din populație este desemnată ca fiind cu risc ridicat, incluzând toți adulții cu vârsta peste 70 de ani și cei cu condiții de sănătate subiacente, precum sunt bolile respiratorii, cardiovasculare și cancerul [41].

Riscul de a face o formă gravă și deces în COVID-19 crește odată cu avansarea în vârstă și prezența condițiilor de sănătate comorbide [2, 42]. Studiile realizate în China, Marea Britanie, Italia și SUA au identificat persoanele cu vârsta înaintată ca și indivizi mai susceptibili la acțiunea virusului SARS-CoV-2 [40, 42-46] vârsta peste 65 de ani: OR = 6,06, CI95% = 3,98 – 9,22, $p < 0,0001$ [47]. Conform datelor CDC din China, majoritatea pacienților au fost cu vârsta cuprinsă între 30 și 79 de ani (87%) [48]. Astfel, rata fatalității COVID-19 s-a dovedit a fi de 14,8% la pacienții cu vârsta mai mare de 80 de ani și de <4% la pacienții de până la de 70 de ani [49]. Proporția pacienților decedați cu vârsta cuprinsă între 60 și 69 de ani a fost semnificativ mai mică decât cea a pacienților supraviețuitori ($p < 0,001$), în timp ce proporția pacienților decedați cu vârsta peste 80 de ani a fost semnificativ mai mare ($p = 0,014$) [50]. Un alt studiu a constatat că pacienții în etate (vârsta ≥ 64 ani) au prezentat o mortalitate mai mare decât pacienții mai tineri (vârsta ≤ 63 ani) (36% vs 15%; diferență, 21% (CI95% = 17% – 26%, $p < 0,001$). În rândul pacienților cu vârsta înaintată, comorbiditățile erau mult mai frecvente [51]. Aceste particularități subliniază importanța măsurilor de protejare persoanelor cu vârsta peste 60 ani și a celor cu condiții medicale subiacente [52].

Un alt aspect elucidat, al persoanelor din grupul de risc major au fost legate de gen. Analiza surselor bibliografice a evidențiat că genul masculin este mai frecvent afectat de in-

epidemic is estimated at 6.4 to 7.4 days [30]. An analysis based on mathematical modeling estimated that over 75,815 (CI95% = 37,304 to 130,330) of people were infected by January 25, 2020, and the number of cases doubled every 6.4 days [32]. So, the time required for doubling the number of cases in the COVID-19 epidemic is estimated at an average of 6-7 days.

Risk factors

The infection caused by the SARS-CoV-2 is an emerging infectious disease, and people of all races and ages have an absolute susceptibility to this new type of virus [37]. However, there are concerns that the pandemic COVID-19 will not affect all the population equally; some of them are being particularly vulnerable [38].

It is clear that certain population groups, such as people with comorbidities, old age, an immunocompromised condition and harmful habits have a high risk of severe disease, as well as a reserved prognosis [37, 39, 40]. In the United Kingdom, up to 25% of the population is identified as at high risk, including all adults over the age of 70 and those with underlying health conditions, such as respiratory diseases, cardiovascular diseases and cancer [41].

The risk of severe form and death in COVID-19 increases with advancing age and the presence of comorbid health conditions [2, 42]. Studies in China, the United Kingdom, Italy, and the United States have identified older people as individuals more susceptible to the action of the SARS-CoV-2 virus [40, 42-46] age over 65 years: OR = 6.06, CI95% = 3.98 to 9.22, $p < 0.00001$ [47]. According to the China CDC data, the majority of patients were between 30 and 79 years old (87%) [48]. Thus, the COVID-19 fatality rate was found to be 14.8% at the patients older than 80 years and <4% at the patients up to 70 years [49]. The proportion of patients who died at the age of 60 to 69 years was significantly lower than that of surviving patients ($p < 0.001$), while the proportion of patients who died over the age of 80 was significantly higher ($p = 0.014$) [50]. Another study found that elderly patients (age ≥ 64 years) had a higher mortality than the younger patients (age ≤ 63 years) (36% vs 15%; difference, 21%, CI95% = 17% to 26%; $p < 0.001$). Among elderly patients, comorbidities were much more common [51]. These features underline the importance of the protection measures of people over the age of 60 and those with underlying medical conditions [52].

Another elucidated aspect of the people in greater risk group was related to gender. Analysis of bibliographic sources has showed that men are more frequently affected by COVID-19 infection than women [27, 47-51, 53]. This phenomenon is explained by the higher frequency of risk factors that contribute to the aggravation of the disease in the male population [54, 55]. Analysis of patients affected by COVID19 in the US showed that 54.4% of all of them were men [45]. Men may face a higher risk of developing critical conditions OR = 1.76, CI95% = 1.41 to 2.18, $p < 0.0001$ [47]. The same feature was found in Italy [56], which could be partly due to increased rates of smoking and associated comorbidities [41]. Thus, speaking of patients hospitalized in intensive care in Lombardy (Italy),

fecția cu COVID-19 decât femeile [27, 47-51, 53]. Acest fenomen este explicat prin frecvența mai mare a factorilor de risc care contribuie la agravarea bolii la populația masculină [54, 55]. Analiza pacienților afectați de COVID-19 din SUA a arătat că 54,4% din totalul acestora au fost bărbați [45]. Bărbații s-ar putea confrunța cu un risc mai mare de a dezvolta stări critice OR = 1,76; CI95% = 1,41 - 2,18, $p < 0,00001$ [47]. Aceiași particularitate a fost constatată și în Italia [56] care ar putea fi parțial datorată ratelor sporite de fumători și comorbidităților asociate [41]. Astfel, pacienți internați în terapie intensivă din Lombardia (Italia), 82% dintre bolnavi au fost bărbați, 49% dintre pacienți aveau hipertensiune cronică, 21% - boli cardiovasculare, 17% - diabet, 8% - neoplazii, 4% - boala pulmonară obstructivă cronică și 3% - insuficiență renală cronică [44].

Evaluările factorilor de risc pe baza datelor din China, Europa și SUA indică faptul că cei cu risc mai mare de boală severă din COVID-19 includ bărbați mai în vârstă, inclusiv persoane de toate vârstele care au obezitate și afecțiuni medicale subiacente, cum ar fi hipertensiune arterială, boli cardiovasculare, boli pulmonare cronice și boli metabolice cronice, cum ar fi diabetul de tip 2 [52]. Principalele comorbidități constatate la pacienții spitalizată au fost hipertensiunea arterială (15-30%), diabetul zaharat (7,4-19%) și patologii vasculare (2,5-8%) [54, 55]. Proporția bolilor subiacente, cum ar fi hipertensiunea, diabetul, bolile cardiovasculare și bolile respiratorii au fost semnificativ statistic mai mari la pacienții critici în comparație cu pacienții care nu au fost critici (diabet: OR = 3,68, CI95% = 2,68 - 5,03, $p < 0,00001$; hipertensiune arterială: OR = 2,72, CI95% = 1,60 - 4,64, $p = 0,0002$; boli cardiovasculare: OR = 5,19, CI95% = 3,25 - 8,29, $p < 0,00001$; boli respiratorii: OR = 5,15, CI95% = 2,51 - 10,57, $p < 0,00001$) [47]. Comorbiditățile preexistente, cum ar fi hipertensiunea arterială, diabetul și bolile cardiovasculare sunt asociate cu o severitate mai mare și cu o rată mai mare de fatalitate a COVID-19 [47, 49, 50, 57]. La 89,3% din pacienții adulți afectați de SARS-COV-2 au fost constatate una sau mai multe afecțiuni de bază, iar cele mai frecvente afecțiuni au fost hipertensiunea arterială (49,7%), obezitatea (48,3%), boala pulmonară cronică (34,6%), diabetul zaharat (28,3%) și bolile cardiovasculare (27,8%) [45]. Deoarece majoritatea populației cu diabet zaharat sunt de vârstă înaintată și au multiple co-morbidități, obezitate, emfizem, hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă, prezintă un risc mai mare de infecție și pot avea consecințe mai grave în cazul în care contractează virusul [58, 59].

Alte studii menționează faptul că, obezitatea și fumatul au fost asociate cu riscuri crescute pentru COVID-19 [60-62, 52]. Obezitatea crește semnificativ riscul de hipertensiune arterială, diabet de tip 2 și boli cardiovasculare, care prezintă trei dintre cele mai importante afecțiuni de bază pentru COVID-19 [41, 44, 52]. Studiile au arătat că, obezitatea (IMC > 30 kg/m²) și obezitatea severă (IMC > 35 kg/m²) au fost prezente în 47,6% și, respectiv, 28,2% din cazuri COVID-19 [53]. Totodată, sursele bibliografice indică faptul că fumatul este un determinant major al agravării stării de sănătate a pacientului cu COVID-19 [47, 62, 63]. Rata acestora a constituit de la 6% până la 12,6% dintre pacienții internați [44]. A fost demonstrat faptul că pacienții fumători au risc mai mare de a dezvolta stări

82% of patients were male, 49% of patients had chronic hypertension, 21% - cardiovascular disease, 17% - diabetes, 8% - neoplasms, 4% - chronic obstructive pulmonary disease, and 3% - chronic renal insufficiency [44].

The risk factor assessments based on data from China, Europe, and the United States indicate, that people with a higher risk for severe COVID-19 disease include older men, including people of all ages who are obese and have underlying medical conditions, such as hypertension, cardiovascular disease, chronic lung disease and chronic metabolic diseases such as diabetes type II [52]. The main comorbidities found in hospitalized patients were hypertension (15.0-30.0%), diabetes (7.4-19.0%) and vascular pathologies (2.5-8.0%) [54, 55]. The proportion of underlying diseases such as hypertension, diabetes, cardiovascular disease and respiratory disease were statistically significantly higher in critically ill patients compared to non-critical patients (diabetes: OR = 3.68, CI95% = 2.68 to 5.03), $p < 0.00001$; hypertension: OR = 2.72, CI95% = 1.60 to 4.64, $p = 0.0002$; cardiovascular disease: OR = 5.19, CI95% = 3.25 to 8.29, $p < 0.00001$; respiratory diseases: OR = 5.15, CI95% = 2.51 to 10.57, $p < 0.00001$ [47]. The co-morbidities background, such as hypertension, diabetes and cardiovascular disease are associated with the higher severity and a higher fatality rate of COVID-19 [47, 49, 50, 57]. In 89.3% of adult patients affected by SARS-COV-2, one or more underlying conditions were found, and the most common conditions were hypertension (49.7%), obesity (48.3%), chronic lung disease (34.6%), diabetes (28.3%) and cardiovascular disease (27.8%) [45]. It is explained by the fact, that most people with diabetes are elderly and have multiple comorbidities, obesity, emphysema, high blood pressure and heart insufficiency [58, 59].

Other studies mention that obesity and smoking have been associated with increased risks for Covid-19 [60-62, 52]. The obesity significantly increases the risk of high blood pressure, diabetes type II and cardiovascular disease, which presents three of the most important underlying conditions for COVID-19 [41, 44, 52]. Studies have shown that obesity (BMI > 30 kg/m²) and severe obesity (BMI > 35 kg/m²) were present in 47.6% and 28.2% of COVID-19 cases, respectively [53]. At the same time, the bibliographic sources indicate that smoking is a major determinant of the worsening of the patient's health with COVID-19 [47, 62, 63]. Their rate ranged from 6.0 to 12.6% of hospitalized patients [44]. It has been shown that smoking patients have a higher risk of developing critical or fatal conditions OR = 2.51, CI 95% = 1.39 to 3.32, $p = 0.0006$ [47]. At the same time, some studies conducted on the patients in China and the USA have established the immunomodulatory effects of nicotine, which suggests that pharmaceutical nicotine could be considered a potential treatment option in COVID-19 [64]. However, the WHO is reluctant to make these claims, requiring strong scientific evidence to confirm any connection between nicotine and the prevention or treatment of COVID-19 [65].

There was a higher risk of severe complications in patients who have recently undergone chemotherapy or surgery in the

critice sau fatale OR = 2,51, CI95% = 1,39 – 3,32, p = 0,0006 [47]. Totodată, unele studii realizate pe bolnavii din China și SUA, au stabilit efectele imunomodulatoare ale nicotinei, care sugerează că nicotina farmaceutică ar putea fi considerată o opțiune potențială de tratament în COVID-19 [64]. Totuși, OMS manifestă reticență față de aceste afirmații, fiind necesare dovezi științifice solide pentru a confirma orice legătură între nicotină și prevenirea sau tratamentul COVID-19 [65].

A fost evidențiat un risc mai mare de complicații severe la pacienții care au fost supuși recent chimioterapiei sau intervenției chirurgicale în ultimele 30 de zile, la pacienții cu cancer și infecția COVID-19 și la cei fără cancer (75% față de 43%) [43]. În plus, modelele de regresie Cox au estimat că la pacienții cu cancer evoluția severă a bolii s-a instalat mai rapid decât la cei fără cancer (timp mediu până la evenimente severe 13 zile vs 43 zile) [43].

Din categoria de risc sunt menționați și persoanele cu tulburări de consum de alcool și boala hepatică asociată alcoolului [38]. Imposibilitatea de a merge la vizite regulate la medici, acces limitat pentru acordarea ajutorului spitalicesc și izolarea socială, duce la decompensare psihologică și creșterea consumului de alcool sau recidivă.

Indiscutabil, o atenție deosebită, dar și eforturi mai mari de prevenire și reducere a transmiterii SARS-CoV-2 trebuie aplicate în populația din grupul de risc înalt [66].

Noutăți în dezvoltarea vaccinului contra SARS-CoV-2

Diagnosticarea rapidă, vaccinurile și tratamentul sunt intervenții importante pentru gestionarea focarului cu coronavirus de tip nou [67]. Este cunoscut faptul că, cea mai efektivă metodă de prevenire a maladiilor infecțioase este vaccinarea populației receptive. Astfel, conduși de experiența anterioară cât și platforma tehnică existentă în dezvoltarea vaccinurilor contra SARS-CoV și MERS-CoV, cercetătorii s-au concentrat asupra elaborării vaccinului 2019-nCoV. În acest context, cercetătorii la nivel global și-au unit eforturile pentru a elabora un vaccin împotriva COVID-19 și întâmpină o serie de provocări atât în plan logistic cât și în plan științific [68-70]. Printre tehnologiile de vaccin supuse evaluării se numără vaccinele vii antivirale, vaccinurile proteice recombinante subunitare, ARN – vaccinuri, ADN – vaccinuri, vaccinuri inactivate, vaccinuri vii atenuate, vaccin cu acțiune replicabilă a vectorului viral, vaccin cu acțiune ne-replicabilă a vectorului viral, vaccin cu particule asemănătoare virusului (VLP) [71-73]. Potrivit informației oferite de OMS există cinci vaccinuri candidate în proces de evaluare clinică și 71 vaccinuri candidate în evaluarea pre-clinică [74-75]. Dintre vaccinurile cu statut de coronavirus candidate în proces de evaluare clinică la moment se regăsesc un vaccin cu acțiune ne-replicabilă a vectorului viral, un ADN-vaccin, două vaccinuri inactivate și un ARN-vaccin. [71]. Astfel, la moment, 18 țări s-au implicat în dezvoltarea unui vaccin eficiente contra virusului SARS-CoV-2, cum ar fi: China, SUA, Suedia, Japonia, Italia, India, Thailanda, Canada, Germania, Marea Britania, Spania, Danemarca, Franța, Rusia, România, Israel și Olanda.

last 30 days, at the patients with cancer and COVID-19 infection, and in those without cancer (75% vs. 43%) [43]. In addition, a Cox regression model was estimated at the patients with severe disease and cancer development has installed faster than those without cancer (average time to severe events 13 days vs 43 days) [43].

The risk category also includes people with alcohol consumption disorders and alcohol-related liver disease [38]. The impossibility of having regular doctor visits, limited access to hospital care and social isolation, leads to psychological decompensation and increased alcohol consumption or recurrence.

Undoubtedly, a special attention, but also greater efforts should be made to prevent and reduce the SARS-CoV-2 transmission in the high-risk population [66].

News in the development of the SARS-CoV-2 vaccine

Rapid diagnosis, vaccines and treatment are important interventions for the management of the new type of coronavirus outbreak [67]. It is known that the most effective method of preventing infectious diseases is to vaccinate the susceptible population. Thus, led by previous experience as well as the existing technical platform in the development of SARS-CoV and MERS-CoV vaccines, the researchers focused on developing the 2019-nCoV vaccine. In this context, global researchers have joined forces to develop a vaccine against COVID-19 and face some big challenges, both scientific and logistical [68-70]. Vaccine technologies to be evaluated include protein subunit vaccines, RNA-vaccines, DNA-vaccines, inactivated vaccines, live attenuated virus vaccines, replicating viral vaccines, non-replicating viral vector vaccines, virus-like particle vaccines (VLP) [71-73]. According to the information provided by the WHO, there are five candidate vaccines in the clinical evaluation process and 71 candidate vaccines in the pre-clinical evaluation [74-75]. Among the vaccines with candidate coronavirus status in the process of clinical evaluation are currently a non-replicating viral vector vaccine, a DNA vaccine, two inactivated vaccines and an RNA vaccine. [71]. Thus, at present, 18 countries have been involved in the development of an effective vaccine against SARS-CoV-2 virus, they are: China, USA, Sweden, Japan, Italy, India, Thailand, Canada, Germany, Great Britain, Spain, Denmark, France, Russia, Romania, Israel and the Netherlands.

Conclusions

At the present stage, humanity is facing the biggest pandemic caused by SARS-CoV-2 virus, that lead to the considerable medical, social and economic impact. Reducing and locating the spread of infection is a global priority and requires the multisectoral involvement of public health services. Thus, the study of the epidemiological features of the infection spread in the human community will allow the development of action and response strategies at the country level and at the global level, as well.

Concluzii

La etapa actuală, omenirea se confruntă cu cea mare pandemie cauzată de virusul SARS-CoV-2, determinat de impactul medical, social și economic destul de considerabil. Reducerea și localizarea răspândirii infecției este prioritatea globală și necesită implicarea multisectorială a serviciilor de sănătate publică. Astfel, studierea particularităților epidemiologice de răspândire a infecției în comunitatea umană va permite elaborarea strategiilor de acțiune și răspuns la nivel de țară, dar și totodată, la nivel global.

Declarația de conflict de interese

Nimic de declarat.

Contribuția autorilor

Autorii au contribuit în mod egal la elaborarea și scrierea manuscrisului. Toți autorii au citit și au acceptat versiunea finală a articolului.

Referințe / references

- Liu Y, Gayle A, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med.* 2020; Mar 1; 27 (2).
- Guo Y, Cao Q, Hong Z. *et al.* The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak. An update on the status. Vol. 7, *Military Medical Research. BioMed Central Ltd.*; 2020.
- Velavan T, Meyer C. The COVID-19 epidemic. Vol. 25, *Tropical Medicine and International Health. Blackwell Publishing Ltd.*; 2020. p. 278-80.
- Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. Vol. 104, *Journal of Hospital Infection. W.B. Saunders Ltd.*; 2020. p. 246-51.
- Banerjee A, Kulcsar K, Misra V, Frieman M, Mossman K. Bats and Coronaviruses. *Viruses* [Internet]. 2019 Jan 9 [cited 2020 May 17]; 11 (1): 41. Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4915/11/1/41>.
- Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z. *et al.* SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients [Internet]. Vol. 382, *New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society*; 2020 [cited 2020 May 17]. p. 1177-9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2001737>.
- Shim E, Tariq A, Choi W, Lee Y, Chowell G. Transmission potential and severity of COVID-19 in South Korea. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 93: 339-44.
- Shereen M, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. Vol. 24, *Journal of Advanced Research. Elsevier B.V.*; 2020. p. 91-8.
- Setti L, Passarini F, De Gennaro G, Barbieri P, Perrone MG, Borelli M. *et al.* Airborne transmission route of COVID-19: why 2 meters/6 feet of inter-personal distance could not be enough. Vol. 17, *International Journal of Environmental Research and Public Health. MDPI AG*; 2020.
- Gao W, Li L. Advances on presymptomatic or asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020 Mar 6; 41: 485-8.
- Wilder-Smith A, Telesman MD, Heng B, Earnest A, Ling A, Leo Y. Asymptomatic SARS coronavirus infection among healthcare workers, Singapore. *Emerg. Infect. Dis.* 2005; 11 (7): 1142-5.
- Oboho I, Tomczyk S, Al-Asmari A, Banjar A, Al-Mugti H, Aloraini M. *et al.* 2014 MERS-CoV outbreak in Jeddah – a link to health care facilities. *N. Engl. J. Med.* [Internet]. 2015 Feb 26 [cited 2020 May 10]; 372 (9): 846-54. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1408636>.
- Yin Y, Wunderink R. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. Vol. 23, *Respirology. Blackwell Publishing*; 2018. p. 130-7.
- Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Wallrauch C. *et al.* Transmission of 2019-NCOV infection from an asymptomatic contact in Germany [Internet]. Vol. 382, *New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society*; 2020 [cited 2020 May 10]. p. 970-1. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2001468>.
- Han Y, Yang H. The transmission and diagnosis of 2019 novel coronavirus infection disease (COVID-19): a Chinese perspective. *J. Med. Virol.* 2020 Jun 1; 92 (6): 639-44.
- Okada P, Buathong R, Phuygun S, Thanadachakul T, Parnmen S. *et al.* Early transmission patterns of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in travellers from Wuhan to Thailand, January 2020. Vol. 25, *Eurosurveillance. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)*; 2020.
- Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). Vol. 87, *Indian Journal of Pediatrics. Springer*; 2020. p. 281-6.
- Hindson J. COVID-19: faecal-oral transmission? *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2020 May 1;
- Lu C, Liu X, Jia Z. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. Vol. 395, *The Lancet. Lancet Publishing Group*; 2020. p. e39.
- WHO. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. *Sci. Br.* 2020; (March):1-3.

21. Liu J, Liao X, Qian S, Liu Y. *et al.* Community transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, Shenzhen, China, 2020. *Emerg. Infect. Dis.*, 2020 Jun 17; 26 (6).
22. Ong S, Tan Y, Chia P, Lee T. *et al.* Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. *JAMA*, 2020.
23. Heinzerling A, Stuckey M, Scheuer T, Xu K, Perkins K, Resseger H. *et al.* Transmission of COVID-19 to health care personnel during exposures to a hospitalized patient – Solano County, California, February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2020; 69 (15): 472-6.
24. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris D, Holbrook M, Gamble A. *et al.* Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1 [Internet]. Vol. 382, *The New England Journal of Medicine. NLM (Medline)*; 2020 [cited 2020 May 10]. p. 1564-7. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2004973>.
25. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W. *et al.* Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*, 2020; Mar 7; 395 (10226): 809-15.
26. Lauer S, Grantz K, Bi Q, Jones F, Zheng Q, Meredith H. *et al.* The incubation period of 2019-nCoV from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *medRxiv*. 2020 Feb 4; 2020.02.02.20020016.
27. Linton N, Kobayashi T, Yang Y, Hayashi K, Akhmetzhanov A, Jung S. *et al.* Incubation period and other epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus infections with right truncation: a statistical analysis of publicly available case data. *J. Clin. Med.*, 2020; Feb 17; 9 (2): 538.
28. Lourenco J, Paton R, Ghafari M, Kraemer M, Thompson C, Simmonds P. *et al.* Fundamental principles of epidemic spread highlight the immediate need for large-scale serological surveys to assess the stage of the SARS-CoV-2 epidemic. *medRxiv* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 16]; 2020.03.24.20042291. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.24.20042291v1>.
29. Fuller J, Flores L. The Risk GP model: the standard model of prediction in medicine. *Stud Hist Philos Sci Part C Stud Hist Philos Biol Biomed Sci.*, 2015 Dec 1; 54:49-61.
30. Park M, Cook A, Lim J, Sun Y, Dickens B. A systematic review of COVID-19 epidemiology based on current evidence. *J. Clin. Med.*, 2020 Mar 31; 9 (4): 967.
31. Wu J, Leung K, Leung G. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 13]; 395: 689-97. Available from: <https://www.oag.com>.
32. Wu J, Leung K, Leung G. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet*, 2020; Feb 29; 395 (10225): 689-97.
33. Tang B, Wang X, Li Q, Bragazzi N, Xiao Y. *et al.* Estimation of the transmission risk of the 2019-nCoV and its implication for Public Health interventions. *J. Clin. Med.* [Internet]. 2020; Feb 7 [cited 2020 May 14]; 9 (2): 462. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/2/462>.
34. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report-112.
35. Coronavirus Graphs: Worldwide Cases and Deaths – Worldometer [Internet] [cited 2020 May 14]. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/worldwide-graphs/#daily-deaths>.
36. Informatii_actualizate_covid-19_11.05.pptx | Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale [Internet]. [cited 2020 May 14]. Available from: <https://msmps.gov.md/ro/file/16806>.
37. Jan H, Faisal S, Khan A, Khan S, Usman H, Liaqat R. *et al.* COVID-19: Review of epidemiology and potential treatments against 2019 Novel Coronavirus. *Discoveries*. 2020 Apr 26; 8 (2): e108.
38. Da B, Im G, Schiano T. COVID-19 Hangover: a rising tide of alcohol use disorder and alcohol-associated liver disease. *Hepatology* [Internet]. 2020 May 5 [cited 2020 May 10]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32369624>.
39. Choi J. COVID-19 in South Korea. *Postgrad Med J* [Internet]. 2020 May 4 [cited 2020 May 12]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32366457>.
40. Yan F, Nguyen S. Head and neck cancer: a high-risk population for COVID-19. *Head Neck* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 10]; hed.26209. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hed.26209>.
41. Jordan R, Adab P, Cheng K. COVID-19: Risk factors for severe disease and death. Vol. 368, *The BMJ*. BMJ Publishing Group; 2020.
42. Gosain R, Abdou Y, Singh A, Rana N, Puzanov I, Ernstoff M. COVID-19 and cancer: a comprehensive review. *Curr Oncol Rep* [Internet]. 2020 May 8 [cited 2020 May 12]; 22 (5): 53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32385672>.
43. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W. *et al.* Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses* [Internet]. 2020 Mar 27 [cited 2020 May 10]; 12 (4): 372. Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4915/12/4/372>.
44. Plaçais L, Richier Q. COVID-19: clinical, biological and radiological characteristics in adults, infants and pregnant women. An up-to-date review at the heart of the pandemic. Vol. 41, *Revue de Medecine Interne. Elsevier Masson SAS*; 2020. p. 308-18.
45. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Holstein R. *et al.* Erratum: Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019-COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020 (MMWR. Morbidity and mortality weekly report). Vol. 69. *Morbidity and mortality weekly report. NLM (Medline)*; 2020. p. 458-64.
46. Khan I, Zahra S, Zaim S, Harky A. At the heart of COVID-19. *J Card Surg* [Internet]. 2020 May 5 [cited 2020 May 12]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32369872>.
47. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J. *et al.* Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: a systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.*, 2020 Apr.
48. Wu Z, McGoogan J. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. Vol. 323, *JAMA*, 2020. p. 1239-42.
49. Kang Y, Chen T, Mui D, Ferrari V, Jagasia D, Scherrer-Crosbie M. *et al.* Cardiovascular manifestations and treatment considerations in covid-19. *Heart* [Internet]. 2020 Apr 30 [cited 2020 May 12]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32354800>.
50. Cumming C, Wood L, Davies A. People experiencing homelessness urgently need to be recognised as a high risk group for COVID-19. *Heal Promot J Aust* [Internet]. 2020 May 7 [cited 2020 May 10]; hpja.355. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hpja.355>.
51. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A. *et al.* Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*, 2020 Apr 28; 323 (16): 1574-81.

52. Nieman D. COVID-19: A toxin to our aging, unfit, corpulent, and immunodeficient society. *J Sport Heal Sci* [Internet]. 2020 May 7 [cited 2020 May 12]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32389882>.
53. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A. *et al.* High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity* [Internet]. 2020 Apr 9 [cited 2020 May 12]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/oby.22831>.
54. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J. *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*, 2020 Apr 30;
55. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020 Mar 28; 395 (10229): 1054-62.
56. Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA*, 2020 Mar 17;
57. Jan H, Faisal S, Khan A, Khan S, Usman H, Liaqat R. *et al.* COVID-19: Review of epidemiology and potential treatments against 2019 Novel Coronavirus. *Discoveries*, 2020 Apr 26; e108.
58. Gamble A., Pham Q., Goyal S., Cafazzo J. The challenges of COVID-19 for people living with diabetes: considerations for digital health. [cited 2020 May 12]; Available from: <https://doi.org/10.2196/preprints.19581>.
59. Rhee E., Kim J., Moon S., Lee W. Encountering COVID-19 as Endocrinologists. *Endocrinol Metab* (Seoul, Korea) [Internet]. 2020 Apr 23 [cited 2020 May 12]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32372573>.
60. Huang R, Zhu L., Xue L., Liu L., Yan X., Wang J. *et al.* Clinical findings of patients with coronavirus disease 2019 in Jiangsu Province, China: a retrospective, multi-center study. *SSRN Electron J*, 2020 Mar 24.
61. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 Novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 2020 Mar 17; 323 (11): 1061-9.
62. Komiyama M., Hasegawa K. Smoking cessation as a public health measure to limit the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Eur Cardiol Rev* [Internet]. 2020 Apr 23 [cited 2020 May 12]; 15:e16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32373189>.
63. Vardavas C., Nikitara K. COVID-19 and smoking: a systematic review of the evidence. *Tob. Induc. Dis.*, 2020 Mar 20; 18 (March).
64. Farsalinos K., Barbouni A., Niaura R. Systematic review of the prevalence of current smoking among hospitalized COVID-19 patients in China: could nicotine be a therapeutic option? *Intern Emerg Med* [Internet]. 2020 May 9 [cited 2020 May 10]; 1-8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11739-020-02355-7>.
65. Coronavirus (COVID-19) events as they happen [Internet]. [cited 2020 May 14]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>.
66. Rothan H., Byrareddy S. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. Vol. 109, *Journal of Autoimmunity*. Academic Press; 2020.
67. Pang J., Wang M., Ang I., Tan S. *et al.* Potential rapid diagnostics, vaccine and therapeutics for 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV): a systematic review. *J. Clin. Med.*, 2020 Feb 26; 9 (3): 623.
68. Shi Y., Wang N., Zou Q. Progress and challenge of vaccine development against 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*, 2020 Apr 1; 54: E029.
69. Calina D., Docea A., Petrakis D., Egorov A., Ishmukhametov A., Gabibov A. *et al.* Towards effective COVID-19 vaccines: updates, perspectives and challenges (Review). *Int J Mol Med* [Internet]. 2020 May 6 [cited 2020 May 12]; Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijmm.2020.4596>.
70. Ahmed S., Quadeer A., McKay M. Preliminary identification of potential vaccine targets for the COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) based on SARS-CoV immunological studies. *Viruses*, 2020; 12 (3).
71. Chen W., Strych U., Hotez P., Bottazzi M. The SARS-CoV-2 vaccine pipeline: an overview. *Current Tropical Medicine Reports*. Springer; 2020.
72. Ralph R., Lew J., Zeng T., Francis M., Xue B., Roux M. *et al.* 2019-nCoV (Wuhan virus), a novel Coronavirus: human-to-human transmission, travel-related cases, and vaccine readiness. *J Infect Dev Ctries.*, 2020; 14 (1): 3-17.
73. Wang N., Shang J., Jiang S., Du L. Subunit vaccines against emerging pathogenic human coronaviruses. Vol. 11, *Frontiers in Microbiology*. Frontiers Media S.A.; 2020. p. 298.
74. Peeples L. Avoiding pitfalls in the pursuit of a COVID-19 vaccine. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020 Apr 14; 117 (15): 8218-21.
75. Wang F., Kream R., Stefano G. An evidence based perspective on mRNA-SARS-CoV-2 vaccine development. *Med Sci Monit* [Internet]. 2020 Apr 21 [cited 2020 May 12]; 26. Available from: <https://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/924700>



ARTICOL DE SINTEZĂ

Evaluarea de laborator a pacienților cu infecția COVID-19: revistă critică de literatură

Anatolie Vișnevschi^{1*}, Alina Toma^{1†}

¹Catedra de medicină de laborator, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 25.05.2020

Data acceptării spre publicare: 10.06.2020

Autor corespondent:

Anatolie Vișnevschi, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Catedra de medicină de laborator

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: anatolie.visnevschi@usmf.md

REVIEW ARTICLE

Laboratory assessment of patients with COVID-19 infection: critical review

Anatolie Visnevschi^{1*}, Alina Toma^{1†}

¹Chair of laboratory medicine, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 25.05.2020

Accepted for publication on: 10.06.2020

Corresponding author:

Anatolie Visnevschi, PhD, univ. prof.

Chair of laboratory medicine

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Ștefan cel Mare și Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: anatolie.visnevschi@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

O expunere clară a celor mai reprezentative modificări de laborator constatate la pacienții cu infecția COVID-19, actualmente, lipsește.

Ipoteza de cercetare

Datele disponibile în prezent sugerează că la pacienții cu COVID-19 se apreciază modificări semnificative ale parametrilor de laborator, iar unii dintre aceștia pot fi, de asemenea, considerați predictorii importanți ai evoluției clinice grave.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Utilizând rRT-PCR ca standard de aur, aproape 70% dintre pacienți ar putea fi clasificați drept COVID-19 pozitivi sau negativi în baza parametrilor lor hematologici. Au fost apreciați o serie de parametri hematologici care pot prezice și evoluția către forme grave sau critice de COVID-19.

What is not known yet, about the topic

An outline of the most representative laboratory abnormalities found in patients with COVID-2019 infection is still lacking to the best of our knowledge.

Research hypothesis

The currently available data suggests that many laboratory parameters are deranged in patients with COVID-19, and some of these may also be considered significant predictors of adverse clinical outcomes.

Article's added novelty on this scientific topic

Using rRT-PCR as the gold standard, almost 70% of the patients could be classified as COVID-19 positive or negative on the basis of their hematological parameters. A number of hematological parameters were also found to predict progression toward severe or critical forms of COVID-19.

Rezumat

Introducere. Pandemia globală a bolii provocate de coronavirusul de tip nou a fost declarată de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) în martie 2020. Pe măsură ce populația globală continuă să opună rezistență pandemiei bolii provocate de noul coronavirus (COVID-19), metodele de testare și algoritmi pentru utilizarea lor în evaluarea COVID-19 evoluează rapid. Caracteristicile clinice ale COVID-19 au fost definite pe larg, însă o descriere a celor mai reprezentative modificări de laborator apreciate la pacienții cu infecție cu COVID-19 lipsesc în continuare. Scopul acestui articol este de a oferi o analiză de

Abstract

Introduction. The global pandemic of new coronavirus disease was declared by the World Health Organization (WHO) in March 2020. As the world continues to cope with the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic, testing methods and algorithms for their use in the assessment of COVID-19 are rapidly evolving. The clinical characteristic of COVID-19 have been broadly defined, an outline of the most representative laboratory abnormalities found in patients with COVID-2019 infection is still lacking to the best of our knowledge. The aim of this article is to provide a brief over-

ansamblu asupra practicilor actuale și a strategiilor potențiale în diagnosticarea celor mai frecvente modificări ale parametrilor de laborator întâlnite la pacienții cu infecția COVID-2019.

Material și metode. S-a efectuat o căutare electronică în baza de date *Medline (PubMed Interface)*, *Scopus* și *Web of Science*, utilizând cuvintele cheie „SARS-CoV-2”, „2019-nCoV” sau „COVID-19” fără restricții de dată sau limbă. Titlul, rezumatul și textul complet (când a fost disponibil) al tuturor articolelor identificate, în conformitate cu aceste criterii de căutare, au fost analizate, iar cele care descriu diagnosticul și modificările semnificative de laborator la pacienții cu infecție severă cu COVID-19 au fost în cele din urmă selectate. Referințele documentelor identificate au fost, de asemenea, verificate pentru detectarea studiilor suplimentare.

Concluzii. Depistarea ARN-ului SARS-CoV-2 prin reacția de polimerizare în lanț, cu detecție în timp real (rRT-PCR) este utilizată pentru a confirma diagnosticul clinic al COVID-19 de către laboratoarele de diagnostic molecular. Utilizând rRT-PCR ca standard de aur, aproape 70% dintre pacienți ar putea fi clasificați ca COVID-19 pozitivi sau negativi pe baza parametrilor hematologici. Astfel, un simplu test de sânge ar putea contribui la identificarea testelor rRT-PCR fals-pozitive/negative, dar ar putea fi utilizat și în țările în curs de dezvoltare și în acele țări care suferă de o deficiență de reactivi rRT-PCR și/sau de laboratoare specializate, ca o alternativă ieftină și disponibilă pentru identificarea potențialilor pacienți COVID-19.

Cuvinte cheie: COVID-19, diagnostic, test de amplificare a acizilor nucleici, markeri de laborator.

Introducere

Pandemia globală a bolii provocate de coronavirusul de tip nou 2019 (COVID-19) cauzată de coronavirusul sindromului respirator acut sever 2 (SARS-CoV-2), a fost declarată de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) în martie 2020 [1]. Pe măsură ce populația globală continuă să opună rezistență pandemiei bolii provocate de noul coronavirus (COVID-19), metodele de testare și algoritmi pentru utilizarea lor în evaluarea COVID-19 evoluează rapid [2, 3]. Caracteristicile clinice ale COVID-19 au fost definite pe larg [4], însă o descriere a celor mai reprezentative modificări de laborator apreciate la pacienții cu infecție cu COVID-19 lipsesc în continuare.

Pe măsură ce populația lumii continuă să facă față pandemiei bolii provocate de noul coronavirus (COVID-19), metodele de testare și algoritmi de utilizare a acestora în evaluarea COVID-19 evoluează rapid. Această analiză a surselor din literatură de specialitate se va referi în mod special la metodele și algoritmi de testare pentru evaluarea COVID-19 care sunt în prezent în uz sau care vor fi disponibile pentru utilizare în viitorul apropiat.

SARS-CoV-2 este un virus ARN monocatenar care aparține genului coronavirus β , ale cărui proteine structurale includ proteine S, proteine N, proteine M și proteine E. Mecanismul de infectare are similitudini cu SARS-CoV [5, 6]. Prin legarea la receptorul enzimei de conversie a angiotensinei 2 pe membrana externă, virusul fuzionează treptat în celula gazdă, provocând

view of current practice and potential strategies in diagnosing and the most frequent laboratory abnormalities encountered in patients with COVID-2019 infection.

Material and methods. *Medline (PubMed interface)*, *Scopus* and *Web of Science*, were systematically searched using terms including “SARS-Cov-2” or “2019-nCoV” or “COVID-19” without date or language restrictions. The title, abstract and full text (when available) of all articles identified according to these search criteria were scrutinized by the authors, and those describing diagnosing and significant laboratory abnormalities in patients with severe COVID-19 infection were finally selected. The references of identified documents were also crosschecked for detecting additional studies.

Conclusions. The detection of SARS-CoV-2 RNA by real-time reverse transcription-polymerase chain reaction (rRT-PCR) is used to confirm the clinical diagnosis of COVID-19 by molecular diagnostic laboratories. Using rRT-PCR as the gold standard, almost 70% of the patients could be classified as COVID-19 positive or negative on the basis of their hematological parameters. Thus, a simple blood test might help in identifying false-positive/negative rRT-PCR tests but also might be used in developing countries and in those countries suffering from a shortage of rRT-PCR reagents and/or specialized laboratories as an inexpensive and available alternative to identify potential COVID-19 patients.

Key words: COVID-19, diagnosis, nuclear acid test, laboratory markers.

Introduction

The global pandemic of coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) was declared by the World Health Organization (WHO) in March 2020 [1]. As the world continues to cope with the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic, testing methods and algorithms for their use in the assessment of COVID-19 are rapidly evolving [2, 3]. The clinical characteristic of COVID-19 have been broadly defined [4], an outline of the most representative laboratory abnormalities found in patients with COVID-2019 infection is still lacking to the best of our knowledge.

As the world continues to cope with the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic, testing methods and algorithms for their use in the assessment of COVID-19 are rapidly evolving. This update will specifically address those testing methods and algorithms for the assessment of COVID-19 that are currently in use or will be available for use in the near future.

SARS-CoV-2 is a single-stranded RNA virus that belongs to the coronavirus β genus, structural proteins of which include S proteins, N proteins, M proteins, and E proteins. Its infecting procedure shares a great similarity with SARS-CoV [5, 6]. By binding to the angiotensin-converting enzyme 2 receptor on the outside membrane, the virus gradually fuses into the host

leziuni majore. Acest nou coronavirus este transmis în principal prin aerosoli, prin picăturile respiratorii generate în timpul tusei și strănutului de către pacienții simptomatici [7]. În acest caz, se impune o atenție deosebită, deoarece pacienții asimptomatici aflați în perioada de incubație pot contribui, de asemenea, la transmiterea infecției. În plus, perioada medie de incubație este de 6,4 zile, variind de la 2,1 zile la 11,1 zile. Această perioadă lungă poate provoca impedimente în a face față acestei pandemii răspândite pe scară largă [8]. Lipsa restricțiilor în transportul internațional a dus la creșterea numărului de infecții suspectate și confirmate la nivel mondial. Metodele de screening și diagnosticare precise, rapide și convenabile sunt de importanță majoră pentru limitarea răspândirii infecției.

Medicina de laborator joacă un rol esențial în detectarea precoce, diagnosticarea și managementul multor boli [3, 9, 10]. COVID-19 nu face excepție din această regulă, reacția de polimerizare în lanț cu detecție în timp real (rRT-PCR) permite identificarea directă a virusului, în timp ce detectarea anticorpilor anti-COVID-19, prin intermediul testelor imunologice realizate automatizat, este baza supravegherii serologice [2, 11].

Rolul diagnosticului de laborator se extinde cu mult peste diagnosticul etiologic și supravegherea epidemiologică, testele de diagnostic *in vitro* sunt utilizate în mod uzual pentru evaluarea gravității bolii, definirea prognosticului, monitorizarea evoluției bolii, ghidarea tratamentului și monitorizarea eficienței terapiei aplicate [12, 13].

Material și metode

S-a efectuat o căutare electronică în bazele de date *Medline (PubMed Interface)*, *Scopus* și *Web of Science*, utilizând cuvintele cheie „SARSS-CoVS-2”, „2019-nCoV” sau „COVID-19” fără restricții de dată sau limbă. Titlul, rezumatul și textul complet (când a fost disponibil) al tuturor articolelor identificate în conformitate cu aceste criterii de căutare au fost analizate, iar cele care au descris diagnosticul și modificările semnificative de laborator la pacienții cu infecție severă cu COVID-19 au fost în cele din urmă selectate. Referințele documentelor identificate au fost, de asemenea, verificate pentru detectarea studiilor suplimentare.

Rezultate

Recomandări privind strategia de testare în laborator pentru COVID-19

Orientări intermediare, 21 martie 2020 (OMS) [14]

OMS a publicat ghiduri referitor la testare în laborator pentru COVID-19 în cazuri umane suspectate. Recunoscând că răspândirea globală a COVID-19 a crescut dramatic numărul de cazuri suspecte și zone geografice în care testele de laborator trebuiau implementate, intensificarea procesului de testarea moleculară a COVID-19, a contribuit la instalarea carenței de reagenți pentru testarea moleculară la nivel global a COVID-19. În afară de problemele cauzate de reducerea ofertei de reagenți, în multe regiuni, în special în țările cu venituri mici și medii există limitări semnificative ale capacității de absorbție a acestora.

cell, causing great damage to its original function. This novel coronavirus is mainly transmitted by aerosol like respiratory droplets generated during coughing and sneezing by symptomatic patients [7]. Caution is due here since asymptomatic patients in incubation period can also help its transmission. Besides, the median incubation period is 6.4 days, ranging from 2.1 days to 11.1 days. This long period can cause great trouble in containing this widely-spread pandemic [8]. Failing in restraining international transportation resulted in a surge in the number of suspected and confirmed infections globally. To slow down its spread and eventually contain it, accurate, rapid and convenient screening and diagnostic methods are of great significance.

It was previously highlighted that laboratory medicine plays an essential role in the early detection, diagnosis and management of many diseases [3, 9, 10]. COVID-19 makes no exception to this rule, whereby real-time reverse-transcription polymerase chain reaction (rRT-PCR) enables direct virus identification, whilst detection of anti-COVID-19 antibodies by means of fully-automated immunoassays is the mainstay of serological surveillance [2, 11].

The role of laboratory diagnostics extends far beyond etiological diagnosis and epidemiologic surveillance, whereby *in vitro* diagnostic tests are commonly used for assessing disease severity, for defining the prognosis, for following-up patients, for guiding treatment and for their therapeutic monitoring [12, 13].

Material and methods

An electronic search was performed in *Medline (PubMed interface)*, *Scopus* and *Web of Science*, using the keywords “SARS-Cov-2” or “2019-nCoV” or “COVID-19” without date or language restrictions. The title, abstract and full text (when available) of all articles identified according to these search criteria were scrutinized by the authors, and those describing diagnosing and significant laboratory abnormalities in patients with severe COVID-19 infection were finally selected. The references of identified documents were also crosschecked for detecting additional studies.

Results

Laboratory testing strategy recommendations for COVID-19

Interim guidance 21 March 2020 (WHO) [14]

WHO has published laboratory testing guidance for COVID-19 in suspected human cases. Recognizing that the global spread of COVID-19 has dramatically increased the number of suspected cases and the geographic area where laboratory testing needed to be implemented, intensified COVID-19 molecular testing has led to shortages of molecular testing reagents globally for COVID-19 and for other molecular diagnostics. Beyond supply issues, there are significant limitations of absorption capacity in many regions, especially in low- and middle-income countries.

As part of the Strategic Preparedness and Response Plan,

În cadrul Planului Strategic de Pregătire și Răspuns, OMS a elaborat recomandări privind strategiile de testare. Această strategie are trei elemente fundamentale:

- toate țările trebuie să își crească nivelul de pregătire, alertă și răspuns pentru identificarea, gestionarea și îngrijirea cazurilor noi de COVID-19. Testarea de laborator este o parte integrantă a acestei strategii;
- țările trebuie să se pregătească pentru a răspunde diferitelor scenarii de sănătate publică, recunoscând că nu există o abordare unică pentru a gestiona cazurile și focarele de COVID-19;
- fiecare țară trebuie să își evalueze riscul și să pună rapid în aplicare măsurile necesare la nivelul adecvat, să se pregătească pentru o creștere bruscă a necesității de asistență medicală și de testare, pentru a reduce atât transmiterea COVID-19, cât și impactul său economic, social și asupra sănătății publice.

Bunele practici de laborator care produc rezultate exacte sunt esențiale pentru a se asigura că testele de laborator aduc beneficii răspunsului în materie de sănătate publică. Disponibilitatea unor rezultate corecte și oportune poate fi amenințată atunci când testarea necesită o capacitate mai mare decât cea a sistemului, cum ar fi atunci când:

- există un număr mare de teste restante, care nu au fost efectuate și nu este posibilă eliberarea rezultatelor în 24 până la 48 de ore;
- cererea de aprovizionare a laboratorului cu reactivi depășește oferta;
- personalul laboratorului este epuizat, iar orele de lucru trebuie reduse;
- numărul de eșantioane primite depășește capacitatea de stocare în condiții de siguranță, prealabilă testării;
- infectarea personalului de laborator sau incapacitatea personalului de a realiza sarcinile (de exemplu, este în carantină);
- echipamentele de laborator nu mai pot fi deservite și întreținute corespunzător.

Unele dintre aceste situații pot fi depășite printr-o evaluare adecvată a riscurilor în faza inițială a apariției unui focar și prin soluții preventive puse în aplicare în prealabil.

În funcție de intensitatea transmiterii, de numărul de cazuri și de capacitatea de testare în laborator, este necesar de a stabili prioritizarea procesului de testare în funcție de obiectivele sistemului de sănătate.

OMS a subliniat acțiuni prioritare critice pentru pregătire și acțiuni de răspuns pentru COVID-19 și a definit patru scenarii de transmitere:

- 1) țări fără cazuri (fără cazuri);
- 2) țări cu unul sau mai multe cazuri, importate sau detectate local (cazuri sporadice);
- 3) țări care se confruntă cu grupuri de cazuri legate de timp, locație geografică sau expunere comună (clustere de cazuri);
- 4) țările care se confruntă cu focare mai mari sau cu o transmisie locală susținută și omniprezentă (transmisia comunitară).

Prezentul articol oferă îndrumări pentru factorii de decizie cu privire la strategiile de testare în laboratoare pentru fiecare

WHO developed testing strategy recommendations. The foundation of this strategy is threefold:

- all countries should increase their level of preparedness, alert, and response to identify, manage, and care for new cases of COVID-19; laboratory testing is an integral part of this strategy;
- countries should prepare to respond to different public health scenarios, recognizing that there is no one-size-fits-all approach to managing cases and outbreaks of COVID-19;
- each country should assess its risk and rapidly implement the necessary measures at the appropriate scale and prepare for a testing and clinical care surge to reduce both COVID-19 transmission and economic, public health, and social impacts.

Good laboratory practices that produce accurate results are key to assure that laboratory testing benefits the public health response. The availability of timely and accurate results can be threatened when testing demands outstrip capacity, such as when:

- there is a backlog for testing and it is no longer possible to turn around results within 24 to 48 hours;
- the demand for laboratory reagents exceeds the capacity for supply;
- laboratory staff are exhausted and working hours need to be reduced;
- the number of incoming samples exceeds the capacity for safe pretesting storage;
- critical staff become infected or are otherwise unable to perform their duties (e.g. being in quarantine);
- laboratory instruments can no longer be serviced or properly maintained.

Some of these constraints can be overcome by a proper risk assessment in the early phase of an outbreak and preventive solutions put in place in advance.

Depending on the intensity of transmission, the number of cases and laboratory testing and surge capacity, it may be necessary to prioritize who gets tested according to health objectives.

WHO has outlined critical priority actions for preparedness, readiness, and response actions for COVID-19 and has defined four transmission scenarios:

- 1) countries with no cases (no cases);
- 2) countries with 1 or more cases, imported or locally detected (sporadic cases);
- 3) countries experiencing clusters of cases related in time, geographic location, or common exposure (clusters of cases);
- 4) countries experiencing larger outbreaks or sustained and pervasive local transmission (community transmission).

This document provides guidance to policy makers and laboratories on testing strategies for each of these four scenarios, including the scenario in which testing can be performed only on a limited number of patients.

As the COVID-19 situation evolves, the outbreak character-

din aceste patru scenarii, inclusiv, scenariul în care testarea poate fi efectuată doar pe un număr limitat de pacienți.

Pe măsură ce situația COVID-19 evoluează, caracteristicile focarului, cu care se confruntă o țară, se vor schimba. Țările ar putea experimenta unul sau mai multe dintre aceste scenarii la nivel sub-național și ar trebui să își adapteze abordarea lor la contextul local și să se pregătească pentru potențiale faze ulterioare.

Deoarece trecerea de la cazurile sporadice la transmiterea comunitară poate fi extrem de rapidă, OMS recomandă tuturor țărilor să se pregătească chiar înainte de a fi detectat primul caz. Pregătirea și promptitudinea trebuie să includă stabilirea capacității de testare COVID-19 în țară. Dacă capacitatea de testare nu este încă accesibilă, este necesar de a evalua pregătirea pentru trimiterea probelor cazurilor suspecte la un laborator de referință OMS pentru testarea COVID-19, în timp ce se stabilește capacitatea de testare locală. Dacă testarea este disponibilă la nivel național, este necesar de a planifica capacitatea de creștere rapidă prin stabilirea capacității de testare descentralizată în laboratoarele subnaționale, sub supravegherea laboratorului național de referință COVID-19. Este necesar de a calcula opțiunile de angajare a serviciilor de laborator privat sau a sectorului academic. În situația când capacitățile de testare sunt limitate, laboratoarele tind să fie situate în capitală sau în apropierea unei capitale, ceea ce face dificil accesul în timp util la procesul de testare pentru persoanele care locuiesc în alte părți ale țării. În astfel de cazuri, este indispensabil de a lua în considerare posibilitatea utilizării laboratoarelor mobile sau, dacă este disponibil, a sistemelor automatizate integrate NAAT care pot fi operate în regiuni îndepărtate și de personal cu o pregătire minimă.

Este necesar de a ne asigura că personalul laboratorului este bine instruit în biosecuritate și posedă abilități tehnice necesare pentru a efectua sarcinile. Este indispensabil de a avea acces la materialele de colectare a probelor biologice, materialele de ambalare, reactivi, consumabile și protocoale de laborator.

Acest document se concentrează exclusiv pe testarea moleculară, deoarece aceasta este metoda actuală recomandată pentru identificarea cazurilor infecțioase. Cerințele tehnice pentru testarea moleculară sunt incluse în: (1) testarea de laborator pentru COVID-19 în cazuri umane suspectate; (2) testele serologice joacă un rol important în cercetare și supraveghere, dar în prezent nu sunt recomandate pentru detectarea cazurilor și nu sunt incluse în acest document. Rolul testelor rapide de unică folosință pentru detectarea antigenului pentru COVID-19 trebuie evaluat, iar actualmente nu sunt recomandate pentru diagnosticul clinic, până la acumularea mai multor dovezi privind performanța testului și utilitatea operațională. OMS va actualiza această ghid pe măsură ce vor fi disponibile mai multe teste de laborator pentru diagnosticul COVID-19.

Reflecții pentru țările cu transmitere comunitară

În prezența transmiterii comunitare pe zone mari ale țării, laboratoarele vor trebui pregătite pentru creșterea semnificativă a numărului de persoane care necesită testate pentru COVID-19. Aceste situații ar trebui anticipate, iar prioritizarea

istice a country faces will change. Countries could experience one or more of these scenarios at the sub-national level and should adjust and tailor their approach to the local context and prepare for potential subsequent phases.

As the transition from sporadic cases to community transmission can be extremely rapid, WHO strongly advises all countries to prepare even before the first case has been detected. Preparedness and readiness should include the establishment of COVID-19 testing capacity in country. If testing capacity is not yet available, assess preparedness for sending specimens of suspected cases to a WHO reference laboratory for COVID-19 testing while establishing local testing capacity. If testing is available at the national level, plan for surge capacity by establishing decentralized testing capacity in sub-national laboratories under the supervision of the COVID-19 national reference laboratory. Options to engage private laboratory services or the academic sector should be considered. When testing facilities are limited, available facilities tend to be located in or near a capital city, making timely access to testing difficult for people living in other parts of the country. Consider the possibility of mobile laboratories or, if available, automated integrated NAAT systems that can be operated in remote regions and by staff with minimal training.

Always ensure that staff are well trained in biosecurity and the required technical skills to perform the work. Ensure access to specimen collection materials, packaging materials, reagents, supplies, and laboratory protocols.

This document focusses solely on molecular testing as this is the current recommended method for the identification of infectious cases. The technical requirements for molecular testing are included in: (1) laboratory testing for COVID-19 in suspected human cases; (2) serological assays will play an important role in research and surveillance but are not currently recommended for case detection and are not included in this document. The role of rapid disposable tests for antigen detection for COVID-19 needs to be evaluated and is not currently recommended for clinical diagnosis pending more evidence on test performance and operational utility. WHO will update this guidance as more information laboratory tests for COVID-19 becomes available.

Considerations for countries dealing with community transmission

Faced with community transmission over large areas of the country, laboratories will need to be prepared for the significant increase in the number of specimens that need to be tested for COVID-19. Testing constraints should be anticipated, and prioritization will be required to assure the highest public health impact of reducing transmission using available resources.

Prioritized testing strategies

As the virus does not respect borders, a country can simultaneously have areas with no cases and areas with community circulation. Thus, different testing strategies might be needed within the same country.

For areas within a country with no circulation, the objec-

va fi necesară pentru a asigura cel mai mare impact pozitiv asupra sănătății publice și a reducerii transmiterii utilizând resursele disponibile.

Strategii de testare prioritare

Deoarece virusul nu respectă hotarele, o țară poate avea simultan zone fără cazuri și zone cu circulație comunitară. Astfel, ar putea fi necesare diferite strategii de testare în aceeași țară.

Pentru zonele fără circulație din interiorul unei țări, obiectivele rămân testarea tuturor cazurilor suspecte în vederea detectării cât mai rapide a primelor cazuri în zone sau medii noi și aplicarea măsurilor imediate pentru a preveni răspândirea în regiunea respectivă.

Este necesar să se acorde prioritate testării în zonele cu transmisie comunitară și în mediile în care capacitatea de testare nu poate satisface necesitățile. Această prioritate ar trebui să se concentreze pe identificarea precoce și pe protecția pacienților vulnerabili și a lucrătorilor din domeniul asistenței medicale. Testarea în unitățile medicale asigură că procesele de prevenire și control al infecțiilor pot fi puse în aplicare în mod corect, astfel încât pacienții vulnerabili care nu au COVID-19 să fie protejați de infecția COVID-19 nosocomială. Testarea în rândul populațiilor vulnerabile și al grupurilor de risc va fi importantă pentru aplicarea la timp a tratamentului și pentru a reduce la minimum evoluția către boli grave. Rezultatele testelor efectuate asupra unor categorii specifice de populație (de exemplu, pacienți care necesită spitalizare pentru boli respiratorii) pot oferi o estimare aproximativă a dimensiunii focarului din zonă și pot fi utilizate pentru monitorizarea tendințelor.

În prezența unor resurse limitate în regiunile cu transmisie comunitară, ar trebui acordată prioritate testării următoarelor categorii:

- persoanele care sunt expuse riscului de a dezvolta boli grave și populației vulnerabile, care vor necesita spitalizare și îngrijire avansată pentru COVID-19;
- lucrătorii din domeniul sănătății (inclusiv serviciile de urgență și personalul non-clinic), indiferent dacă aceștia sunt sau nu în contact cu un caz confirmat (pentru a proteja lucrătorii din domeniul sănătății și a reduce riscul transmiterii nosocomiale);
- primii indivizi simptomatici dintr-un mediu închis (de exemplu școli, centre de plasament, închisori, spitale) pentru a identifica rapid focarele și a asigura măsuri de izolare. Toate celelalte persoane care prezintă simptome apropiate, pot fi considerate cazuri probabile și izolate fără testare suplimentară dacă capacitatea de testare este limitată.

Recomandări actuale pentru testarea în laborator a COVID-19

La momentul redactării, OMS recomandă testarea în laborator pentru COVID-19, după cum urmează [8]:

Identificarea infecțiilor COVID-19

1) *Metodele de amplificare a acizilor nucleici (NAAT)* – metode moleculare cum ar fi RT-PCR) sunt recomandate. Această metodă este aplicată pentru: diagnostic clinic și tratament („testare și tratare”); identificarea, triajul și investigarea gru-

tives remain to test all suspected cases in an effort to detect first cases in new areas or settings as rapidly as possible, and take immediate measures to prevent (further) spread in that region.

Testing in areas with community transmission and in settings where testing capacity cannot meet needs must be prioritized. This prioritization should focus on the early identification and protection of vulnerable patients and health care workers. Focused testing in health care facilities ensures that infection prevention and control measures can be correctly implemented such that vulnerable patients who do not have COVID are protected from nosocomial COVID-19 infection. Testing among vulnerable populations and risk groups will be important for early treatment to minimize progression to severe disease. Results of testing of specific populations (e.g. patients requiring hospitalization for respiratory disease) can give a rough estimate of the size of the outbreak in the area and be used to monitor trends.

In the setting of limited resources in areas with community transmission, prioritization for testing should be given to:

- people who are at risk of developing severe disease and vulnerable populations, who will require hospitalization and advanced care for COVID-19;
- health workers (including emergency services and non-clinical staff) regardless of whether they are a contact of a confirmed case (to protect health workers and reduce the risk of nosocomial transmission);
- the first symptomatic individuals in a closed setting (e.g. schools, long-term living facilities, prisons, hospitals) to quickly identify outbreaks and ensure containment measures. All other individuals with symptoms related to the close settings may be considered probable cases and isolated without additional testing if testing capacity is limited.

Current recommendations for laboratory testing of COVID-19

At time of writing, WHO recommends laboratory testing for COVID-19 as follows [8]:

Identification of COVID-19 infections

1) *Nuclear acid amplification (NAAT) methods* (molecular methods such as RT-PCR) are recommended. This comprises the following applications: clinical diagnosis for patient care (“test and treat”), identification at triage and investigation of clusters (“test and isolate”) confirmation of virus clearance after recovery [15, 16];

Respiratory tract specimens are recommended, other specimens are under investigation:

- upper respiratory specimens (nasopharyngeal and oropharyngeal swab or wash);
- lower respiratory specimens (sputum and/or endotracheal aspirate or broncho-alveolar lavage).

2) *Serology tests* are currently not recommended for case detection. But they will play a role in research and surveillance;

3) *Rapid diagnostic tests for antigen detection* for COVID-19 need to be evaluated and is not currently recommended for

purilor („testare și izolare”); confirmarea lipsei virusului după recuperare [15, 16].

Se recomandă prelevarea probelor biologice din căile respiratorii, alte material biologice sunt în curs de cercetare:

- probe din căile respiratorii superioare (tampoane nazofaringiene și orofaringiene);
- probe din căile respiratorii inferioare (aspirat de spută și/sau endotraheal sau lavaj bronhoalveolar).

2) *Testele serologice* nu sunt recomandate în prezent pentru detectarea cazurilor, dar vor avea impact în cercetare și supravegherea ulterioară.

3) *Testele rapide de diagnostic pentru detectarea antigenului COVID-19* trebuie evaluate, dar în prezent nu sunt recomandate pentru diagnosticarea clinică și nici pentru triaj și investigarea grupurilor, până la obținerea mai multor dovezi privind performanța și utilitatea operațională a acestora.

Metode de amplificare a acizilor nucleici (NAAT) – reacția de polimerizare în lanț, cu detecție în timp real (RT-PCR), metoda uzuală utilizată în detectare virusului respiratorii, de asemenea, este și metoda principală de diagnosticare pentru COVID-19. Cu toate acestea, ratele pozitive actuale ale acestui test pot varia foarte mult, în funcție de tipurile de probe și de fragmentele de gene utilizate [17].

Colectarea probelor

Probele biologice trebuie colectate de personal calificat cu respectarea instrucțiunilor privind biosecuritatea, inclusiv utilizarea echipamentelor individuale de protecție adecvate măsurilor de precauție standard, de contact și aeriene. În special, personalul trebuie să respecte o igienă corespunzătoare a mâinilor, să poarte mască facială de protecție (N95 sau FFP2), protecție pentru ochi și mănuși [8, 18].

Probe respiratorii

Probele recomandate sunt cele din tractul respirator inferior, inclusiv sputa, lavajul bronhoalveolar și aspiratul traheal (dacă este posibil conform criteriilor medicale). Cu toate acestea, atunci când nu este posibilă colectarea unei probe din tractul respirator inferior, probele din tractul respirator superior sunt, de asemenea, utile. În general, se recomandă colectarea unui tampon nazofaringian combinat și a unui tampon orofaringian combinat (tampoanele trebuie plasate și transportate în același tub steril cu în 2-3 ml mediu de transport pentru virusuri (VTM). Probele biologice trebuie păstrate refrigerate (4-8°C) și transmise laboratorului unde vor fi procesate în termen de 24-72 de ore de la colectare. Dacă eșantioanele nu pot fi trimise în această perioadă de timp, se recomandă congelarea la -70°C (sau mai puțin) până la expedierea eșantioanelor (cu asigurarea menținerii la rece). Dacă tampoanele au fost plasate într-un mediu steril salin fără mediul de transport pentru virusuri, procesul de transportare trebuie accelerat. Transportul probelor suspectate către laboratoare de referință sau centre de colaborare din afara țării și pe calea aeriană trebuie să asigure respectarea tuturor standardelor internaționale (IATA) pentru substanțele biologice, categoria B. Virusul COVID-19, precum și virusul SARS-CoV și MERS-CoV au fost detectate și în alte tipuri de probe, cum ar fi masele fecale și sânge. Cu toate acestea, dinamica virală a acestor eșantioane nu a fost caracterizată pe deplin. Probele de țesut pulmonar sau

clinical diagnosis nor for triage and investigation of clusters pending more evidence on test performance and operational utility.

Nuclear acid amplification (NAAT) methods - real time reverse-transcription poly chain reaction (RT-PCR), the usual detection method for common respiratory virus is also the primary diagnostic means for COVID-19. However, current positive rates of this test can vary greatly, depending on types of the specimens and gene fragments used [17].

Sample collection

Samples should be collected by trained personnel and considering all biosafety instructions including the use of personal protective equipment appropriate for standard, contact, and airborne precautions. In particular, personnel should use proper hand hygiene, gown, respirator (N95 or FFP2), eye (goggle) or facial (face shield) protection, and gloves [8, 18].

Respiratory samples

Recommended samples are those from the lower respiratory tract, including sputum, broncho-alveolar lavage and tracheal aspirate (when possible according to medical criteria). However, when collection of a lower respiratory tract sample is not possible, samples from the upper respiratory tract are also useful. In general, the collection of a combined nasopharyngeal swab and oropharyngeal swab is recommended (swabs should be placed and transported in the same tube with viral or universal transport medium). Respiratory samples should be kept refrigerated (4-8°C) and sent to the laboratory where they will be processed within the 24-72 hours of collection. If samples cannot be sent within this period, freezing at -70°C (or less) is recommended until samples are shipped (ensuring the cold chain is maintained). If swabs were placed in sterile saline instead of viral transport medium, shipment should be expedited. Shipment of suspected samples to reference laboratories or collaborating centers outside of the country and by air must ensure compliance with all international standards (IATA) for Biological Substances, Category B.

The COVID-19 virus as well as SARS-CoV and MERS-CoV, has been detected in other sample types, such as stools and blood. However, the viral dynamics in these samples has not been fully characterized. Samples of lung tissue or respiratory tract might also be useful for molecular detection, as long as the appropriate conditions are in place to perform the autopsy, particularly respiratory protection. Acute and convalescent blood samples might be useful as serological tests become available [18, 19].

Implementation and interpretation

Although the recommendation for laboratory confirmation of cases is to detect two different genetic targets, once COVID-19 virus circulation is established and widespread in a given area/country, it is not longer necessary to run the PCR for both genes. Thus, confirmation through the detection of a single genetic target can be implemented, if the curves and other quality assurance parameters are optimal. Either E or RdRP genes can be used for the diagnosis, nevertheless, the E gene PCR has demonstrated slightly higher sensitivity, so we recommend prioritizing the E gene as the selected target [2, 18].

Molecular detection of COVID-19 virus using well-designed

de tract respirator pot fi, de asemenea, utile pentru detectarea moleculară, atât timp cât sunt în vigoare condițiile adecvate pentru efectuarea autopsiei, în special protecția respiratorie. Probele de sânge în faza acută și convalescentă ar putea fi utile pe măsură ce testele serologice vor fi disponibile [18, 19].

Aplicarea și interpretarea

Deși recomandarea pentru confirmarea de laborator a cazurilor este de a detecta două ținte genetice diferite, odată ce circulația virusului COVID-19 este stabilită și răspândită într-o anumită zonă/țară, nu este necesar să se efectueze PCR pentru identificarea mai multor gene. Astfel, se poate implementa confirmarea prin detectarea unui singur obiectiv genetic, dacă curbele și alți parametri de asigurare a calității sunt optimi. În scop diagnostic pot fi utilizate identificarea genei E sau RdRP, însă testul de identificare a genei E a demonstrat o sensibilitate mai mare, astfel încât se recomandă prioritizarea genei E ca țintă selectată [2, 18].

Detectarea moleculară a virusului COVID-19 în baza protocoalelor bine concepute este de obicei foarte specifică; astfel, un rezultat pozitiv confirmă prezența virusului. Este important de precizat că unul sau mai multe rezultate negative la testul de detecție a acidului nucleic viral nu exclud posibilitatea unei infecții cu virusul SARS-CoV-2, iar în contextul clinic sugestiv diagnosticul nu trebuie infirmat pe baza unui test negativ.

Există o serie de factori care ar explica prezența unui rezultat negativ (fals negativ) al unei persoane infectate cu virusul COVID-19, în mod particular:

- calitatea slabă a probelor prelevate, manevrarea, transportul și/sau depozitarea (pentru a controla acest lucru, se poate efectua detectarea calitativă a unei gene *housekeeping* umane);
- extracție slabă/eșuată a probei, prezența inhibitorilor PCR în ARN-ul extras (pentru a controla acest lucru, se poate utiliza un control al extracției sau detectarea unei gene *housekeeping*);
- probele biologice au fost colectate într-un moment în care pacientul a prezentat cantități insuficiente de virus, de exemplu foarte devreme sau foarte târziu în timpul infecției (acest punct este deosebit de relevant, deoarece dinamica prezenței virale în diferite tipuri de eșantioane nu a fost stabilită în totalitate);
- ca și în cazul oricărui test de detecție moleculară, mutațiile virale în regiunile vizate de teste pot afecta sensibilitatea detectării.

Testele serologice

Testele bazate pe detectarea anticorpilor IgM/IgG pot avea relevanță în special post-epidemic pentru evaluarea seroprevalenței infecției în populația generală. În prezent disponibile mai multe teste (atât teste ELISA, cât și teste de diagnostic rapid) pentru detectarea anticorpilor IgM/IgG și sunt comercializate pentru detectarea infecțiilor cu virus COVID-19 [20, 21]. Cu toate acestea, actualmente, aceste teste nu sunt recomandate pentru utilizare. Utilizarea acestor teste poate fi limitată din cauza reactivității încrucișate cu alte coronavirusuri care sunt prezente în mod normal în comunitate și care crează

protocols is usually very specific; thus, a positive result confirms the detection of the virus. On the contrary, a negative result might not always mean the absence of COVID-19 virus infection. Several reasons might explain a negative result in a person infected with COVID-19 virus, mainly:

- poor sample quality, handling, transportation and/or storage (to control for this, the qualitative detection of a human housekeeping gene can be performed);
- poor/failed sample extraction, presence of PCR inhibitors in the extracted RNA (to control for this, an extraction control can be used, or the detection of a housekeeping gene undertaken as mentioned above);
- the sample was collected at a time where the patient was not shedding sufficient amounts of virus, for instance very early or very late during infection (this point is particularly relevant as the dynamics of the viral presence in different sample types has not been fully established);
- as with any molecular detection assay, virus mutations in the regions that are targeted by the assays might affect the sensitivity of the detection.

Serology tests

Assays based on the detection of IgM/IgG antibodies can support outbreak investigation and sero-prevalence studies. Several assays (both ELISA and rapid diagnostic tests) are available for the detection of IgM/IgG antibodies and are marketed for the detection of COVID-19 virus infections [20, 21]. However, to date, these tests are not recommended for use. These tests may be limited due to cross-reactivity with other coronaviruses that are normally present in the community and that make the interpretation of results difficult. Furthermore, the dynamics of antibody response and production during the different stages of infection are not yet fully established at present, which further limits the use of these tests. Some studies have shown that during the first 6-7 days from the onset of symptoms, less than 40% of patients have detectable antibodies [21]. Thus, serological tests should not be used to rule out a case during the first days of illness. Likewise, the detection of antibodies after day 7 only indicates previous contact with the virus but does not confirm the presence and shedding of the virus. The antibodies detected could result from a previous infection and not from the acute infection for which the diagnosis is being required. Many commercial products are being marketed for the detection of antibodies (IgM and/or IgG) induced by COVID-19 virus infection, including rapid diagnostic tests (RDTs). Any such test should be validated and its performance in terms of specificity and sensitivity assessed. Currently and at the request of WHO, evaluation and eventual validation processes are underway for some of these tests [14, 18]. However, until now, none has an independent validation and therefore caution should be exercised in their use. Furthermore, the use of rapid tests is not recommended since (in addition to what was previously expressed), these types of tests might have low sensitivity (see below). For these reasons, antibody detection is not considered (as

dificultăți în interpretarea rezultatelor. În plus, în prezent, dinamica răspunsului anticorpilor și a producției lor în diferite stadii ale infecției nu sunt încă pe deplin stabilite, ceea ce limitează și mai mult utilizarea acestor teste. Unele studii au arătat că, în primele 6-7 zile de la debutul simptomelor, mai puțin de 40% dintre pacienți prezintă anticorpi detectabili [21]. Astfel, testele serologice nu trebuie utilizate pentru a exclude un caz în primele zile de boală. De asemenea, detectarea anticorpilor după ziua a șaptea, indică doar contactul anterior cu virusul, dar nu confirmă prezența și/sau eradicarea virusului. Anticorpii detectați pot rezulta dintr-o infecție anterioară, și nu din infecția acută pentru care este necesară diagnosticarea. În scopul detectării anticorpilor (IgM și/sau IgG) induși de infecția cu virusul COVID-19, sunt comercializate multe produse, inclusiv, testele rapide de diagnostic (RDTs). Orice astfel de test trebuie validat și trebuie evaluată performanța referitor la specificitate și sensibilitate. Actualmente, la cererea OMS, pentru unele dintre aceste teste sunt în curs de desfășurare procese de evaluare și de validare [14, 18]. Cu toate acestea, până în prezent, nici un test nu are o validare independentă și, prin urmare, trebuie să se exercite o prudență în utilizarea lor. În plus, nu se recomandă utilizarea testelor rapide deoarece (pe lângă ceea ce s-a exprimat anterior) aceste tipuri de teste ar putea avea o sensibilitate scăzută. Din aceste motive, detectarea anticorpilor nu este considerată (deocamdată) un test adecvat pentru confirmarea sau diagnosticarea cazurilor COVID-19. Protocoalele serologice interne sunt, de asemenea, în curs de elaborare în mai multe laboratoare [18].

Detectarea antigenului

În primele zile de la debutul simptomelor (aproximativ 1-5 zi), se generează proteine virale care pot fi detectate prin diferite teste (de exemplu, ELISA, imunofluorescență). În general, acest tip de teste prezintă o specificitate acceptabilă (în funcție de test), prin urmare detectarea poate fi utilizată ca criteriu de confirmare (în coroborare cu definiția cazului, istoricul clinic și istoricul epidemiologic) și poate contribui la unele decizii privind sănătatea publică (de exemplu, izolare). Cu toate acestea, dinamica producției și secreției acestor proteine (antigeni) nu a fost stabilită, prin urmare, nu se recomandă ca și criteriu un rezultat negativ (în orice etapă a infecției) pentru a exclude un caz și, prin urmare, trebuie luate în considerare alte criterii [18].

Testele rapide de diagnostic (RDTs)

Până în prezent, nu există teste de diagnosticare rapidă (imunocromatografie prin captură de aur coloidal) care au fost autorizate de autoritățile de reglementare competente și/sau au fost validate oficial. În general, aceste tipuri de teste au o sensibilitate scăzută. Prin urmare, valoarea lor predictivă pozitivă este bună (ele pot fi utilizate pentru a se pronunța în cazuri), însă valoarea lor predictivă negativă este scăzută (nu ar trebui să fie utilizate pentru a exclude cazurile). De asemenea, limitările descrise mai sus pentru testele serologice și detectarea antigenică se aplică și la RDTs [11, 18, 22].

yet) an appropriate test for confirmation or diagnosis of COVID-19 cases. In house serological protocols are also under development in several laboratories [18].

Antigen detection

During the first days after symptom onset (approximately 1 to 5), viral proteins are generated that can be detected by different tests (e.g., ELISA, immunofluorescence). In general, this type of assays has acceptable specificity (depending on the assay), therefore its detection can be used as a confirmation criterion (in conjunction with the case definition, the clinical history, and the epidemiological history) and to make public health decisions (e.g., isolation). However, the dynamics of production and secretion of these proteins (antigens) has not been established, therefore a negative result (at any stage of infection) should not be used as a criterion to rule out a case, and therefore other criteria must be taken into account [18].

Rapid diagnostic tests (RDTs)

So far there are no rapid diagnostic tests (immune chromatography or colloidal gold detection) that have been authorized by competent regulatory authorities and/or have been formally validated. In general, these types of tests have low sensitivity. Therefore, their positive predictive value is good (they can be used to rule in cases), but their negative predictive value is low (they should not be used to rule out cases). Also, the limitations described above for serological tests and antigenic detection apply to RDTs [11, 18, 22].

Routine blood tests as a potential diagnostic tool for COVID-19

The nucleic acid test serves as the gold standard method for the etiological diagnosis of SARS-CoV-2 infection. However, the large demand for rRT-PCR tests due to the worldwide extension of the virus is highlighting the limitations of this type of diagnosis on a large scale such as the long turnaround times (on average over 2-3 h to generate results) and the need of certified laboratories, expensive equipment and trained personnel [8]. In addition, rRT-PCR includes general analytical and preanalytical issues which may jeopardize the diagnostic accuracy of the test [5]. Yet several recent studies have reported as much as 20% false-negative results for this type of test [2, 16]. These limitations make rRT-PCR unsuitable for a fast and large-scale screening aiming to a rapid diagnosis of patients. Such limitations become even more emphasized in those countries with limited resources like developing countries. Thus, the urgent need for alternative tests to quickly identify infected SARS-CoV-2 patients in order to prevent virus transmission and guarantee a prompt treatment for patients.

Recently published literature sources [23, 24], had highlighted the most important abnormalities observed in patients with COVID-19, mostly encompassing lymphopenia, increased values of C reactive protein (CRP), lactate dehy-

Tablelul 1. Semnificația clinică și biologică a parametrilor de laborator la pacienții cu COVID 19.**Table 1.** Potential clinical and biological significance of abnormal laboratory values in patients with COVID-19.

Parametrul de laborator <i>Laboratory parameter</i>	Semnificația clinică și biologică <i>Potential clinical and biological significance</i>
Limfopenie <i>Lymphopenia</i>	Reducerea răspunsului imun față de virus <i>Decreased immunological response to the virus</i>
Leucocitoză <i>Leukocytosis</i>	Infecție/suprainfecție bacteriană <i>Bacterial (super)infection</i>
Neutrofilie <i>Neutrophilia</i>	Infecție/suprainfecție bacteriană <i>Bacterial (super)infection</i>
Creșterea valorii MDW <i>Increased value of MDW</i>	Infecție virală gravă/viremie/sepsis viral <i>Severe viral infection/viremia/viral sepsis</i>
Trombocitopenie <i>Thrombocytopenia</i>	Coagulopatie de consum (diseminată) <i>Consumption (disseminated) coagulopathy</i>
Creșterea valorii PCR <i>Increased value of CRP</i>	Infecție virală gravă/viremie/sepsis viral <i>Severe viral infection/viremia/viral sepsis</i>
Creșterea valorii procalcitoninei <i>Increased value of procalcitonin</i>	Infecție/suprainfecție bacteriană <i>Bacterial (super)infection</i>
Creșterea valorii LDH <i>Increased value of LDH</i>	Leziuni pulmonare și/sau de organe <i>Pulmonary injury and/or widespread organ damage</i>
Creșterea valorii aminotransferazelor <i>Increased value of aminotransferases</i>	Leziuni ale ficatului și/sau de organe <i>Liver injury and/or widespread organ damage</i>
Creșterea valorii bilirubinei <i>Increased value of bilirubin</i>	Leziuni ale ficatului <i>Liver injury</i>
Creșterea valorii creatininei <i>Increased value of creatinine</i>	Leziuni ale rinichilor <i>Kidney injury</i>
Creșterea valorii troponinelor cardiace <i>Increased value of cardiac troponins</i>	Leziuni cardiace <i>Cardiac injury</i>
Scăderea valorii albuminei <i>Decreased value of albumin</i>	Afectarea funcției ficatului <i>Impairment of liver function</i>
Prelungirea timpului protrombinei <i>Prolongation of prothrombin time</i>	Activarea coagulării sau coagulopatie diseminată <i>Activation of blood coagulation and or disseminated coagulopathy</i>
Creșterea valorii D-dimerilor <i>Increased value of D-dimers</i>	Activarea coagulării sau coagulopatie diseminată <i>Activation of blood coagulation and/or disseminated coagulopathy</i>

Notă: PCR – proteina C reactivă; MDW – lărgimea distribuției volumului monocitelor; LDH – lactat dehidrogenaza.

Note: CRP – C reactive protein; MDW – monocyte volume distribution width; LDH – lactate dehydrogenase.

Testele de sânge de rutină drept instrument potențial de diagnosticare pentru COVID-19

Testul de amplificare al acizilor nucleici servește ca metodă standard de aur pentru diagnosticarea etiologică a infecției cu SARS-CoV-2. Cu toate acestea, cererea mare de teste RT-PCR ca urmare a extinderii virusului la nivel mondial, evidențiază limitele acestui tip de diagnostic pe scară largă, cum ar fi timpul lung de procesare (în medie, peste 2-3 ore pentru a genera rezultate) și necesitatea unor laboratoare certificate, echipamente costisitoare și personal instruit [8]. În plus, RT-PCR include aspecte generale analitice și preanalitice care pot pune în pericol precizia de diagnostic a testului [5], iar mai multe studii recente au raportat rezultate fals negative de până la 20% pentru acest tip de test [2, 16]. Aceste limitări fac ca RT-PCR să fie neadecvat pentru examinări rapide și la scară largă, având ca scop diagnosticarea rapidă a pacienților. Astfel de restrângeri devin și mai accentuate în țările cu resurse financiare limitate, precum țările în curs de dezvoltare. În acest caz,

drogenase (LDH), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and D-dimer, along with diminished concentration of serum albumin. Even more importantly, a number of hematological parameters were also found to predict progression toward severe or critical forms of COVID-19, including leukocytosis, neutrophilia and lymphopenia [25]. In addition, an innovative parameter called MDW (monocyte volume distribution width – DxH 900 hematology analyzer, Beckman Coulter, Brea, CA, USA) was found to be significantly increased in all COVID-19 patients, especially those with worst clinical conditions. For prognostication purposes, also increased values of LDH, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin, creatinine, cardiac troponins, D-dimer, prothrombin time (PT), procalcitonin and CRP, together with decreased values of serum albumin, have been found of value [7, 23, 26].

The importance of hemostasis tests has then been emphasized in another study [27], including patients with COVID-19,

imperativ apare necesitatea de a efectua teste alternative pentru identificarea rapidă a pacienților infectați cu SARS-CoV-2, în vederea prevenirii transmiterii virusului și a asigurării unui tratament prompt pentru acești pacienți.

Unele surse, publicate recent [23, 24], au evidențiat cele mai importante modificări de laborator depistate la pacienții cu COVID-19, care includ, în principal, limfopenia, valori crescute ale proteinei C reactive (PCR), ale lactatdehidrogenazei (LDH), vitezei de sedimentare a eritrocitelor (VSH) și D-dimeri, pe fundalul concentrației scăzute a albuminei serice. Dar și mai important este faptul că s-au stabilit o serie de parametri hematologici (leucocitoză, neutropenie și limfopenie) care prezic evoluția către forme grave sau critice de COVID-19 [25]. În plus, s-a constatat că un indice hematologic inovator, numit MDW (lărgimea distribuției volumului monocitelor – DxH 900 analizator hematologic, *Beckman Coulter, Brea, CA, USA*) a fost crescut semnificativ la toți pacienții COVID-19, în special, la pacienții cu cele mai grave forme clinice. În scopul aprecierii prognosticului la pacienții cu COVID-19, s-au constatat valori crescute și pentru LDH, aspartat aminotransferază (AST), alanin aminotransferază (ALT), bilirubină totală, creatinină, troponine cardiace, D-dimeri, protrombină (PT), procalcitonină și PCR, în combinație cu valori reduse ale albuminei serice [7, 23, 26].

Importanța testelor de hemostază a fost menționată într-un alt studiu [27], inclusiv în cazul pacienților cu COVID-19, care demonstrează că PT și D-dimerii sunt indicatori semnificativi ai gravității bolii. Această constatare nu numai că indică la importanța testării sistemului de hemostază în cazul bolilor infecțioase grave și/sau sistemice dar, de asemenea, confirmă că coagulopatia de consum (diseminată) poate fi una dintre cele mai grave complicații la pacienții cu COVID-19.

Fiecare dintre acești parametri de prognostic au semnificație clinică și biologică specifică, care, în ansamblu, pot contribui la reflectarea evoluției clinice nefavorabile (Tabelul 1).

Concluzii

Depistarea ARN-ului SARS-CoV-2 prin reacția de polimerizare în lanț, cu detecție în timp real (rRT-PCR) este utilizată pentru a confirma diagnosticul clinic al COVID-19 de către laboratoarele de diagnostic molecular. Utilizând rRT-PCR ca standard de aur, aproape 70% dintre pacienți ar putea fi clasificați ca COVID-19 pozitivi sau negativi în baza parametrilor lor hematologici. Astfel, un simplu test de sânge ar putea contribui la identificarea testelor rRT-PCR fals-pozitive/negative, dar care ar putea fi utilizat în țările în curs de dezvoltare și în acele țări, care suferă de o deficiență de reactivi rRT-PCR și/sau de laboratoare specializate, ca o alternativă mai puțin costisitoare și disponibilă pentru identificarea potențialilor pacienți COVID-19.

Contribuția autorilor

Autorii au contribuit în mod egal la căutarea literaturii științifice, selectarea bibliografiei, citirea și analiza referințelor biografice, la scrierea manuscrisului și la revizuirea lui colegială. Toți autorii au citit și au aprobat versiunea finală a articolului.

Declarația conflictului de interese

Nimic de declarat.

and showing that PT and D-dimer are significant predictors of disease severity. This finding not only supports the pivotal role of hemostasis testing in severe and/or systemic infectious diseases, but also confirms that consumption (disseminated) coagulopathy may be one of the most severe complications of patients with COVID-19.

Each of these prognostic parameters retain a specific clinical and biological significance, which, altogether, can contribute to reflect the evolution toward more unfavorable clinical pictures (Table 1).

Conclusions

The detection of SARS-CoV-2 RNA by real-time reverse transcription–polymerase chain reaction (rRT-PCR) is used to confirm the clinical diagnosis of COVID-19 by molecular diagnostic laboratories. Using rRT-PCR as the gold standard, almost 70% of the patients could be classified as COVID-19 positive or negative on the basis of their hematological parameters. Thus, a simple blood test might help in identifying false-positive/negative rRT-PCR tests but also might be used in developing countries and in those countries suffering from a shortage of rRT-PCR reagents and/or specialized laboratories as an inexpensive and available alternative to identify potential COVID-19 patients.

Authors' contribution

The authors contributed equally to the search for scientific literature, the selection of bibliography, the reading and analysis of biographical references, the writing of the manuscript and its peer review. All authors read and approved the final version of the article.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

Referințe / references

1. WHO COVID19. Available from <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
2. Chu D., Pan Y., Cheng S., Hui K., Krishnan P., Liu Y., Ng D., Wan C., Yang P. *et al.* Molecular diagnosis of a novel coronavirus (2019-nCoV) causing an outbreak of pneumonia. *Clin. Chem.*, 2020; 66: 549-555.
3. Lippi G., Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2020. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0240>.
4. 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. *Lancet*, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
5. Pfefferle S., Reucher S., Norz D., Lutgehetmann M. Evaluation of a quantitative RT-PCR assay for the detection of the emerging coronavirus SARS-CoV-2 using a high throughput system. *Euro Surveill.*, 2020; 25: 1-5.
6. Corman V., Landt O., Kaiser M., Molenkamp R., Meijer A., Chu D., Bleicker T., Brünink S., Schneider J. *et al.* Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro. Surveill.*, 2020; 25 (3): 2000045. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045.
7. Liu Y., Yang Y., Zhang C. *et al.* Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci. China Life Sci.*, 2020a; 63: 364-74.
8. WHO. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance. *WHO/COVID-19/laboratory/2020.5*. Geneva: WHO; 2020. Available from: <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>.
9. Gao Y., Li T., Han M. *et al.* Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J. Med. Virol.*, 2020; 1-6.
10. Lippi G., Plebani M. A modern and pragmatic definition of laboratory medicine. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2020 Feb 18. Epub ahead of print.
11. ECDC. An overview of the rapid test situation for COVID-19 diagnosis in the EU/EEA. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/overview-rapid-test-situation-covid-19-diagnosis-eueea>.
12. Plebani M., Laposata M., Lippi G. A manifesto for the future of laboratory medicine professionals. *Clin. Chim. Acta.* 2019; 489: 49-52.
13. Konrad R., Eberle U., Dangel A., Treis B., Berger A., Bengs K., Fingerle V. *et al.* Rapid establishment of laboratory diagnostics for the novel coronavirus SARS-CoV-2 in Bavaria, Germany, February 2020. *Euro. Surveill.*, 2020; 25. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.9.2000173>.
14. WHO. Laboratory testing strategy recommendations for COVID-19: Interim guidance [Internet]. *WHO reference number: WHO/2019-nCoV/lab_testing/2020.1*; [cited 2020 Apr 30]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331509/WHO-COVID-19-lab_testing-2020.1-eng.pdf
15. Shirato K., Nao N., Katano H., Takayama I. *et al.* Development of genetic diagnostic methods for novel coronavirus 2019 (nCoV-2019) in Japan. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 2020. <https://doi.org/10.7883/yoken.JJID.2020.061>.
16. Liu R., Han H., Liu F. *et al.* Positive rate of RT-PCR detection of SARS-CoV-2 infection in 4880 cases from one hospital in Wuhan, China, from Jan to Feb 2020. *Clin. Chim. Acta.*, 2020; 505: 172-175.
17. Takayuki I., Shota M., Toshibumi T., Akiko M. *et al.* Highly sensitive detection of SARS-CoV-2 RNA by multiplex rRT-PCR for molecular diagnosis of COVID-19 by clinical laboratories. *Clinica Chimica Acta*, 2020; 507: 139-142.
18. Pan American Health Organization / World Health Organization. Laboratory guidelines for the detection and diagnosis of COVID-19 Virus Infection Washington, DC: PAHO / WHO; 2020. Available from: <https://www.paho.org/en/documents/laboratory-guidelines-detection-and-diagnosis-covid-19-virus-infection>.
19. Yeo C., Kaushal S., Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.*, 2020; 5: 335-7.
20. Li Z., Yi Y., Luo X., Xiong N., Liu Y., Li S. *et al.* Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J. Med. Virol.*, 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32104917>.
21. Okba N., Muller M., Li W., Wang C., Geurtsvan-Kessel C., Corman V. *et al.* SARS-CoV-2 specific antibody responses in COVID-19 patients. *medRxiv.* 2020; 2020.03.18. 20038059.
22. WHO. Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19. *WHO reference number: WHO/2019-nCoV/Sci_Brief/POC_immunodiag-nostics/2020.1*; [cited 2020 Apr 30]. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19>.
23. Lippi G., Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2020; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32119647>.
24. Fan B., Chong V., Chan S., Lim G., Lim K., Tan G. *et al.* Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *American Journal of Hematology*, 2020; 95 (6): E131-E134.
25. Henry B. COVID-19, ECMO, and lymphopenia: a word of caution. *Lancet Respir. Med.*, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7118650/#>.
26. Han H., Yang L., Liu R. *et al.* Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2020 (e-pub ahead of print). doi: 10.1515/cclm- 2020-0188.
27. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.*, 2020; 18 (4): 844-847. doi:10.1111/jth.14768.



ARTICOL DE SINTEZĂ

Manifestările imagistice și diagnosticul infecției SARS-CoV-2: articol de sinteză

Natalia Rotaru^{1†}, Ion Codreanu^{1†}, Andrei Cealan^{1†}, Diana Zagadailov^{1,2†}, Ana Balabchina^{1,3†}, Dumitru Cravcenco^{1,4†}, Carolina Sanduța^{1,5†}, Andrei Scripnic^{1,6†}, Vasile Purcel^{1†}, Lina Cobîleanu^{1†}, Ludmila Tertîșniî^{1†}, Oxana Malîga^{1†}

¹Catedra de radiologie și imagistică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

²Departamentul de imagistică, Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova;

³Centrul Republican de Diagnosticare Medicală, Chișinău, Republica Moldova;

⁴Centrul COVID, Chișinău, Republica Moldova;

⁵Secția de imagistică, Spitalul Clinic Municipal Sfânta Treime, Chișinău, Republica Moldova;

⁶Centrul „Euromed Diagnostic”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 16.05.2020

Data acceptării spre publicare: 30.05.2020

Autor corespondent:

Natalia Rotaru, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Catedra de radiologie și imagistică

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: natalia.rotaru@usmf.md

Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat

La pacienții infectați cu virusul SARS-CoV-2, semiologia manifestărilor imagistice (radiografie, computer tomografie, ecografie) pulmonare este în curs de documentare și sistematizare.

Ipoteza de cercetare

Sistematizarea informațiilor existente referitoare la tabloul imagistic al pacienților infectați cu virusul SARS-CoV-2, completată cu datele proprii, permit stabilirea mai exactă a diagnosticului de COVID-19.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

A fost descrisă semiologia imagistică a pacienților cu diverse forme de gravitate a maladiei COVID-19, cu prezentarea, drept exemplu, a imaginilor din colecțiile proprii ale autorilor.

Rezumat

Introducere. Cu un număr tot mai mare de persoane cu COVID-19, este necesară o abordare mai eficientă pentru triajul acestor pacienți pentru a optimiza diagnosticul și managementul, pentru a conserva resursele disponibile și pentru a

REVIEW ARTICLE

Imaging features and diagnosis of SARS-CoV-2 infection: review article

Natalia Rotaru^{1†}, Ion Codreanu^{1†}, Andrei Cealan^{1†}, Diana Zagadailov^{1,2†}, Ana Balabchina^{1,3†}, Dumitru Cravcenco^{1,4†}, Carolina Sanduța^{1,5†}, Andrei Scripnic^{1,6†}, Vasile Purcel^{1†}, Lina Cobîleanu^{1†}, Ludmila Tertîșniî^{1†}, Oxana Malîga^{1†}

¹Chair of radiology and imagistics, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

²Department of imagistics, Institute of Emergency Medicine, Chisinau, Republic of Moldova;

³Republican Medical Diagnostic Center, Chisinau, Republic of Moldova;

⁴COVID-19 Center, Chisinau, Republic of Moldova;

⁵Imagistics unit, Clinical Municipal Hospital “Sf. Treime”, Chisinau, Republic of Moldova;

⁶“Euromed Diagnostic” Center, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 16.05.2020

Accepted for publication on: 30.05.2020

Corresponding author:

Natalia Rotaru, PhD, univ. prof.

Chair of radiology and imagistics

Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Ștefan cel Mare și Sfânt bd., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: natalia.rotaru@usmf.md

What is not known yet, about the topic

In patients infected with the SARS-CoV-2 virus, the semiology of pulmonary imaging (radiography, computed tomography, ultrasound) is being documented and systematized.

Research hypothesis

The systematization of the existing information regarding the imaging picture of the patients infected with the SARS-CoV-2 virus, completed with their own data, allows the more accurate diagnosis of COVID-19.

Article's added novelty on this scientific topic

The imaging semiology of patients with various forms of severity of COVID-19 disease was described, with the presentation, as an example, of images from the authors' own collections.

Abstract

Introduction. With increasing number of people with COVID-19, a more efficient approach to triage these patients is needed to optimize diagnosis and management, conserve available resources and limit the spread of disease. Medical

limita răspândirea bolii. Imagistica medicală joacă un rol important în managementul majorității bolilor respiratorii, însă valoarea diverselor modalități imagistice în evaluarea pacienților cu COVID-19 necesită noi studii în acest domeniu.

Material și metode. Din bazele de date *PubMed* și *Scopus* (*Elsevier*), articolele publicate în perioada februarie – mai 2020 au fost selectate în funcție de cuvintele cheie: „COVID-19”, „coronavirus pneumonia”, „imaging diagnosis”, „chest radiography”, „computed tomography”. Au fost, de asemenea, studiate articolele relevante citate, precum și cele mai recente orientări și recomandări publicate de *American College of Radiology* (ACR), *European Society of Radiology* (ESR) și *Russian Society of Radiology* (RSR). Au fost selectate și procesate informații privind diagnosticul imagistic al COVID-19 și valoarea diferitelor modalități imagistice în diagnosticul și managementul pacienților cu COVID-19.

Rezultate. După prelucrarea informațiilor, 124 de articole au fost găsite conform criteriilor de căutare. Bibliografia finală conține 32 de surse relevante, care au fost considerate reprezentative pentru materialele publicate pe tema acestui articol de recenzie.

Concluzie. Articolul oferă o imagine de ansamblu detaliată despre rolul modalităților de imagistică medicală în diagnosticul, managementul și urmărirea pacienților cu COVID-19. Sunt oferite, de asemenea, imagini radiografice reprezentative și tomografice computerizate obținute la pacienții din Republica Moldova.

Cuvinte cheie: COVID-19, imagistică medicală, pneumonie coronavirală, diagnostic imagistic, radiografie toracică, tomografie computerizată.

Introducere

SARS-CoV se răspândește rapid cu transmitere de la om la om, în pofida măsurilor de precauție impuse, reprezentând, actualmente, o problemă de sănătate publică globală, asociată cu efecte sociale, psihologice și economice semnificative la nivel mondial. Având în vedere numărul tot mai mare de persoane afectate de COVID-19, este necesară o abordare cât mai eficientă a triajului acestor pacienți pentru optimizarea diagnosticului și tratamentului, conservarea resurselor disponibile și limitarea răspândirii bolii. Imagistica medicală joacă un rol important în managementul pacienților cu afecțiuni respiratorii. Importanța diverselor modalități imagistice în evaluarea pacienților cu COVID-19 necesită, însă, noi studii în domeniu, literatura de specialitate fiind bazată, preponderent, pe cazuri clinice sau studii retrospective limitate [1].

Deoarece caracteristicile etiologice și clinice ale COVID-19 sunt similare cu cele ale SARS și MERS, experiența obținută în evaluarea imagistică a acestor sindroame pulmonare prezintă un interes deosebit pentru determinarea atât a aspectelor imagistice comune, cât și a eventualelor particularități [2].

Material și metode

A fost efectuată identificarea literaturii științifice de specialitate din bazele de date *PubMed* și *Scopus* (*Elsevier*). Criterii-

imaging plays an important role in the management of most respiratory diseases, but the value of various imaging modalities in the evaluation of patients with COVID-19 requires new studies in this field.

Material and methods. From the *PubMed* and *Scopus* (*Elsevier*) databases, articles published during February – May 2020 were selected according to the key words: “COVID-19”, “coronavirus pneumonia”, “imaging diagnosis”, “chest radiography”, “computed tomography”. Relevant cited articles as well as the latest guidelines and recommendations published by the *American College of Radiology* (ACR), *European Society of Radiology* (ESR) and *Russian Society of Radiology* (RSR) were also studied. Information on the imaging diagnosis of COVID-19 and the value of different imaging modalities in the diagnosis and management of patients with COVID-19 was selected and processed.

Results. After processing the information, 124 articles were found according to the search criteria. The final bibliography contains 32 relevant sources, which were considered representative for the materials published on the topic of this review article.

Conclusions. The article provides a detailed overview about the role of medical imaging modalities in the diagnosis, management and follow-up of patients with COVID-19. Representative radiographic and computed tomography images obtained in our patients are also provided.

Key words: COVID-19, medical imaging, coronavirus pneumonia, imaging diagnosis, chest radiography, computed tomography.

Introduction

SARS-CoV-2 is spreading rapidly from human to human, despite the undertaken preventive measures, currently representing a global public health problem, associated with significant social, psychological and economic impacts worldwide. Given the growing number of people affected by COVID-19, a more efficient approach to triage these patients is needed to optimize their evaluation and management, conserve resources and limit the disease spread. Medical imaging plays an important role in the management of respiratory diseases; however, the importance of various imaging modalities in the evaluation of patients with COVID-19 requires new studies in the field, the available literature being based mainly on case reports or limited retrospective studies [1].

Since etiological and clinical characteristics of COVID-19 share many similarities to those of SARS and MERS, the experience obtained in the imaging evaluation of these pulmonary infections is of particular interest for the determination of common imaging features as well as potential peculiarities [2].

Material and methods

The scientific literature from the *PubMed* and *Scopus* (*Elsevier*) databases was analyzed. The selection criteria for this

le de selectare a articolelor au inclus metodele imagistice utilizate în diagnosticul și evaluarea pacienților cu COVID-19 după următoarele cuvinte-cheie: „COVID-19”, „coronavirus pneumonia”, „imaging diagnosis”, „chest radiography”, „computed tomography”. Pentru selectarea avansată a surselor bibliografice, au fost aplicate următoarele filtre: articole cu text integral, articole în limbile engleză, rusă sau română, articole publicate în perioada februarie – mai 2020. După o analiză preliminară a titlurilor, au fost selectate articole originale, editoriale, articole de sinteză narativă, sistematică și meta-analiză, care conțineau informații relevante despre rolul investigațiilor imagistice în diagnosticul, managementul și evaluarea în dinamică a pacienților cu COVID-19. A fost realizată, de asemenea, o căutare în listele de referințe bibliografice ale surselor identificate, în vederea evidențierii unor publicații suplimentare relevante, care nu au fost găsite în timpul căutării inițiale în bazele de date. Adicional, au fost studiate publicațiile Colegiului American de Radiologie (ACR – American College of Radiology), Societății Europene de Radiologie (ESR – European Society of Radiology) și Societății Ruse de Radiologie (POPP – *Российское общество рентгенологов и радиологов*) referitoare la ultimele recomandări pentru utilizarea tehnicilor imagistice în evaluarea și managementul pacienților cu COVID-19. În scopul minimalizării riscului de erori sistematice (bias) în studiu, au fost efectuate căutări minuțioase în bazele de date menționate, pentru identificarea unui număr maxim de publicații relevante din punctul de vedere al scopului acestui articol de sinteză. Au fost evaluate doar studiile ce îndeplinesc criteriile de includere. Au fost utilizate criterii sigure de excludere a articolelor din studiu, de asemenea, au fost analizate atât cercetările care arată un rezultat pozitiv, cât și cercetările care nu pun în evidență beneficiul unor investigații imagistice în anumite situații clinice. La necesitate, pentru precizarea unor noțiuni, au fost consultate surse adiționale de informație. Publicațiile, al căror conținut nu a corespuns scopului lucrării sau care nu au reflectat tema abordată, deși au fost selectate de programul de căutare, precum și articolele care nu au fost accesibile pentru vizualizare liberă și în baza de date HINARI (*Health Internet Work Access to Research Initiative*) sau nu au fost disponibile în biblioteca științifică medicală a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, au fost, ulterior, excluse din listă.

A fost analizată, de asemenea, iconografia imagistică a pacienților suspecți și confirmați cu COVID-19 în perioada martie – mai 2020 în Centrul Republican de Diagnosticare Medicală, Institutul de Medicină Urgentă, Spitalul Clinic Municipal Sf. Treime, Centul COVID, Centrul „Euromed Diagnostic” în număr de 3205 de radiografii ale cutiei toracice și 151 de tomografii computerizate.

Rezultate

După procesarea informației identificate de motorul de căutare din bazele de date menționate, au fost identificate 124 de publicații care abordează tematica RSF. După analiza primară a titlurilor, 68 de publicații au fost calificate posibil relevante pentru sinteza dată. După trecerea în revistă repetată a

literature search included imaging investigations used in the diagnosis and evaluation of patients with COVID-19, using the following keywords: “COVID-19”, “coronavirus pneumonia”, “imaging diagnosis”, “chest radiography”, “computed tomography”. For the advanced selection of bibliographic sources, the following filters were applied: full text articles, articles in English, Romanian or Russian, articles published between February – May 2020. After a preliminary analysis of the titles, original articles, editorials, narrative syntheses, systematic and meta-analysis articles containing relevant information on the role of imaging investigations in the diagnosis, management and follow-up evaluation of patients with COVID-19 were selected. In addition, search was performed on the lists of bibliographic references of the sources identified in order to highlight relevant additional publications, which were not found during the initial databases search. Additionally, have been studied the publications of the *American College of Radiology* (ACR), the *European Society of Radiology* (ESR) and the *Russian Society of Radiology* (RSR) for the latest recommendations related to the use of imaging investigations in the evaluation and management of patients with COVID-19. In order to minimize the risk of systematic errors (bias) in the study, a thorough search in the databases was performed to identify the maximum number of publications relevant for the study purpose. Only studies that met the validity criteria were evaluated. Reliable criteria have been used to exclude the articles from the study. Both studies pointing out positive results and studies indicating no real benefit of imaging investigations in certain clinical situations were analyzed. If necessary to clarify some statements, additional sources of information were consulted. Publications that did not meet the study purpose or did not reflect the addressed topic as well as those that were not accessible as full text for free viewing through the HINARI (*Health Internet Work Access to Research Initiative*) database or in the medical science library of the *Nicolae Testemițanu* State University of Medicine and Pharmacy, were subsequently excluded from the list.

The imaging databases of patients with suspected and confirmed COVID-19 that underwent their investigations between March and May 2020 at the Republican Medical Diagnostic Center, Institute of Emergency Medicine, Clinical Municipal Hospital “Sf. Treime”, COVID Center and “Euromed Diagnostic” LTD were also analyzed. This included 3205 chest radiographs and 151 computed tomography scans.

Results

After processing the information identified by the search engine from the indicated databases, 124 articles related to imaging investigations in COVID-19 were found. After the primary analysis of the titles, 68 articles were qualified possibly relevant for the given synthesis. After the repeated review of the sources, 32 publications were finally selected relevant to the study purpose. Thus, the final bibliography included 32 publications considered representative for the materials published on the topic of this synthesis article.

Tabelul 1. Rolul investigațiilor imagistice în evaluarea pacienților cu COVID-19 [3].**Table 1.** The role of imaging investigations in the evaluation of patients with COVID-19 [3].

Servicii de asistență medicală <i>Health care services</i>	Diagnostic primar cu evaluarea leziunilor pulmonare <i>Primary diagnosis with evaluation of lung lesions</i>	Triajul pacienților la internare <i>Patients triage on admission</i>	Evaluare în dinamică <i>Follow-up</i>
Ambulator <i>Ambulatory</i>	CT, RxT* <i>CT, CXR*</i>	-	CT <i>CT</i>
Staționar <i>Hospital</i>	CT <i>CT</i>	CT <i>CT</i>	CT, RxT, USG** <i>CT, CXR, USG**</i>

* - în lipsa posibilităților de efectuare a tomografiei computerizate (CT) // *in the absence of any possibility of performing computed tomography (CT)*;

** - în lipsa posibilităților de efectuare a tomografiei computerizate (CT), la pacienții netransportabili; radiografia toracică (RxT) s-a efectuat cu aparat portabil // *in the absence of any possibility of performing computed tomography (CT), in non-transportable patients, chest radiography (CXR) was performed with a portable device.*

Tabelul 2. Tabloul modificărilor radioimagistice [5].

Simptomul / metoda radioimagistică de diagnosticare	Tabloul modificărilor radioimagistice
▪ Simptomul de „sticlă mată” / mult mai bine se depistează la CT decât la radiografie.	Un sector de țesut pulmonar parțial aerat, pe fundalul căruia se vizualizează vasele, lumenul bronșiilor și pereții acestora.
▪ Simptomul de consolidare / se depistează la fel de precis la CT și radiografie.	Un sector de țesut pulmonar neaerat, cu vizualizarea lumenului bronșic și al cavităților aeriice (de exemplu: emfizem). Vasele și pereții bronșiilor în zonele de opacitate nu se vizualizează.
▪ Simptomul de modificări reticulare / CT-simptom. La radiografie se manifestă ca modificarea și deformarea țesutului pulmonar difuz.	Desenul pulmonar deformat ca urmare a reacției interstițiale, reprezentat de opacități liniare, care formează o rețea (semnul „pânzei de păianjen”).
▪ Simptomul „plăcilor de pavaj” / CT-simptom.	Modificări reticulare pe fundal de zone de tip „sticlă mată”.
▪ Modificări peribronhovasculare (sinonim: „cuplări” peribronhovasculare) / se depistează identic la radiografie și CT.	Îngroșarea pereților vizibili ai bronșiilor; ceea ce duce la creșterea diametrului acestora. Identic, se modifică diametrul arterelor adiacente, dar pereții lor pot fi vizualizați numai la contrastare.
▪ Repartizare peribronhovasculară / se depistează identic la radiografie și CT.	Răspândirea sectoarelor de țesut pulmonar modificat de-a lungul bronșiilor și vaselor pulmonare.
▪ Repartizare corticală (subpleurală, periferică) / se depistează identic la radiografie și CT.	Răspândirea sectoarelor de țesut pulmonar modificat de-a lungul pleurei viscerale (costale, diafragmale, mediastinale, interlobare).
▪ Repartizare radiculară (centrală) / se depistează identic la radiografie și CT.	Răspândirea sectoarelor de țesut pulmonar modificat în regiunea hilurilor pulmonare.
▪ Simptomul „bronhogramei aeriice” / simptom CT.	Vizualizarea bronșiilor aerate în țesut pulmonar indurat. Indică asupra permeabilității bronșiilor.
▪ Simptomul de „halou” / simptom CT.	Zona de „sticlă mată” în jurul zonei de consolidare sau sectorului de destrucție (necroză). De obicei, are formă inelară.
▪ Simptomul de „halou inversat” / simptom CT.	Zonă de consolidare în jurul sectorului de „sticlă mată”. Poate avea mărime și formă diferite. Este un semn caracteristic pentru pneumonia organizată.
▪ Cavitate în pulmon sau în sectorul de consolidare / se identifică mai exact la CT, mai ales când dimensiunile nu sunt mari.	O cavitate patologică, delimitată în pulmon, cu pereți groși (>2-3 mm), încercuită de țesut pulmonar aerat. Cavitatea conține aer, lichid, mase necrotice. De obicei, se manifestă în infecții bacteriene și formațiuni tumorale.
▪ Chist în pulmon / simptom CT.	Un focar patologic, delimitat în pulmon, cu pereți subțiri (<2 mm), cu conținut aeric sau lichidian.
▪ Focar (e) în pulmoni / mai bine se depistează la CT (noțiunea de „nodul” este sinonimă, dar nu se recomandă a fi utilizată).	O indurație în țesutul pulmonar de dimensiuni până la 10 mm. Pot fi solitare, unice (până la 6 mm) și multiple (diseminare).
▪ Simptomul „ramului înmugurit” / simptom CT.	Structuri patologice în formă de V și Y în pulmon, de mărime de până la 1 cm, care reprezintă bronșii și bronșiole distale dilatate, umplute cu conținut patologic. Este un indiciu important al prezenței infecției bronhogene a căilor respiratorii inferioare.
▪ Tabloul pneumoniei organizate / complex de simptome CT.	Este variabilă. De obicei, se asociază cu sectoare de „sticlă mată” și consolidare, cu simptomul de „halou inversat” și răspândirea tipică peribronhovasculară și/sau subpleurală.

acestor surse, au fost selectate, în cele din urmă, 32 de publicații relevante scopului trasat. În bibliografia finală a lucrării au fost incluse 32 de publicații, care au fost considerate reprezentative pentru materialele publicate la tema acestui articol de sinteză.

Publicațiile referitoare la radiografia toracică indică faptul că tehnica este utilizată în condiții de ambulator și staționar pentru evaluarea pacienților cu COVID-19 în lipsa posibilităților de efectuare a tomografiei computerizate (Tabelul 1) [3, 4].

În scopul prezentării investigațiilor radiologice de diagnosticare este necesară, de asemenea, utilizarea unui limbaj unic de descriere a procesului patologic pulmonar, care este redat în Tabelul 2.

Publications related to chest radiography indicate that the technique is used on an outpatient and inpatient basis for the evaluation of patients with COVID-19 in the absence of computed tomography (Table 1) [3, 4].

For proper reporting of diagnostic radiological investigations, it is also important to use appropriate terminology for describing the pulmonary pathological process, as outlined in

Chest radiography proved to be also useful for monitoring (“day after day”) the rapid progression of lung abnormalities in COVID-19, particularly in critical patients admitted to intensive care units [4]. In patients with unknown location of the pathological process, the procedure is performed in 2 projections – frontal and lateral, preferably right lateral projec-

Table 2. Features of radiological changes [5].

Radiological sign and imaging modality	Associated changes
▪ Ground glass opacity / it is much better characterized on chest CT than on chest radiography.	An area of partially aerated lung tissue appearing on an attenuated background, with preserved visualization of the blood vessels, bronchial lumen and bronchial walls.
▪ Consolidation / it is detected accurately on both chest CT and chest radiography.	An area of non-aerated lung tissue with visualization of the bronchial lumen and of air cavities (for example: emphysema). Blood vessels and bronchial walls in opacified regions are not visible.
▪ Reticular pattern / is a CT sign. On radiography it manifests with diffuse changes and deformation of the lung tissue.	Deformed lung marking due to interstitial reaction, reflected by linear opacities that comprise a network („spider web” sign).
▪ Crazy paving pattern / is a CT sign.	Reticular pattern changes appearing on a “ground glass” background.
▪ Peribronchovascular changes / identified equally well on both chest radiography and chest CT.	Thickening of the bronchial walls leading to an increase in their diameter. The diameter of the adjacent arteries changes in a similar way, but their walls can be visualized only after contrast enhancement.
▪ Peribronchovascular distribution / is detected similarly on radiography and CT.	Extension of affected modified lung tissue along the bronchi and pulmonary vessels.
▪ Cortical (subpleural, peripheral) distribution / is detected similarly on radiography and CT.	Extension of affected modified lung tissue along the visceral (costal, diaphragmatic, mediastinal, interlobar) pleura.
▪ Central (perihilar) distribution / is detected similarly on radiography and CT.	Extension of affected modified lung tissue in the region adjacent to the pulmonary hila.
▪ „Air bronchogram” sign / is a CT sign.	Visualization of air-filled bronchi in indurated lung tissue. Indicates bronchial permeability.
▪ The “halo” sign / is a CT sign.	Ground glass opacity surrounding a region of consolidation or destruction (necrosis). It is usually ring-shaped.
▪ The “reversed halo” sign / is a CT sign.	Central ground-glass opacity surrounded by denser consolidation. It can have different sizes and shapes. It is classically seen in organizing pneumonia.
▪ Cavity in the lung or in an area of consolidation / more precisely is identified on CT, especially when the dimensions are not large.	A delimited pathological cavity in the lung with thick walls (2-3 mm), surrounded by aerated lung tissue. The cavity contains air, fluid, necrotic masses. It usually appears in bacterial infections and tumors.
▪ Lung cyst / is a CT sign	A delimited pathological entity in the lung with thin walls (<2 mm), with air or fluid content.
▪ Focus (foci) in the lung(s) / better seen on CT (the notion of „nodule” is synonymous, but not recommended).	Induration(s) in the lung tissue up to 10 mm in size. Can be single (up to 6 mm), solitary, and multiple (dissemination).
▪ Tree-in-bud sign / is a CT sign.	V-shaped and Y-shaped pathological structures in the lung (multiple areas of centrilobular nodules with a linear branching pattern) up to 1 cm in size, representing dilated distal bronchi and bronchioles, filled with pathological content. It is an important indication of bronchogenic infection of the lower respiratory tract.
▪ Pattern of organizing pneumonia / is a complex of CT signs.	The pattern is variable. It is usually associated with areas of „ground glass” opacifications and consolidation, „reversed halo” sign and typical peribronchovascular and / or subpleural distribution.

Radiografia cutiei toracice și-a demonstrat, de asemenea, utilitatea pentru monitorizarea progresiei rapide a leziunilor pulmonare la pacienții infectați, în special, în unitățile de terapie intensivă [4]. La pacienții cu localizare necunoscută a procesului patologic, este recomandată în 2 proiecții – frontală și laterală (proiecția laterală dreaptă) [3]. În staționar, radiografia este utilizată la pacienții în stare critică în unitățile de terapie intensivă și reanimare, când pacientul nu poate fi transportat. În astfel de cazuri, radiografia este efectuată cu un aparat portabil, cu posibilitatea repetării zilnice sau la necesitate pentru evaluarea în dinamică [3].

Radiografia toracică relevă, de obicei, opacități asimetrice sau difuze asemănătoare celor vizualizate în SARS și MERS, mai frecvent bilaterale, cu localizare bazală sau panlobară periferică [2, 3, 6]. Acestea pot varia de la modificări minime până la opacități alveolare difuze, în funcție de severitatea bolii. Cuantificarea radiologică a afectării pulmonare și evoluția leziunilor în dinamică au o importanță deosebită în determinarea managementului clinic și al suportului respirator necesar. În aceste condiții, au fost propuse diverse scoruri de evaluare, cel mai recent fiind scorul publicat de Borghesi și colab. pentru evaluarea severității leziunilor radiografice în COVID-19, pe care autorii l-au numit *scorul Brixia* [4].

În acest scop, câmpurile pulmonare pe radiografia toracică în proiecția de față sunt divizate în 6 zone (Figura 1):

- zonele A și D: regiunile situate deasupra peretelui inferior al arcului aortic;
- zonele B și E: regiunile situate între peretele inferior al arcului aortic și peretele inferior al venei pulmonare drepte;
- zonele C și F: regiunile situate mai jos de peretele inferior al venei pulmonare drepte.

tion [3]. In the hospital, chest radiography is used in critically ill patients admitted to intensive care and resuscitation units when the patient cannot be transported. In such cases, the investigation is performed with a portable device, with the possibility of daily repetition or interval follow-up evaluation as needed [3].

Chest radiography usually reveals asymmetric or diffuse opacities similar to those seen in SARS and MERS, more frequently bilateral, with basal or peripheral panlobar localization [2, 3, 6]. These can range from minimal changes to diffuse alveolar opacities, depending on the severity of the disease. The radiological quantification of the severity and progression of lung abnormalities is of great importance in determining the appropriate clinical management and respiratory support for infected patients. Under these conditions, various scoring systems have been proposed, one of the most recent being the score for evaluation of the severity of radiographic lesions in COVID-19 published by Borghesi *et al.*, which the authors named *Brixia score* [4].

For this purpose, the lung fields on the chest radiograph in frontal projection are divided into 6 zones (Figure 1):

- zones A and D: regions above the inferior wall of the aortic arch;
- zones B and E: regions below the inferior wall of the aortic arch and above the inferior wall of the right inferior pulmonary vein (i.e., the hilar structures);
- zones C and F: regions below the inferior wall of the right inferior pulmonary vein (i.e., the lung bases).

In cases where the anatomical landmarks are poorly visualized as, for example, in patients with extensive opacities of the lung fields, each lung is divided into 3 equal zones [4].

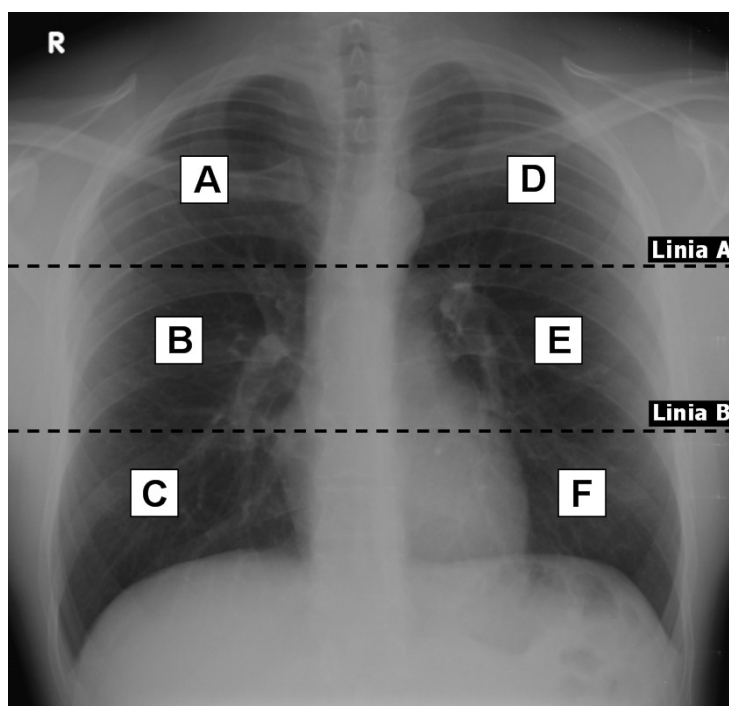


Fig. 1 Divizarea câmpurilor pulmonare în 6 zone pentru evaluarea scorului Brixia.

Fig. 1 Division of lung fields into 6 zones for evaluation of Brixia score.

În cazurile când reperle anatomice sunt slab vizualizate, spre exemplu, la pacienții cu opacități extinse ale câmpurilor pulmonare, fiecare pulmon este divizat în 3 regiuni egale [4].

În etapa următoare, fiecare dintre cele 6 zone este evaluată cu un scor între 0 și 3 puncte:

- scor 0 – fără leziuni vizibile;
- scor 1 – infiltrate interstițiale;
- scor 2 – infiltrate interstițiale și alveolare (cu predominanța celor interstițiale);
- scor 3 – infiltrate interstițiale și alveolare (cu predominanța celor alveolare).

Astfel, scorul total pentru toate cele 6 zone variază între 0 și 18 puncte. Scorurile obținute pentru fiecare zonă, precum și scorul total sunt indicate la sfârșitul raportului imagistic, după descrierea patologiilor vizualizate [4]. Volumul de implicare al segmentelor pulmonare corelează cu severitatea bolii. Conform cercetătorilor italieni, pentru a evalua în dinamică modificările pulmonare, primul scor CXR se compară cu cel de-al doilea scor [4]. Acest sistem de notare este conceput pentru evaluarea gravității și progresiei de implicare pulmonară la pacienții spitalizați exclusiv cu COVID-19.

Deși diagnosticul de COVID-19 este bazat, preponderent, pe simptomatologia clinică și datele de laborator, imagistica medicală joacă un rol important în aprecierea extinderii bolii, gestionarea managementului pacienților, precum și evaluarea în dinamică a sechelelor în perioada de convalescență.

Au fost, de asemenea, propuse alte clasificări pentru evaluarea gradului de afectare pulmonară conform datelor radiografiei toracice. În Tabelul 3, este prezentată una din clasificările frecvent utilizate, cu evaluarea gradului de afectare pulmonară drept ușor, mediu, sever sau critic [3]. Exemple de radiografii ale pacienților cu COVID-16 confirmat, care relevă diverse grade de afectare pulmonară, sunt redată în Figura 2.

In the next step, each of the 6 lung zones is evaluated with a score between 0 and 3 points:

- score 0 – no lung abnormalities;
- score 1 – interstitial infiltrates;
- score 2 – interstitial and alveolar infiltrates (interstitial predominance);
- score 3 – interstitial and alveolar infiltrates (alveolar predominance).

Thus, the overall score for all 6 lung zones varies between 0 and 18 points. The partial scores of each lung zone, as well as the overall score are indicated at the end of the imaging report, after the description of the radiographic findings [4].

The volume of involvement of the lung zones is correlated with the severity of the disease.

According to Italian researchers, for assessment of interval changes of lung abnormalities, each chest X-ray score is compared to the previous score [4].

This scoring system is designed exclusively to assess the severity and progression of pulmonary involvement in patients hospitalized with COVID-19.

Although the diagnosis of COVID-19 is based primarily on clinical picture and laboratory data, medical imaging plays an important role in assessing the extent of the disease, guiding the patient management, and follow-up evaluation of residual lung sequelae during recovery period.

Other classifications for assessing the degree of lung involvement on chest radiography have also been proposed. One of the commonly used classifications that allows evaluation of lung involvement from minimal to critical is presented in Table 3 [3]. Examples of chest radiographs obtained in patients with confirmed COVID-16 that reveal various degrees of lung involvement are shown in Figure 2.

Tabelul 3. Evaluarea gradului de afectare pulmonară în COVID-19, conform datelor radiografiei toracice [3].

Table 3. Evaluation of the degree of lung involvement in COVID-19 according to chest radiography findings [3].

Gradul de afectare pulmonară <i>Degree of lung involvement</i>	Modificări radiografice <i>Radiographic changes</i>
Norma (Rx-0) <i>Normal (Rx-0)</i>	Fără patologii distincte. În prezența simptomatologiei clinice, este recomandată efectuarea tomografiei computerizate. <i>No distinct abnormalities. In the presence of clinical symptoms, computed tomography (CT) is recommended.</i>
Ușor (Rx-1) <i>Minimal / Mild (Rx-1)</i>	Opacități / infiltrate pulmonare nepronunțate de diverse dimensiuni, cu intensitate relativ redusă, preponderent bazale sau multilobare periferice. Afectarea parenchimului pulmonar ≤25%. <i>Hazy (faint) pulmonary opacities / infiltrates of various sizes, with relatively low intensity, mostly basal or peripheral, multilobar. Involvement of lung parenchyma ≤25%.</i>
Mediu (Rx-2) <i>Medium / Moderate (Rx-2)</i>	Opacități / infiltrate pulmonare neomogene, cu dimensiuni și extinderi variabile, preponderent bazale sau multilobare periferice. Afectarea parenchimului pulmonar 25-50%. <i>Non-homogeneous lung opacities / infiltrates of various dimensions and extensions, mostly basal or peripheral multilobar. Involvement of lung parenchyma 25-50%.</i>
Sever (Rx-3) <i>Severe (Rx-3)</i>	Opacități pulmonare confluențe, cu infiltrarea țesutului pulmonar de tip alveolar. Afectarea parenchimului pulmonar 50-75%. <i>Confluent pulmonary opacities with alveolar-type infiltration of lung tissue. Involvement of lung parenchyma 50-75%.</i>
Critic (Rx-4) <i>Critical (Rx-4)</i>	Opacități pulmonare confluențe, cu infiltrarea țesutului pulmonar de tip alveolar. Leziuni pulmonare alveolare difuze (aspect de „plămâni albi”). Revărsat pleural. Afectarea parenchimului pulmonar ≥75%. <i>Confluent pulmonary opacities with alveolar-type infiltration of lung tissue. Diffuse alveolar lung lesions («white lung» appearance). Pleural effusion. Involvement of lung parenchyma ≥75%.</i>

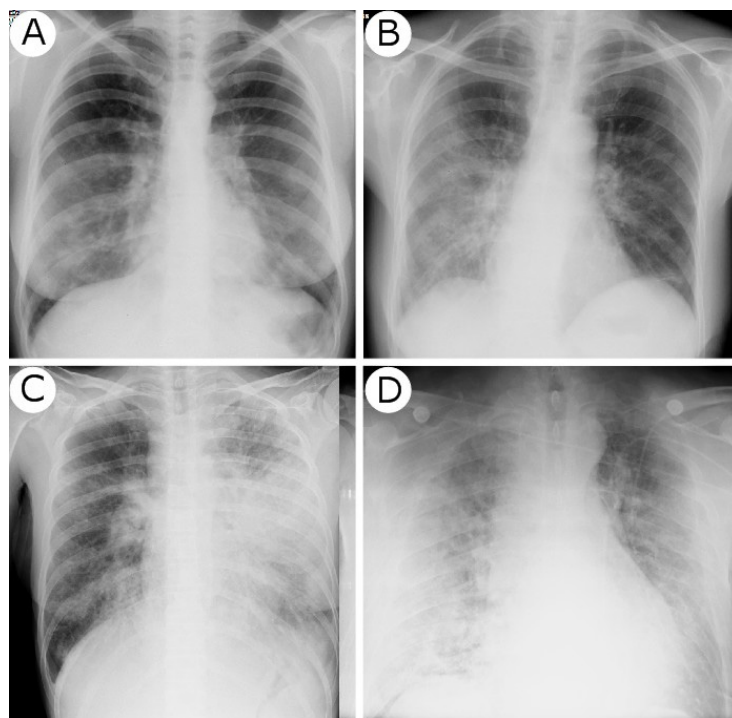


Fig. 2 Radiografiile toracice obținute la pacienți cu COVID-19. Grad ușor (A), mediu (B), sever (C) și critic (D) de afectare a parenchimului pulmonar.

Fig. 2 Chest radiographs obtained in patients with COVID-19. Minimal (A), moderate (B), severe (C) and critical (D) degrees of lung involvement.

Unul dintre primele studii imagistice realizate pe pacienți cu COVID-19 (publicat în revista „Lancet”) raportează afectarea bilaterală a plămânilor, documentată la examenul inițial de tomografie computerizată la 40 din 41 de pacienți, cu afecțiuni preponderente sub formă de consolidări pulmonare (la pacienții internați în secția de terapie intensivă) și sub formă de opacități cu aspect de „sticlă mată”, semnalate la pacienții ce nu au necesitat internare în terapia intensivă [2, 7, 8]. Studiul ulterior a raportat, de asemenea, afecțiuni pulmonare detectate la tomografia computerizată la peste 85% din pacienți, majoritatea prezentând afectare bilaterală [2, 8-11]. Opacități multifocale, cu aspect de „sticlă mată”, au fost detectate la peste 55% din pacienți, iar consolidări pulmonare – la aproape 30% din pacienți [2]. Alte aspecte radiologice raportate au inclus distorsiuni arhitecturale, bronșiectazii de tracțiune, destinderi vasculare intralezionale [12].

Deși aspectele imagistice ale COVID-19 sunt asemănătoare cu cele ale MERS și SARS, afectarea pulmonară bilaterală, depistată cu ajutorul investigației imagistice inițiale, este mai frecventă la pacienții cu COVID-19 [2, 8]. De notat, de asemenea, că efuzii pleurale, pneumotorax, cavității, noduli pulmonari, limfadenopatii sau opacități cu aspect de arbore înmugurit (l. engl. „tree in bud”) nu au fost raportate sau au fost depistate doar cazuri unice, fără relație causală directă cu COVID-19 [6, 8, 12].

Diagnosticul diferențial al COVID-19 cu alte pneumonii și caracteristicile imagistice ale acestora este redat în Tabelul 4.

Unele studii recente raportează o serie mai largă de aplica-

One of the first imaging studies performed in patients with COVID-19 (published in *the Lancet*) described bilateral lung involvement on initial chest CT in 40 of 41 patients, with a consolidative pattern seen in patients in the intensive care unit (ICU) and a predominantly ground-glass pattern in patients who were not in the ICU [2, 7, 8]. Subsequent studies have also reported lung involvement detected on computed tomography in over 85% of patients, the majority having bilateral involvement [2, 8-11]. Multifocal opacities with a “ground glass” appearance were detected in over 55% of patients, and lung consolidation in almost 30% of patients [2]. Other radiological aspects reported included architectural distortions, traction bronchiectasis, vascular enlargement in the lesion [12].

Although the imaging features of COVID-19 closely resemble those of MERS and SARS, involvement of both lungs on initial imaging is more likely to be seen with COVID-19 [2, 8]. Also of note is that pleural effusion, pneumothorax, cavitation, pulmonary nodules, lymphadenopathy and “tree-in-bud” opacities have not been reported or only individual cases have been detected, with no direct causal relationship with COVID-19 [6, 8, 12].

The differential diagnosis of COVID-19 with other pneumonias and their imaging characteristics are provided in Table 4.

A number of recent studies report a wider range of applications of computed tomography in COVID-19, such as using a special CT score to assess the severity of lung lesions and their extension or early screening to diagnose patients with

Tabelul 4. Caracteristicile imagistice și modificările clinice ale cauzelor comune ale pneumoniei similare cu pneumonia COVID-19 [13].

Patologiile	Grupurile cu risc înalt	Simptomele clinice	Modificările CT
COVID-19	Populația mai în vârstă Populația cu comorbidități	Febră, tuse, mialgii sau fatigabilitate, cefalee, dispnee	<ul style="list-style-type: none"> ▪ focare pulmonare de „sticlă mată”, unice sau multiple, cu răspândire subpleurală ▪ semnul de „pavaj difuz” ▪ consolidare difuză cu zone pulmonare de „sticlă mată”
<i>Alte pneumonii virale</i>			
Pneumonia gripală	Populația mai în vârstă Copiii sub 5 ani	Nas înfundat, rinoree, dureri în gât, tuse seacă	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mici conglomerate de focare pulmonare de „sticlă mată” și consolidare cu răspândire subpleurală sau/și peribronșică ▪ zone hiperdense reticulonodulare, localizate bilateral
Pneumonia virusului respirator sincițial (VRS)	Copiii sub 2 ani	Tuse, nas înfundat, febră înaltă	<ul style="list-style-type: none"> ▪ hiperinflație cu răspândire centrală, cu zone hiperdense de „ram în mugure” și îngroșarea pereților bronșici ▪ cu sau fără consolidare în jurul desenului bronho-vascular
Pneumonia rinovirală	Copiii	Nas înfundat, rinoree, dureri în gât	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zone multifocale pulmonare de „sticlă mată” și îngroșarea septurilor interlobare
Pneumonia adenovirală	Copiii sub 2 ani	Febră, tuse, dispnee, somnolență	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zone multifocale pulmonare de „sticlă mată”, localizate bilateral, cu conglomerate de consolidări ▪ bronhopneumonie care seamănă cu pneumonia bacteriană (distribuție lobară sau segmentară)
Pneumonia cu sindrom respirator acut sever (SARS)	Populația tânără și de vârstă medie	Febră cu frisoane, dispnee, diaree, tuse, cefalee	<ul style="list-style-type: none"> ▪ focare pulmonare de „sticlă mată”, dispuse subpleural și consolidare, cu predilecție, în lobul inferior, cu implicarea septurilor interlobare și îngroșarea lor ▪ răspândirea unifocală este mai tipică decât cea multifocală sau bilaterală
Pneumonia sindromului respirator din Orientul Mijlociu (MERS)	Copiii Populația mai în vârstă Populația cu comorbidități	Febră cu frisoane, tuse, dificultăți de respirație	<ul style="list-style-type: none"> ▪ extinse focare pulmonare de „sticlă mată” și, mai rar, îngroșarea septurilor interlobare și pleurezie ▪ hiperinflație bilaterală, bazală și subpleurală
<i>Pneumonii infecțioase non-virale</i>			
Mycoplasma pneumoniae	Copiii	Dureri de cap, febră, mialgii sau fatigabilitate	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zone de hiperinflație extinse, spre exterior de la hilul pulmonar
<i>Pneumonii non-infecțioase</i>			
Pneumonita de hipersensibilitate (PH) sau alveolita extrinsecă alergică (EAA)	Istoric de expunere la antigen inhalat	Febră, tuse seacă, dificultăți de respirație, dureri în piept	<ul style="list-style-type: none"> ▪ focare pulmonare de „sticlă mată” extinse, bilaterale și simetrice ▪ noduli centrilobulari
Proteinoza alveolară pulmonară	Populația tânără și de vârstă medie	Dificultăți de respirație după efort, tuse, expectorații	<ul style="list-style-type: none"> ▪ focare pulmonare de „sticlă mată”, clar demarcate de la țesutul pulmonar normal înconjurător, cu un aspect geografic
Pneumonia interstițială	Populația de vârstă medie și mai în vârstă	Dificultăți de respirație, tuse	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zone pulmonare de „sticlă mată” ▪ semnul de „fagure de miere” cu răspândire predominant periferică

ții ale tomografiei computerizate în COVID-19, precum utilizarea unui scor CT special pentru evaluarea severității leziunilor și extensiei acestora, sau screeningul precoce pentru stabilirea diagnosticului la persoanele cu suspiciune clinică înaltă, având în vedere că unele modificări CT au fost raportate și la pacienții asimptomatici [12, 14, 15].

Rolul CT ca instrument adjuvant sau înlocuitor al metodei de laborator în screeningul sau diagnosticul pneumoniei COVID-19 reprezintă, în prezent, subiectul multor dezbateri [1, 12, 14, 16]. De reținut și faptul că utilizarea excesivă a tomografiei computerizate într-o pandemie precum COVID-19 poate duce la iradierea inutilă și excesivă a populației sau la diagnosticuri eronate [15]. Mai mult decât atât, scanerul CT infectate ar putea deveni ele însele vectori ai infecției [15]. În aceste condiții, definitivarea indicațiilor pentru efectuarea to-

high clinical suspicion, considering that certain CT changes have also been reported in asymptomatic patients [12, 14, 15].

The role of CT as an adjunct or substitute for laboratory methods in the screening or diagnosis of COVID-19 pneumonia is currently the subject of much debate [1, 12, 14, 16]. The overuse of CT in a pandemic such as COVID-19 may also result in unnecessary and excess irradiation of the population and may even result in misdiagnoses [15]. Moreover, busy CT scanners could become vectors of infection [15]. In these conditions, defining the indications for performing computed tomography in patients with COVID-19 requires new studies in the field.

According to the 6th version proposal issued by China, COVID-19 is classified into four stages: mild, moderate, severe, and critical stages based on the severity of it [17]. The mild

Table 4. Imaging characteristics and clinical features of common causes of pneumonia similar to COVID-19 pneumonia [13].

Diseases	High-risk groups	Clinical symptoms	CT imaging findings
COVID-19	Elderly people People with comorbidities	Fever, cough, myalgia or fatigue, headache, dyspnea	<ul style="list-style-type: none"> ▪ single or multiple ground-glass opacities with subpleural distribution ▪ "crazy paving" sign ▪ diffuse consolidation with ground-glass opacities
<i>Other viral pneumonia</i>			
Influenza pneumonia	Elderly people Children under 5 years old	Stuffy nose, runny noses, sore throat, dry cough	<ul style="list-style-type: none"> ▪ small patch ground-glass opacities and consolidation with subpleural and or peribronchial distribution ▪ bilateral reticulonodular areas of opacity
Respiratory syncytial virus (RSV) pneumonia	Children under 2 years old	Cough, stuffy nose, high fever	<ul style="list-style-type: none"> ▪ an airway-centric distribution, with areas of tree-in-bud opacity and bronchial wall thickening ▪ with or without consolidation along the bronchovascular bundles
Rhinovirus pneumonia	Children	Stuffy nose, runny noses, sore throat	<ul style="list-style-type: none"> ▪ multifocal ground-glass opacities and interlobular septal thickening
Adenovirus pneumonia	Children under 2 years old	Fever, cough, dyspnea, drowsiness	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bilateral multifocal ground-glass opacities with patchy consolidations ▪ bronchopneumonia that resembles bacterial pneumonia (lobar or segmental distribution)
Severe acute respiratory syndrome (SARS) pneumonia	Young and middle-aged people	Fever with chills, dyspnea, diarrhea, cough, headache	<ul style="list-style-type: none"> ▪ subpleural ground-glass opacities and consolidation, prominent lower lobe involvement, interlobular septal and intralobular septal thickening ▪ unifocal involvement is more common than multifocal or bilateral involvement
Middle East respiratory syndrome (MERS) pneumonia	Children Elderly people People with comorbidities	Fever with chills, cough, shortness of breath	<ul style="list-style-type: none"> ▪ extensive ground-glass opacities and occasional septal thickening and subpleural effusion ▪ bilateral, basilar and subpleural airspace
<i>Non-viral infectious pneumonia</i>			
Mycoplasmal pneumonia	Children	Headache, fever, myalgia or fatigue	<ul style="list-style-type: none"> ▪ flabellate shadows extended outward from the hilus pulmonis
<i>Non-infectious pneumonia</i>			
Hyper-sensitivity pneumonia	An exposure history of inhaled antigen	Fever, dry cough, shortness of breath, chest pain	<ul style="list-style-type: none"> ▪ extensive, bilateral, and symmetric ground-glass opacities ▪ centrilobular nodules
Pulmonary alveolar proteinosis	Young and middle-aged people	Shortness of breath after activity, cough, expectoration	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ground-glass opacities sharply demarcated from surrounding normal lung tissue, which creates a geographic pattern
Interstitial pneumonia	Middle-aged and elderly people	Shortness of breath after activity, cough	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ground-glass attenuation ▪ broad honeycombing in a predominantly peripheral distribution

mografiei computerizate la pacienții cu COVID-19 necesită noi studii în domeniu.

Conform cercetătorilor chinezi [17], COVID-19 are patru stadii de evoluție: ușoară, moderată, severă și critică, în funcție de gravitatea acesteia. La etapa inițială, nu se atestă pneumonie. Cu toate acestea, prezența și severitatea pneumoniei nu sunt în concordanță cu etapele clinice. Cazurile severe fără pneumonie au fost constatate la 5,2% din pacienți [18].

În plus, simptomele clinice nu corespund cu rezultatele CT, deoarece pacienții asimptomatici pot avea caracteristici tipice de pneumonie virală și RT-PCR pozitivă [19]. Acești pacienți, evident, pot fi surse de contaminare. Unele cazuri cu îmbunătățire clinică și transformare RT-PCR negativă arată încă persistența pneumoniei și chiar apariția de noi leziuni pulmonare [20]. Pentru evaluarea dinamicii și corelarea cu rezultatul clinic în scopul elaborării sistemului de gradare este necesară efectuarea mai multor investigații prin CT.

stage shows absence of pneumonia. However, the presence and severity of pneumonia is not consistent with clinical stages. Clinically severe cases without pneumonia are observed in 5.2% of patients [18].

In addition, clinical symptoms are not parallel to CT findings, as asymptomatic patients may have typical viral pneumonia features and positive RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction) [19]. These patients are obviously sources of contamination. Some cases with clinical improvement and turning negative RT-PCR still show pneumonia persistence, and even occurrence of new lesions [20]. Therefore, more studies on the relationship between CT grading and clinical outcome are needed [17].

The CT grading system helps to assess the disease severity and prognosis [17]. Various CT grading or staging systems have been proposed [21, 22], based on the empirical descriptive system, as in the case of lobar pneumonia, or based on the

Tabelul 5. Evaluarea modificărilor țesutului pulmonar în caz de COVID-19 prin tomografia computerizată a cutiei toracice [3].**Table 5.** Assessment of lung involvement in COVID-19 by chest CT [3].

Gradul modificărilor <i>Degree of lung changes</i>	Modificările tipice pentru pneumonia virală <i>Typical findings in viral pneumonia</i>
CT-0 <i>CT-0</i>	Fără schimbări patologice sau lipsa modificărilor CT caracteristice pentru pneumonie virală, pe fondul tabloului clinic tipic și anamneza epidemiologică relevantă. <i>No pathological changes or lack of CT findings characteristic of viral pneumonia in patients with typical clinical picture and relevant epidemiological history.</i>
Ușor (CT-1) <i>Mild (CT-1)</i>	Focare pulmonare de tip „sticlă mată”. Implicarea țesutului pulmonar ≤25% <i>Areas of ground-glass opacities. Lung tissue involvement ≤25%</i>
Moderat-sever (CT-2) <i>Moderate-severe (CT-2)</i>	Focare pulmonare de tip „sticlă mată”. Implicarea țesutului pulmonar 25-50%. <i>Areas of ground-glass opacities. Lung tissue involvement 25-50%.</i>
Sever (CT-3) <i>Severe (CT-3)</i>	Focare pulmonare de tip „sticlă mată”. Zone de consolidare. Implicarea țesutului pulmonar 50-75%. Creșterea afectării câmpului pulmonar până la 50% în 24-48 de ore, pe fondul tulburărilor respiratorii, dacă investigația se face în dinamică. <i>Areas of ground-glass opacities. Areas of consolidation. Lung tissue involvement 50-75%. Interval increase in lung tissue involvement of 50% in 24-48 hours on repeat CT scans, in the presence of clinical respiratory abnormalities.</i>
Critic (CT-4) <i>Critical (CT-4)</i>	Focare pulmonare difuze de tip „sticlă mată”, cu zone de consolidare, cu reacția interstițiului. Hidrotorax (bilateral, cu predilecție pe stânga). Implicarea țesutului pulmonar ≥75%. <i>Diffuse pulmonary ground-glass opacities, with areas of consolidation and interstitial involvement. Hydrothorax (bilateral, predominantly on the left). Lung tissue involvement ≥75%.</i>

Sistemul de gradare al CT ajută la evaluarea gravității și prognosticului [17]. Au fost propuse mai multe sisteme de gradare sau stadializare CT [21, 22], bazate pe sistemul descriptiv empiric, la fel ca în cazul pneumoniei lobare, sau bazate pe zilele de debut al simptomelor clinice. Sistemul ideal de clasificare și/sau stadializare CT trebuie să se bazeze pe modificări patologice, simptome clinice și manifestări imagistice.

Evaluarea cantitativă a pneumoniei este importantă, deoarece creșterea cu 50% a ratei de îmbolnăvire de pneumonie în 24-48 h este clasificată ca fiind un caz sever, absorbția și disiparea pneumoniei fiind, de asemenea, cuantificate în timpul scanării ulterioare [23]. Bernheim A. și coaut. au analizat cantitativ afectarea pulmonară, folosind evaluarea lobară și notarea cu analiză calitativă [24]; nu a fost, însă, stabilită relația dintre afectarea pulmonară și diferite etape clinice și prognostic.

Ameliorarea în dinamică a datelor imagistice este înregistrată la majoritatea pacienților în stadiul de convalescență. Pe de altă parte, prezența opacităților difuze bilaterale, asemănătoare celor întâlnite în sindromul de detresă respiratorie acută, implicarea în proces a patru sau mai multe zone pulmonare, afectarea bilaterală cu extinderea progresivă a consolidării pulmonare la peste 12 zile de la debutul simptomelor, în pofida tratamentului administrat, indică un prognostic nefavorabil [2, 25-27].

După rezoluția simptomatologiei clinice la pacienții cu SARS, tomografia computerizată relevă, de obicei, un desen reticulat, cu îngroșarea tranzitorie a septurilor interlobulare pe parcursul a câtorva săptămâni sau luni, fenomenul conțurându-se după săptămâna a doua și atingând o accentuare maximă în jurul săptămânii a patra [2, 28]. Circa o treime dintre pacienții cu simptome respiratorii persistente vor avea și semne imagistice de fibroză pulmonară, precum îngroșarea

number of days of clinical symptoms. The ideal CT classification and/or staging system should be based on pathological changes, clinical symptoms and imaging features.

Quantitative assessment of pneumonia is important because a 50% increase of the affected lung area in 24-48 hours is graded as a severe case, subsequent absorption and resolution of pneumonia being also quantified during follow-up scanning [23]. Bernheim A. and co-authors quantitatively analyzed pulmonary involvement, combining lobar evaluation and scoring with qualitative analysis [24]; however, the relationship between lung involvement, various clinical stages and prognosis has not been studied.

Improvement of imaging findings on follow-up scans is noted in most patients during recovery. On the other hand, the presence of diffuse bilateral opacities similar to those seen in acute respiratory distress syndrome, involvement of four or more lung regions, bilateral involvement with progressive expansion of lung consolidation after 12 days from the onset of symptoms despite administered therapy indicate an unfavorable prognosis [2, 25-27].

After resolution of clinical symptoms in patients with SARS, computed tomography usually reveals transient interlobular septal thickening and reticulation over a course of several weeks to months. The reticulation appears after the 2nd week and peaks around the 4th week [2, 28]. About one-third of patients with persistent respiratory symptoms will have imaging findings of fibrosis, including interlobular and intralobular reticulation, traction bronchiectasis, and, rarely, honeycombing [2, 29]. Areas of air trapping, caused by damage to ciliated respiratory epithelium, have been also reported in over 90% of patients who have recovered from pneumonia and are less likely to resolve completely [2, 30]. Imaging signs

Tabelul 6. Dinamica modificărilor pulmonare conform datelor radiografiei toracice și tomografiei computerizate [5].

Dinamica procesului	Date imagistice
Manifestări inițiale în primele zile ale bolii	Aspecte tipice pentru COVID-19: <ul style="list-style-type: none"> ▪ condensări pulmonare multiple în regiunile subpleurale sub formă de opacități cu aspect de „sticlă mată”, asociate sau nu cu consolidări pulmonare și/sau îngroșarea septurilor interlobulare (zone cu aspect de plăci de pavaj); ▪ condensări pulmonare rotunde, cu aspect de „sticlă mată”, localizate peribronhial, asociate sau nu cu consolidări pulmonare și/sau îngroșarea septurilor interlobulare (zone cu aspect de „plăci de pavaj”); ▪ condensări pulmonare cu aspect de „sticlă mată” și consolidări pulmonare, asociate cu zone cu aspect de „halou inversat” sau alte semne ale pneumonitei în organizare; ▪ afectare pulmonară bilaterală cu localizare, preponderent, periferică a leziunilor.
Dinamică pozitivă (stabilizarea procesului)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ transformarea zonelor de „sticlă mată” în consolidări pulmonare (creșterea densității zonelor afectate ale țesutului pulmonar), fără o creștere vizibilă a extinderii procesului patologic; ▪ apariția semnelor imagistice de pneumonită organizată; ▪ reducerea în dimensiuni a zonelor pulmonare afectate.
Dinamică negativă (progresarea procesului)	<p>Progresarea leziunilor existente:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ creșterea în dimensiuni a regiunilor afectate și condensărilor pulmonare cu aspect de „sticlă mată”; ▪ apariția a noi zone cu aspect de „sticlă mată”; ▪ fuziunea zonelor cu aspect de „sticlă mată” până la afectarea pulmonară subtotală; <p>Apariția datelor imagistice pentru alte procese patologice:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ insuficiență ventriculară stângă (edem pulmonar cardiogen hidrostatic, revărsat pleural bilateral); ▪ sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA); ▪ pneumonie bacteriană; ▪ abces pulmonar și embolii septice multiple; ▪ pneumotorax și pneumomediastin; ▪ alte patologii.
Date pentru sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA)	<p>De obicei, sunt prezente:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ condensări ale țesutului pulmonar de tip de consolidare și în „sticlă mată”, cu extensie subtotală bilaterală; ▪ localizare în câmpurile pulmonare medii și superioare; ▪ gradient al condensărilor pulmonare în funcție de poziția pacientului (pe spate, pe burtă); ▪ semnul bronhogramei aeriice; <p>De obicei, nu sunt prezente (în absența unei insuficiențe circulatorii):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ liniile Kerley; ▪ dilatarea cavităților stânga ale inimii și a pediculului vascular; ▪ lichid în cavitățile pleurale.
Rezoluție	<ul style="list-style-type: none"> ▪ reducerea dimensiunilor zonelor de consolidare și în „sticlă mată” (aspect de pneumonită în organizare); ▪ durata modificărilor pulmonare poate depăși semnificativ durata manifestărilor clinice ale infecției; ▪ prezența sechelelor și condensărilor reziduale ale țesutului pulmonar nu afectează durata tratamentului și nu este o indicație pentru continuarea acestuia în absența manifestărilor clinice ale procesului inflamator acut.

septurilor intra și interlobulare care le conferă acestora un aspect reticulat, bronșiectazii de tracțiune și, uneori, chiar aspectul clasic de „fagure de miere” (*honeycombing*) [2, 29]. Zone de „*air trapping*” (acumulare de aer la nivel pulmonar) din cauza afectării epitelului ciliat și ocluziei bronhiolilor au fost înregistrate, de asemenea, la peste 90% dintre pacienții cu pneumonie în stadiu de convalescență, acestea, rareori, având o rezoluție completă [2, 30]. Semne imagistice de fibroză pulmonară după rezoluția simptomatologiei clinice au fost înregistrate, mai frecvent, la pacienții cu MERS (circa 33% din cazuri), în special, la cei cu vârsta înaintată, perioadă prelungită de internare în secția de terapie intensivă sau afecțiuni pulmonare extinse [2, 31].

Exemple reprezentative de imagini obținute prin tomografia computerizată (CT) la pacienți cu diverse grade de afectare a parenchimului pulmonar sunt prezentate în Figurile 3 și 4.

of pulmonary fibrosis after resolution of clinical symptoms were recorded more frequently in patients with MERS (in about 33% cases). These patients were commonly older, had prolonged admission to intensive care units, and had greater lung involvement in the acute phase of the disease [2, 31].

Representative examples of computed tomography (CT) images in patients with varying degrees of lung involvement are shown in Figures 3 and 4.

It is important that the radiologists in the process of imaging interpretation and communication use an appropriate terminology for data description and conclusion presentation (Tables 2, 7, 8), considering imaging and clinical features of common causes of pneumonia similar to COVID-19 pneumonia (Table 4) in the appropriate clinical setting.

Table 6. Dynamics of pulmonary changes according to chest radiography and computed tomography findings [5].

Interval dynamics	Imaging features
Initial appearance during the first days of the disease	<p>Typical aspects for COVID-19:</p> <ul style="list-style-type: none"> multiple foci of increased attenuation of lung parenchyma in the subpleural regions presenting as ground-glass opacities that may or may not be associated with areas of lung consolidation and / or thickening of the interlobular septa (areas of “crazy paving” appearance); round foci of increased lung attenuation with a ground-glass appearance, located peribronchially, associated or not with pulmonary consolidations and / or thickening of the interlobular septa (areas of “crazy paving” appearance); foci of increased lung attenuation with a ground-glass appearance and lung consolidations associated with areas having an „inverted halo” appearance or other signs of organizing pneumonia; bilateral lung involvement with predominantly peripheral location of the lung lesions.
Positive dynamics (process stabilization)	<ul style="list-style-type: none"> conversion of areas with ground-glass appearance into lung consolidations (interval increase in density of the affected lung areas) without a visible increase in the extension of the pathological process; appearance of imaging signs of organizing pneumonia; reduction in size of the affected lung areas.
Negative dynamics (interval progression)	<p>Progression of existing lung lesions:</p> <ul style="list-style-type: none"> increase in size of the affected lung regions and areas of ground-glass opacification; appearance of new areas of ground-glass opacification; coalescence of expanding ground-glass areas up to subtotal lung involvement; <p>Appearance of imaging features for other pathological processes:</p> <ul style="list-style-type: none"> left ventricular failure (hydrostatic cardiogenic pulmonary edema, bilateral pleural effusion); acute respiratory distress syndrome (ARDS); bacterial pneumonia; lung abscess and multiple septic emboli; pneumothorax and pneumomediastinum; other pathologies.
Features of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)	<p>Usually present:</p> <ul style="list-style-type: none"> increased attenuation of lung parenchyma presenting as lung consolidations and ground-glass opacities, with subtotal bilateral extension; distribution in the middle and upper lung fields; gradient of pulmonary condensation depending on the patient’s position (supine, prone); air bronchogram sign. <p>Usually not present (in the absence of circulatory failure):</p> <ul style="list-style-type: none"> Kerley lines; dilatation of the left heart chambers and of the vascular pedicle; fluid in pleural cavities.
Resolution	<ul style="list-style-type: none"> decrease in size of the areas of consolidation and ground-glass opacification (features of organizing pneumonia); the presence of lung abnormalities may significantly exceed the duration of clinical manifestations of the infection; the presence of sequelae and residual attenuation of lung parenchyma does not affect the duration of therapy and is not an indication for its continuation in the absence of clinical symptoms of an acute inflammatory process.

Este important ca medicul radiolog, în procesul examinării investigațiilor radioimagistice, să utilizeze un limbaj unic de interpretare și să formuleze concluzia radiologică (Tabelele 2, 7, 8), utilizând caracteristicile imagistice și modificările clinice ale cauzelor comune ale pneumoniei similare cu pneumonia COVID-19 (Tabelul 4), în contextul datelor clinice.

Contribuția autorilor

Autorii au contribuit în mod egal la căutarea literaturii științifice, selectarea bibliografiei, citirea și analiza referințelor bibliografice, la scrierea manuscrisului și la revizuirea lui colegială. Toți autorii au citit și au aprobat versiunea finală a articolului.

Declarația conflictului de interes

Nimic de declarat.

Authors` contribution

The authors contributed equally to the search for scientific literature, the selection of bibliography, the reading and analysis of biographical references as well the writing of the manuscript. All authors have read and approved the final version of the article.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

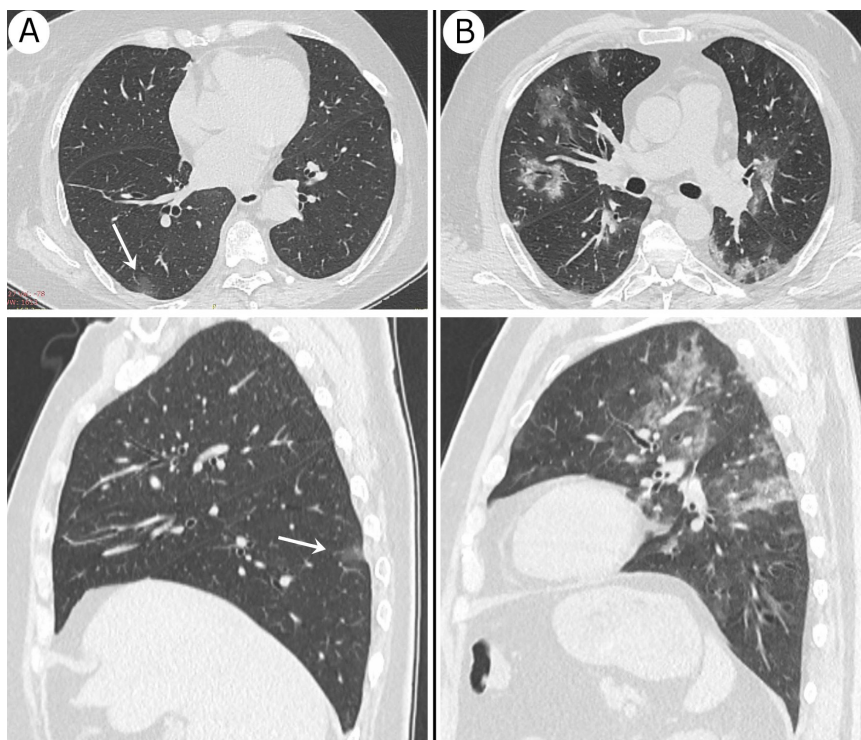


Fig. 3 Imagini CT în secțiune axială și sagitală, obținute la pacienți cu COVID-19 la debutul maladiei. A – formă ușoară (până la 3 focare în „sticlă mată” cu dimensiunile <3 cm). B – formă de gravitate medie, datele demonstrând multiple focare în „sticlă mată”.

Fig. 3 CT images in axial and sagittal views obtained in patients with COVID-19 in the initial stages of the disease. A – minimal / mild degree of lung involvement (up to 3 ground-glass foci <3 cm in dimension). B – moderate degree of lung involvement with multiple ground-glass opacities.

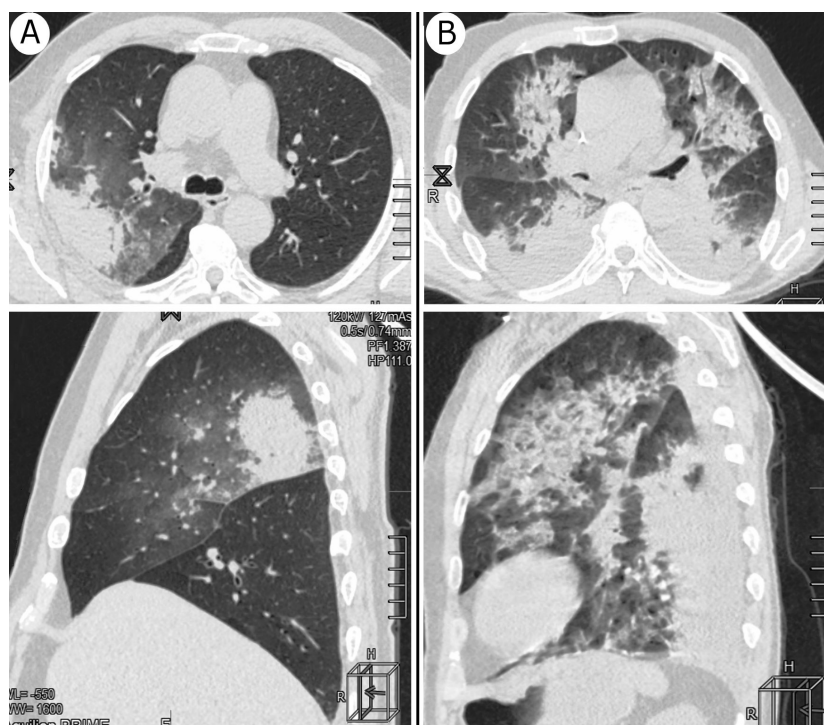


Fig. 4 Imagini CT în secțiune axială și sagitală, obținute la pacienți cu stadii avansate de COVID-19. A – formă de gravitate medie/severă, cu apariția zonelor de consolidare în afara leziunilor „în sticlă mată”. B – formă severă cu leziuni pulmonare extinse.

Fig. 4 CT images in axial and sagittal views obtained in patients with COVID-19 in the advanced stages of the disease. A – moderate / severe degree, with appearance of consolidation areas in addition to ground-glass lesions. B – severe form with extensive lung lesions.

Tabelul 7. Modificări CT la pacienții cu COVID-19 și sugestii de formulare a concluziei [32].

Aspecte radiologice vizualizate la tomografia computerizată	Modalități sugestive de formulare a concluziei
<p><i>Aspecte tipice pentru COVID-19:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ condensări pulmonare multiple în regiunile subpleurale sub formă de opacități cu aspect de „sticlă mată”; ▪ inclusiv, cu consolidări pulmonare și/sau aspect de plăci de pavaj; ▪ condensări pulmonare multiple, rotunde, bilaterale, cu aspect de „sticlă mată”, localizate în profunzimea țesutului pulmonar; ▪ inclusiv, cu consolidări pulmonare și/sau aspect de plăci de pavaj; ▪ condensări pulmonare sub formă de zone cu aspect de „sticlă mată” și consolidări pulmonare asociate cu zone cu aspect de „halou inversat” ce reflectă pneumonita în organizare. <p><i>Aspecte nespecifice:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zone cu aspect de „sticlă mată” și localizare preponderentă în regiunile perihilare; ▪ zone mici, cu aspect de „sticlă mată”, care nu au forma rotundă și nu au localizare (periferică) tipică; ▪ zone cu aspect de „sticlă mată” unilaterale, cu distribuție în limitele unui lob pulmonar, asociate sau nu cu consolidări pulmonare. <p><i>Aspecte atipice pentru COVID-19:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ consolidarea unui lob (segment) pulmonar; ▪ afectare în focar (inclusiv, cu aspect de „arbore înmugurit”); ▪ formațiuni de volum; ▪ cavități în țesutul pulmonar sau în zone de consolidare; ▪ îngroșarea uniformă a septurilor interlobulare, cu lichid în cavitățile pleurale (date sugestive pentru edemul pulmonar); ▪ modificări reticulare subpleurale; ▪ limfadenopatie fără modificări la nivel pulmonar. <p><i>Aspect normal:</i></p>	<p>Probabilitatea înaltă de pneumonie COVID-19. În contextul tabloului clinic, există semne CT tipice ale acestei maladii.</p> <p><i>(este necesar a se lua în considerație faptul că modificări similare pot fi remarcate și în alte pneumonii virale, precum și în boli ale țesutului conjunctiv, efecte toxice ale unor medicamente sau alte patologii).</i></p> <p>Probabilitate medie (incertă) de pneumonie COVID-19. Modificările date pot fi o manifestare a pneumoniei COVID-19, însă sunt nespecifice și pot apărea în alte boli pulmonare (necesită specificare: spre exemplu, insuficiență cardiacă, pneumonie bacteriană etc.).</p> <p><i>(rezultatele trebuie interpretate cu prudență, în special, la pacienții cu boli cronice concomitente precum cancer, boli coronariene, patologie renală etc.).</i></p> <p>Diagnostic alternativ. Modificările identificate nu sunt caracteristice pneumoniei COVID-19, de aceea trebuie luată în considerare posibilitatea altor afecțiuni patologice.</p> <p><i>(este necesară specificarea: spre exemplu, tuberculoză, pneumonie bacteriană, cancer pulmonar etc.).</i></p> <p>Semne de pneumonie sau alte modificări patologice nu au fost depistate.</p>

Table 7. CT findings in patients with COVID-19 and suggestive formulation of the conclusion [32].

Radiological findings visualized on computed tomography	Suggestive phrasing in the conclusion
<p><i>Typical findings for COVID-19:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ foci of increased attenuation of lung parenchyma in subpleural regions presenting as ground-glass opacities; ▪ including lung consolidations and / or “crazy paving” pattern; ▪ multiple round bilateral foci of increased attenuation presenting as ground-glass opacities that are located deep inside the lung parenchyma; ▪ including lung consolidations and / or “crazy paving” pattern; ▪ foci of increased attenuation of lung parenchyma and pulmonary consolidations associated with areas having an „inverted halo” appearance reflecting organizing pneumonia. <p><i>Non-specific findings:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ areas with ground-glass appearance and predominant distribution in the perihilar regions; ▪ small areas with ground-glass appearance that do not have a round shape and do not have a typical (peripheral) distribution; ▪ unilateral areas with ground-glass appearance, confined within one lung lobe, with or without regions of lung consolidation. <p><i>Atypical findings for COVID-19:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ consolidation of a lung lobe (segment); ▪ focal lesions (including with „tree-in-bud” appearance); ▪ space-occupying lesions; ▪ cavities in the lung parenchyma or inside the consolidation areas; ▪ uniform thickening of interlobular septa with fluid in pleural cavities (findings suggestive of pulmonary edema); ▪ subpleural reticulation (reticular interstitial pattern); ▪ lymphadenopathy without associated lung changes. <p><i>Normal findings:</i></p>	<p><i>High probability of COVID-19 pneumonia. In the context of patient’s clinical picture, there are typical CT signs of this disease.</i></p> <p><i>(it is necessary to take into account that similar changes can be noticed in other viral pneumonias, as well as in connective tissue diseases, toxic effects of certain medications or other pathologies).</i></p> <p><i>Medium (uncertain) probability of COVID-19 pneumonia. The findings may represent a manifestation of COVID-19 pneumonia, but are non-specific and may also occur in other lung diseases (requires specification: for example, heart failure, bacterial pneumonia etc.).</i></p> <p><i>(the results should be interpreted with caution, especially in patients with concomitant chronic diseases such as cancer, coronary heart disease, kidney disease etc.).</i></p> <p><i>Alternative diagnosis. The identified changes are not characteristic of COVID-19 pneumonia, therefore the possibility of other pathological conditions should be considered.</i></p> <p><i>(specification is required: for example, tuberculosis, bacterial pneumonia, lung cancer etc.).</i></p> <p><i>No signs of pneumonia or other pathological changes were identified.</i></p>

Tabelul 8. Raport tipizat al descrierii CT a cutiei toracice în cazul COVID-19 [3].

Investigarea imagistică prin CT	Primară/Repetată (în comparație cu CT din _____)
Tabloul clinic	Durata apariției simptomatologiei în zile: _____
Modificări „sticlă mată”/ consolidare Modificări reticulare pe fundal de „sticlă mată”	<ul style="list-style-type: none"> ▪ absente ▪ depistate: <ul style="list-style-type: none"> o localizare: plămânu drept / stâng / bilateral o repartizarea: <ul style="list-style-type: none"> - preponderent, la periferie / central - superior / inferior o contururile: <ul style="list-style-type: none"> - rotunjite - nete / estompate o prezența semnului de halou / halou invers
Gradul afectării Scor:	Lobul superior stâng: ____% afectat Lobul inferior stâng: ____% afectat Lobul superior drept: ____% afectat Lobul mediu drept: ____% afectat Lobul inferior drept: ____% afectat Punctajul total:
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 punct <5% ▪ 2 puncte 5-25% ▪ 3 puncte 25-49% ▪ 4 puncte 50-75% ▪ 5 puncte >75% 	
Scor total: _____	
Este scorul sumar al tuturor scorurilor celor 5 lobi și poate varia de la 0 la 25 puncte.	
Formula de apreciere a gradului de afectare (max. 100%) % afectării = punctajul total × 4	
Modificări de fundal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ modificări fibrotice ▪ mărirea diametrului vascular ▪ prezența revărsatului pleural pe dreapta/stânga ▪ noduli limfatici măriți
Concluzie	<p><i>Variante pentru investigația primară:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ absența modificărilor patologice ▪ semne CT de pneumonie virală ▪ gradul de afectare relevat de CT: ușor, moderat sever, sever, critic ▪ tabloul CT nu corespunde pneumoniei virale. Altă patologie (de indicat) sau rândul diferențiat <p><i>Variante pentru examinarea repetată a pacientului COVID-19 pozitiv:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ stabilizarea procesului ▪ progresare ▪ efect pozitiv la tratament ▪ dinamică paradoxală (dinamică pozitivă la prima investigație repetată, dinamică negativă la a doua investigație repetată) <p>În toate variantele, se indică punctajul total precedent și punctajul actual total</p>

Referințe / references

- Raptis C., Hammer M., Short R., Shah A., Bhalla S. *et al.* Chest CT and coronavirus disease (COVID-19): a critical review of the literature to date. *American Journal of Roentgenology*, 2020; 1-4.
- Hosseiny M., Kooraki S., Gholamrezanezhad A., Reddy S., Myers L. Radiology perspective of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): lessons from Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East Respiratory Syndrome. *AJR Am. J. Roentgenol.*, 2020; 214 (5): 1078-1082.
- Морозов С., Проценко Д., Сметанина С. *et al.* Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов: препринт № ЦДТ 2020 – II. Версия 2 от 17.04.2020. Москва 2020. ISSN 2618-7124.
- Borghesi A., Maroldi R. COVID-19 outbreak in Italy: experimental chest X-ray scoring system for quantifying and monitoring disease progression. *Radiol Med*, 2020;1-5.
- Временные методические рекомендации “Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (28.04.2020) (утв. Минздравом России). Доступно по адресу: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_351659/7539b55d370184134b2a8ed43f3a54c430a4a9dd/ (Accesat la: 14.05.2020).
- Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y. *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 2020; 395 (10223): 507-513.
- Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020; 395 (10223): 497-506.
- Kooraki S., Hosseiny M., Myers L., Gholamrezanezhad A. Coronavirus (COVID-19) outbreak: what the department of radiology should know. *J. Am. Coll. Radiol.*, 2020; 17 (4): 447-451.

Table 8. Standardized report of chest CT examination in COVID-19 [3].

Chest CT evaluation	Primary / Repeated (compared to chest CT from _____)
Clinical picture	Duration of clinical symptoms _____ days
Lung changes presenting as ground-glass opacities / lung consolidations	<ul style="list-style-type: none"> ▪ absent ▪ present: <ul style="list-style-type: none"> o localization: right lung / left lung / bilateral o distribution: <ul style="list-style-type: none"> - predominantly peripheral / central - superior / inferior o contours: <ul style="list-style-type: none"> - rounded - well-defined / blurred o presence of "halo" sign / "reversed halo" sign
Reticular pattern on a ground-glass background	
Degree of lung involvement	Left superior lung lobe: ____% affected
Score:	Left inferior lung lobe: ____% affected
▪ 1 point <5%	Right superior lung lobe: ____% affected
▪ 2 points 5-25%	Right middle lung lobe: ____% affected
▪ 3 points 25-49%	Right inferior lung lobe: ____% affected
▪ 4 points 50-75%	Degree of lung involvement:
▪ 5 points >75%	
Total score _____	
Is the sum of the individual lobar scores for all 5 lobes and can range from 0 to 25.	
Formula for assessing the degree of lung involvement (max. 100%)	
% involvement = total score ×4	
Background changes	<ul style="list-style-type: none"> ▪ fibrotic changes ▪ vascular enlargement in the lung lesion(s) ▪ presence of right / left pleural effusion ▪ enlarged lymph nodes
Conclusion	<p>Variants for primary investigation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ absence of pathological changes ▪ CT signs of viral pneumonia. Degree of lung involvement revealed by CT: mild / moderately severe / severe / critical ▪ the CT findings do not correspond to viral pneumonia. Other pathology needs to be considered (to be indicated) or differentiated diagnosis listed <p>Variants for repeated investigation of COVID-19 positive patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ stabilization of the lung process ▪ interval progression ▪ positive response to treatment ▪ paradoxical dynamics (positive dynamics on the first repeated scan, negative dynamics on the second repeated scan) <p>In all cases are indicated the previous and the current total scores</p>

9. Chung M., Bernheim A., Mei X., Zhang N., Huang M., Zeng X., Cui J., Xu W., Yang Y., Fayad Z. *et al.* CT imaging features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*, 2020; 295 (1): 202-207.
10. Rodriguez-Morales A., Cardona-Ospina J., Gutierrez-Ocampo E., Villamizar-Pena R., Holguin-Rivera Y., Escalera-Antezana J., Alvarado-Arnez L., Bonilla-Aldana D., Franco-Paredes C., Henao-Martinez A. *et al.* Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med. Infect. Dis.*, 2020; 101-623.
11. Li X., Fang X., Bian Y., Lu J. Comparison of chest CT findings between COVID-19 pneumonia and other types of viral pneumonia: a two-center retrospective study. *Eur. Radiol*, 2020.
12. Zhao W., Zhong Z., Xie X., Yu Q., Liu J. Relation between chest CT findings and clinical conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) pneumonia: a multicenter study. *American Journal of Roentgenology*, 2020; 214 (5): 1072-1077.
13. Li B., Li X., Wang Y., Han Y., Wang Y., Wang C., Zhang G., Jin J., Jia H., Fan F. *et al.* Diagnostic value and key features of computed tomography in Coronavirus Disease 2019. *Emerg. Microbes. Infect.*, 2020; 9 (1): 787-793.
14. Kooraki S., Hosseiny M., Gholamrezanezhad A. Radiologic findings of Coronavirus Disease (COVID-19): clinical correlation is recommended. *AJR Am. J. Roentgenol.*, 2020; W1.
15. Erturk S. CT of Coronavirus Disease (COVID-19) pneumonia: a reference standard is needed. *AJR Am. J. Roentgenol.*, 2020; W1.
16. Erturk S. CT is not a screening tool for Coronavirus Disease (COVID-19) pneumonia. *American Journal of Roentgenology*, 2020; W1-W1.
17. Fan L., Liu S. CT and COVID-19: Chinese experience and recommendations concerning detection, staging and follow-up. *Eur. Radiol*, 2020.
18. Guan W., Ni Z., Hu Y., Liang W., Ou C., He J., Liu L., Shan H., Lei C., Hui D. *et al.* Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.*, 2020; 382 (18): 1708-1720.

19. Bai Y., Yao L., Wei T., Tian F., Jin D., Chen L., Wang M. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA*, 2020.
20. Ai T., Yang Z., Hou H., Zhan C., Chen C., Lv W., Tao Q., Sun Z., Xia L. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology*, 2020; 200642.
21. Jin Y., Cai L., Cheng Z., Cheng H., Deng T., Fan Y., Fang C., Huang D., Huang L., Huang Q. *et al.* A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil. Med. Res*, 2020; 7 (1): 4.
22. Chinese Society of Radiology. Radiological diagnosis of new coronavirus infected pneumonitis: Expert recommendation from the Chinese Society of Radiology (First edition). *Chin. J. Radiol.*, 2020; 54 (00): E001-E001. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2020.0001.
23. Diagnosis and treatment protocols of COVID-19 infection (trial version 7). The National Health Commission of the People's Republic of China [EB/OL]. Disponibil la adresa: <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml> (Accesat la: 14.05.2020).
24. Bernheim A., Mei X., Huang M., Yang Y., Fayad Z., Zhang N., Diao K., Lin B., Zhu X., Li K. *et al.* Chest CT findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection. *Radiology*, 2020; 200463.
25. Wong K., Antonio G., Hui D., Lee N., Yuen E., Wu A., Leung C., Rainer T., Cameron P., Chung S. *et al.* Severe acute respiratory syndrome: radiographic appearances and pattern of progression in 138 patients. *Radiology*, 2003; 228 (2): 401-406.
26. Ko S., Lee T., Huang C., Cheng Y., Ng S., Kuo Y., Lin M., Liu J., Yang K., Chen M. *et al.* Severe acute respiratory syndrome: prognostic implications of chest radiographic findings in 52 patients. *Radiology*, 2004; 233 (1): 173-181.
27. Antonio G., Wong K., Tsui E., Chan D., Hui D., Ng A., Shing K., Yuen E., Chan J., Ahuja A. Chest radiograph scores as potential prognostic indicators in severe acute respiratory syndrome (SARS). *AJR Am. J. Roentgenol.*, 2005; 184 (3): 734-741.
28. Ooi G., Khong P., Muller N., Yiu W., Zhou L., Ho J., Lam B., Nicolaou S., Tsang K. Severe acute respiratory syndrome: temporal lung changes at thin-section CT in 30 patients. *Radiology*, 2004; 230 (3): 836-844.
29. Ketai L., Paul N., Wong K. Radiology of severe acute respiratory syndrome (SARS): the emerging pathologic-radiologic correlates of an emerging disease. *J. Thorac. Imaging.*, 2006; 21 (4): 276-283.
30. Chang Y., Yu C., Chang S., Galvin J., Liu H., Hsiao C., Kuo P., Chen K., Franks T., Huang K. *et al.* Pulmonary sequelae in convalescent patients after severe acute respiratory syndrome: evaluation with thin-section CT. *Radiology*, 2005; 236 (3): 1067-1075.
31. Das K., Lee E., Singh R., Enani M., Al Dossari K., Van Gorkom K., Larsson S., Langer R. Follow-up chest radiographic findings in patients with MERS-CoV after recovery. *Indian J. Radiol. Imaging*, 2017; 27 (3): 342-349.
32. Рекомендации по формулировке заключения (КТ исследование): вероятность связи выявленных изменений с COVID-19 пневмонией (рекомендации RSNA/ACR/BSTI/ESR-ESTI). Disponibil la adresa: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_351659/9565307da2e44d6ab32737ed6310f2318a513209/ (Accesat la: 14.05.2020).



ARTICOL DE SINTEZĂ

Directiile strategice in tratamentul infectiei COVID-19

Nicolae Bacinschi^{1*}, Lucia Turcan^{1†}, Ecaterina Stratu^{1†}, Ina Pogonea^{1†}, Lilia Podgurschi^{1†}, Ianoș Corețchi^{1†}

¹Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 17.05.2020

Data acceptării spre publicare: 25.05.2020

Autor corespondent:

Nicolae Bacinschi, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Catedra de farmacologie și farmacologie clinică

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: nicolae.bacinschi@usmf.md

REVIEW ARTICLE

Strategic directions in the treatment of COVID-19 infection

Nicolae Bacinschi^{1*}, Lucia Turcan^{1†}, Ecaterina Stratu^{1†}, Ina Pogonea^{1†}, Lilia Podgurschi^{1†}, Ianos Corețchi^{1†}

¹Chair of pharmacology and clinical pharmacology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript submitted on: 17.05.2020

Accepted for publication on: 25.05.2020

Corresponding author:

Nicolae Bacinschi, PhD, univ. prof.

Chair of pharmacology and clinical pharmacology

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Ștefan cel Mare și Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: nicolae.bacinschi@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Evoluția furtunoasă a pandemiei COVID-19 a determinat necesitatea actualizării permanente a informației în tratamentul infecției. La ora actuală, a devenit oportună sistematizarea datelor disponibile pentru elborarea unor strategii pentru medicina practică.

Ipoteza de cercetare

Analiza literaturii în domeniul preparatelor utilizate în tratamentul infecției COVID-19, cu sistematizarea și argumentarea prin prisma farmacologiei clinice, a dovezilor și particularităților administrării la pacienți.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

A fost sistematizată informația disponibilă, referitoare la fundamentarea principiilor de tratament medicamentos al maladiei COVID-19, până la momentul scrierii articolului.

What is not known yet, about the topic

Due to the stormy evolution of the pandemic, permanent update of information in the treatment of COVID-19 infection is required. At present, it has become opportune to systematize the available data for the development of strategies for practical medicine.

Research hypothesis

Analysis of the literature concerning medications used in the treatment of COVID-19 infection, with systematization and argumentation in terms of clinical pharmacology, evidence and particularities of administration to patients.

Article's added novelty on this scientific topic

The available information regarding the substantiation of the principles of drug treatment of COVID-19 disease was systematized, until the time of writing the article.

Rezumat

Introducere. Pandemia cu coronavirus a determinat abordări multidisciplinare în medicină (sănătate publică, epidemiologie, virologie, imunologie, farmacologie, boli infecțioase, medicină internă, reanimatologie etc.) pentru elaborarea unor măsuri eficiente de combatere a infecției, îndeosebi, a principiilor de tratament și profilaxie.

Material și metode. S-a efectuat o cercetare a literaturii în PubMed, baza de date „Global research on coronavirus disease (COVID-19)”, ghiduri și protocoale clinice naționale și interna-

Abstract

Introduction. The coronavirus pandemic has led to multidisciplinary approaches in medicine (public health, epidemiology, virology, immunology, pharmacology, infectious diseases, internal medicine, reanimatology etc.) for the development of effective measures to combat infection, especially the principles of treatment and prophylaxis.

Material and methods. A PubMed literature review in the “Global research on coronavirus disease COVID-19” database was conducted. In order to identify publications studying the

ționale pentru a identifica publicațiile care examinează medicamentele utilizate în tratamentul infecției COVID-19.

Rezultate. Direcțiile strategice de tratament ale infecției cu coronavirus au fost concepute pentru tratamentul etiologic antiviral nespecific (inhibitorii intrării, inhibitorii fuziunii membranare, replicării și asamblării), tratamentului patogenetic (corecția dereglărilor imune, proceselor inflamatorii și tromboembolice, neutralizarea virusului etc.) și tratamentul simptomatic (tratament suportiv în caz de sindrom de detresă respiratorie acută, sepsis, șoc etc.). Inhibitorii penetrării au fost direcționați spre inhibarea serin-proteazei (camostat, nafamostat), blocarea enzimei de conversie a angiotensinei 2 (clorochina, hidroxiclroochina, antagoniști recombițați). În vederea blocării fuziunii membranare, replicării și asamblării, au fost recomandați alcalinizatorii pH-ului endosomilor (clorochina, hidroxiclroochina), analogii nucleozidici (remdesivir), inhibitorii proteazelor (lopinavir/ritonavir), blocații ARN-polimerazei (favipiravir), interferonii (interferon alfa și beta). Corecția furtunii citochinice a fost explorată prin antagoniștii interleucinei-6 (tocilizumab, siltuximab), interleucinei-1 (anakinra, canakinumab), interleucinei-18 (tadekinig alfa), factorului de necroză tumorală (infiximab, etanercept), inhibitorii semnalizării JACK/STAT (tobaticinib), glucocorticoizi (dexametazona, metilprednisolon). Pentru neutralizarea virusului s-a optat pentru utilizarea imunoglobulinelor și plasmei convalescente.

Concluzii. Preparatele antivirale recomandate nu au manifestat acțiune specifică marcată și nu au fost aprobate pentru tratamentul infecției COVID-19. Utilizarea medicamentelor, incluse în ghidurile și protocoale clinice, s-a bazat pe cercetările experimentale, studiile clinice și problemele de siguranță, îndeosebi folosite în farmacoterapia maladiilor pentru care au fost aprobate. S-a estimat că eficacitatea preparatelor a fost determinată de administrarea lor la momentul potrivit, în baza evoluției și mecanismelor patogenetice ale infecției. Administrarea preparatelor antivirale și imunomodulatoare a fost recomandată de a fi inițiată imediat după debutul simptomelor, iar a medicamentelor antiinflamatoare și imunodepresive – la începutul furtunii citochinice.

Cuvinte cheie: coronavirus, covid-19, preparate antivirale, imunomodulatoare, anticoagulante, imunoglobuline, plasmă convalescentă.

Introducere

Răspândirea rapidă a infecției cu coronavirusul SARS-CoV-2 la nivel global a condus la declanșarea pandemiei, care a afectat circa 5 mln de persoane și decesul a peste 300,000 pacienți (către data scrierii articolului). Datorită vitezei cu care virusul s-a răspândit la nivel mondial, există puține studii privind intervențiile terapeutice potențiale sau elaborarea în timpul apropiat a vreunui vaccin. În aceste condiții, sunt necesare eforturi ale specialiștilor cu cunoștințe și abilități avansate în sănătate publică, epidemiologie, virusologie și imunologie, patofiziologie, farmacologie, boli infecțioase, terapie intensivă și reanimatologie, medicină internă etc., pentru înțelegerea structurii virusului și componentelor responsabile de virulență, mecanismelor patogenetice și evolutive, simpto-

drugs used against the COVID-19 infection, national and international guidelines and protocols were analysed.

Results. Strategic directions for the treatment of coronavirus infection were designed for nonspecific antiviral etiological treatment (entry inhibitors, membrane fusion inhibitors, replication and assembly), pathogenetic treatment (correction of immune disorders, inflammatory and thromboembolic processes, neutralization of the virus etc.) and symptomatic (supportive treatment in case of acute respiratory distress syndrome, sepsis, shock etc.). Entry inhibitors were directed to inhibit serine protease (camostat, nafamostat), block angiotensin 2 conversion enzyme (chloroquine, hydroxychloroquine, recombinant antagonists). In order to block membrane fusion, replication and assembly endosome pH alkalinizers (chloroquine, hydroxychloroquine), nucleoside analogues (remdesivir), protease inhibitors (lopinavir/ritonavir), RNA polymerase blockers (favipiravir) and interferons (alpha and beta interferons) were recommended. Cytokine storm correction was explored by interleukin-6 antagonists (tocilizumab, siltuximab), interleukin-1 (anakinra, canakinumab), interleukin-18 (tadekinig alfa), tumor necrosis factor (infiximab, etanercept), JACK/STAT inhibitors (tobaticinib), glucocorticoids (dexamethasone, methylprednisolone). For the neutralization of the virus, the use of immunoglobulins and convalescent plasma was chosen.

Conclusions. The recommended antiviral drugs did not show a specific marked action and were not approved for the treatment of COVID-19 infection. The use of drugs included in clinical guidelines and protocols was based on experimental research, clinical trials and safety issues, especially used in the pharmacotherapy of diseases for which they have been approved. It was estimated that the efficacy of the drugs was determined by the administration at the right time based on the evolution and pathogenetic mechanisms of the infection. It was recommended that the administration of antiviral and immunomodulatory drugs should be initiated immediately after the onset of the symptoms, while anti-inflammatory and immunosuppressive drugs at the beginning of the cytokine storm.

Key words: coronavirus, covid-19, antiviral drugs, immunomodulators, anticoagulants, immunoglobulins, convalescent plasma.

Introduction

The rapid spread of SARS-CoV-2 coronavirus infection globally led to the onset of the pandemic, which affected about 5 million people and the death of more than 300,000 patients. Due to the speed with which the virus has spread worldwide, there are few studies on potential therapeutic interventions or the near future development of a vaccine. Under these conditions, efforts are needed by specialists with advanced knowledge and skills in public health, epidemiology, virology and immunology, pathophysiology, pharmacology, infectious diseases, intensive care and resuscitation, internal medicine etc., to understand the structure of the virus and components responsible for virulence, pathogenetic and evolutionary mechanisms, symptomatology, laboratory and instrumental

matologiei, parametrilor de laborator și instrumentali, modificărilor patomorfologice. O abordare cât mai rapidă și mai eficientă a acestora va permite de a întreprinde intervenții terapeutice pentru prevenirea și/sau tratamentul infecției cu coronavirusul SARS-CoV-2 (COVID-19). Dezvoltarea și răspândirea rapidă a infecției a determinat, în mare parte, o eficiență limitată a strategiilor terapeutice întreprinse, reflectate prin elaborarea la nivel internațional și național a ghidurilor, recomandărilor și protocoalelor clinice provizorii, care au suferit mai multe actualizări. Acestea au fost bazate, preponderant, pe studii regionale mici, de cohortă, fără respectarea criteriilor de includere și excludere, cu utilizarea medicamentelor cu dovezi obținute în cercetările experimentale și/sau clinice în tratamentul altor infecții virale (SARS-CoV-1, MERS-CoV, Ebola, gripă etc.). Din aceste considerente, rezultatele studiilor au fost contradictorii și reflectă (în mare parte) experiența la moment, extrapolarea datelor din condiții conexe și opinia experților. Actualmente, nu dispunem de un medicament antiviral cu acțiune specifică, aprobat pentru tratamentul infecției cu coronavirusul SARS-CoV-2. Pentru elaborarea unui astfel de preparat, vor fi necesare luni sau ani de zile pentru realizarea cercetărilor experimentale și clinice. În aceste condiții, accentul principal s-a axat pe studiul medicamentelor care au fost aprobate pentru alte maladii, cu un domeniu de siguranță cunoscut și cu strategii de producție elaborate. Medicamentele neaprobate, care au arătat activitate antivirală pe modele de animale pentru sindromul respirator acut sever (SARS-CoV-1) și/sau sindromul respirator din Orientul Mijlociu (MERS-CoV), alte două coronavirusuri care provoacă boală severă sunt, de asemenea, considerate drept opțiuni de tratament. Elucidarea particularităților virusului, capacităților de infectare, mecanismelor patogenetice și patomorfologice dictează evaluarea și actualizarea strategiilor terapeutice pentru tratamentul și prevenirea infecției cu SARS-CoV-2 și efectuarea unor trialuri randomizate mari, inclusiv, procesul global „Solidaritate”, lansat de OMS [1, 7, 10, 11, 13, 14, 18, 22, 27, 29].

Material și metode

S-a efectuat o cercetare a literaturii în *PubMed*, baza de date „*Global research on coronavirus disease (COVID-19)*”, ghiduri și protocoale clinice naționale și internaționale pentru a identifica publicațiile care examinează principiile de farmacoterapie și medicamentele utilizate în tratamentul infecției COVID-19. În strategia de căutare au fost utilizate cuvintele cheie „*COVID-19*”, „*SARS-CoV-2*” și „*Coronavirus nou 2019*”. Căutările sistematice pentru preparate au fost efectuate folosind cuvintele cheie „*medicament*”, „*preparate antivirale*”, „*imunomodulatoare*”, „*tratament*”, „*trial*” și „*ghiduri*”.

Rezultate

Tratamentul etiologic al infecției cu SARS-CoV-2 poate fi realizat prin influențarea la diferite etape de realizare a infectării celulelor gazdă: preîntâmpinarea adeziunii și intrării virusului; împiedicarea fuziunii virusului cu celula și formarea endosomilor; inhibarea translării, replicării și asamblării virusului.

parameters, pathomorphological changes. A urgent and more efficient approach will allow them to undertake therapeutic interventions for the prevention and/or treatment of SARS-CoV-2 coronavirus infection (COVID-19). The rapid development and spread of the infection has largely led to limited efficacy of the therapeutic strategies undertaken, reflected in the international and national development of interim clinical guidelines, recommendations and protocols, which have undergone several updates. These were mainly based on small, regional cohort studies, without meeting the criteria for inclusion and exclusion with the use of evidence-based medicines obtained in experimental and/or clinical research in the treatment of other viral infections (SARS-CoV-1, MERS-CoV, Ebola, flu etc.). For these reasons the results of the studies were contradictory and reflect (largely) the current experience, the extrapolation of data from related conditions and the opinion of experts. We currently do not have a specific antiviral drug approved for the treatment of SARS-CoV-2 coronavirus infection. For these reasons the results of the studies were contradictory and reflect (largely) the current experience, the extrapolation of data from related conditions and the opinion of experts. We currently do not have a specific antiviral drug approved for the treatment of SARS-CoV-2 coronavirus infection. For the development of such a preparation will take months or years to conduct experimental and clinical research. Under these conditions, the main focus was on the study of drugs that have been approved for other diseases with a known safety profile and with elaborated manufacturing strategies. Unapproved drugs that have shown antiviral activity in animal models for severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-1) and/or Middle East respiratory syndrome (MERS-CoV), two other coronaviruses that cause severe disease, are also considered currently as treatment options. Elucidating the particularities of the virus, infectious capacities, pathogenetic and pathomorphological mechanisms dictates the evaluation and updating of therapeutic strategies for the treatment and prevention of SARS-CoV-2 infection and large randomized trials, including the global process SOLIDARITY, launched by WHO [1, 7, 10, 11, 13, 14, 18, 22, 27, 29].

Material and methods

A literature search was performed in *PubMed*, the *Global Research on Coronavirus Disease (COVID-19)* database, national and international clinical guidelines and protocols to identify publications examining the principles of pharmacotherapy and drugs used in the treatment of COVID-19 infection. The keywords “*COVID-19*”, “*SARS-CoV-2*” and “*New Coronavirus 2019*” were used in the search strategy. Systematic searches for preparations were performed using the keywords “*medicine*”, “*antiviral preparations*”, “*immunomodulators*”, “*treatment*”, “*trial*” and “*guidelines*”.

Results

The etiological treatment of SARS-CoV-2 infection can be achieved by influencing at different stages of infection of the host cells: prevention of adhesion and entry of the virus; preventing the fusion of the virus with the cell and the formation

Preparatele antivirale

Una din strategiile importante ale tratamentului antiviral constă în preîntâmpinarea atașării proteinei S la receptorul enzimei de conversie a angiotensinei 2 (ECA-2), facilitată de serin-proteaza TMPRSS2 a celulei gazdă. În acest context, s-au studiat inhibitorii serin proteazei TMPRSS2 (camostat, nafamostat) și ECA-2 (clorochina, hidroxiclорochina, asocierea cefarantina / selamectina / meflochina, nicotinamida) [16, 22].

Camostatul, utilizat în Japonia în tratamentul pancreatitei, a demonstrat capacitatea de a inhiba infecția cu SARS-CoV-2 în celulele pulmonare umane. Eficacitatea preparatului referitor la suprimarea răspândirii virale este evaluată într-un studiu clinic. Nafamostatul, aprobat de FDA pentru alte indicații, a inhibat intrarea MERS-CoV dependentă de TMPRSS2, precum și a SARS-CoV-2 în celulele pulmonare umane cu eficacitate semnificativ mai mare decât camostat. Namostatul a demonstrat o siguranță dovedită și este recomandat pentru studii clinice [13, 22].

S-a constatat că namostatul inhibă enzimele proteolitice (trombina, plasmina, tripsina) și manifestă acțiune antifibrinolică fără efecte secundare hemoragice, chiar și la doze mari. Aceste priorități s-au considerat avantaje față de heparină și prioritară la pacienții cu COVID, care prezintă coagulopatie intravasculară diseminată și hiperfibrinoliză. Recent s-a depistat și supresia SARS-CoV-2, ce denotă că preparatul poate fi eficient atât din perspective antivirale, cât și anticoagulante și fibrinolitice [2].

Acțiunea antivirală a clorochinei și hidroxiclорochinei s-a determinat a fi realizată prin: inhibarea sintezei acizilor sialici, componenți membranari esențiali pentru recunoașterea ligandului, glicozilării și fosforilării ECA-2; alcalinizarea pH-ului în endosomi și abrogarea fuziunii; inhibarea sintezei ARN-viral; modificarea post-translațională a proteinelor virale; afectarea maturării adecvate a proteinei virale și recunoașterea antigenului viral de către celulele dendritice; împiedicarea asamblării virionului; afectarea eliberării virusului. Concomitent, s-au estimat și proprietățile imunomodulatoare ale preparatelor, relevate prin modularea imunității celulare, reducerea proteolizei, chimiotaxiei, fagocitozei, reciclării receptorilor și interferarea cu procesarea epitopilor pe celulele prezentatoare de antigen, reglarea producerii și eliberării citokinelor pro-inflamatorii (IL-1 β , IL-6, TNF α) [3, 5, 6, 8, 10, 12, 22].

Clorochina și, îndeosebi, hidroxiclорochina au fost incluse, inițial, în protocoalele clinice și investigate în studii clinice. Preparatele au fost utilizate în studii mici randomizate, unele cazuri de serie și studii clinice cu date contradictorii. Datele clinice disponibile au fost preluate, în mare parte, de la pacienți cu boală ușoară și, în unele cazuri, cu formă moderată, iar cele de la pacienții cu COVID-19 severă și critică sunt foarte limitate. Recomandările recente ale OMS au stipulat că medicamentele sunt disponibile pentru adulți și adolescenți spitalizați, cu greutatea ≥ 50 kg, care nu sunt incluși într-un studiu clinic. Rapoartele au documentat aritmii grave la pacienții cu COVID-19 tratați cu clorochină sau hidroxiclорochină, îndeosebi la asocierea cu azitromicină și alte medicamente care prelungesc interval QTc. Din aceste considerente, FDA pledează pentru utilizarea clorochinei sau hidroxiclорochinei pentru

of endosomes; inhibiting virus translation, replication and assembly.

Antiviral drugs

One of the important strategies of antiviral treatment is to prevent the attachment of protein S to the angiotensin 2 conversion enzyme receptor (ECA-2), facilitated by the serine protease TMPRSS2 of the host cell. In this context, the serine protease inhibitors TMPRSS2 (camostat, nafamostat) and ECA-2 (chloroquine, hydroxychloroquine, cefarantine / selamectin / mefloquine, nicotinamide) were studied [16, 22].

Camostat, used in Japan to treat pancreatitis, has been shown to inhibit SARS-CoV-2 infection in human lung cells. The efficacy of the drug in suppressing viral spread is evaluated in a clinical study. Nafamostat, approved by the FDA for other indications, inhibited the entry of TMPRSS2-dependent MERS-CoV as well as SARS-CoV-2 into human lung cells with significantly greater efficacy than camostat. Nafamostat has demonstrated proven safety and is recommended for clinical trials [13, 22].

Nafamostat has been found to inhibit proteolytic enzymes (thrombin, plasmin, and trypsin) and show antifibrinolytic action without hemorrhagic side effects, even at high doses. These priorities were considered advantages over heparin and a priority in patients with COVID, who have disseminated intravascular coagulopathy and hyperfibrinolysis. Recently, the suppression of SARS-CoV-2 has been detected, which indicates that the preparation can be effective from both antiviral and anticoagulant and fibrinolytic perspectives [2].

The antiviral action of chloroquine and hydroxychloroquine was determined to be achieved by: inhibiting the synthesis of sialic acids, essential membrane components for the recognition of ligand, glycosylation and phosphorylation of ECA-2; alkalization of pH in endosomes and abrogation of fusion; inhibition of viral RNA synthesis; post-translational modification of viral proteins; impairing the proper maturation of viral protein and recognition of viral antigen by dendritic cells; preventing the assembly of the virion; affecting the release of the virus. At the same time, the immunomodulatory properties of the preparations were detected, revealed by modulating cellular immunity, reducing proteolysis, chemotaxis, phagocytosis, receptor recycling and interfering with epitope processing on antigen presenting cells, regulating the production and release of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF α) [3, 5, 6, 8, 10, 12, 22].

Chloroquine and, in particular, hydroxychloroquine were initially included in clinical protocols and investigated in clinical trials. These drugs were used in small randomized trials, some serial cases and clinical trials with contradictory data. The available clinical data were largely collected from patients with mild and, in some cases, moderate illness, but data from patients with severe and critical COVID-19 are very limited. Recent WHO recommendations have stipulated that medicines are available for hospitalized adults and adolescents weighing ≥ 50 kg who are not included in a clinical study. The reports documented severe arrhythmias in patients with COVID-19 treated with chloroquine or hydroxychloroquine, especially in combination with azithromycin and other drugs

tratamentul pacienților cu COVID-19 în spital sau în cadrul unui studiu clinic. Utilizarea clorochinei în doze mari (600 mg de două ori pe zi timp de 10 zile) a fost asociată cu toxicități mai severe decât cu doze mai mici (450 mg de două ori pe zi prima zi, urmată de 450 mg pe zi pentru 4 zile) [6].

Analogii nucleozidici (remdesivir, favipiravir, geldesivir, ribavirina) au fost propuși ca opțiuni de tratament pentru COVID-19. Remdesivirul reprezintă un promedicament, analog de adenzină, care se supune fosforilării, și care substituie adenzina în timpul sintezei ARN prin inhibarea ARN-polimerazei. În studiile *in vitro* și *in vivo*, s-a dovedit a fi activ față de virusurile febrei hemoragice, Ebola, SARS și MERS, precum și SARS-CoV-2 în culturile celulare la concentrații ușor realizabile *in vivo*. Cercetările pe primat au demonstrat că administrarea intravenoasă a unei doze de remdesivir de 10 mg/kg a creat o concentrație intracelulară înaltă, cu o perioadă de înjumătățire de 14 ore, suficientă pentru inhibarea virusului. În cadrul unor studii, s-a demonstrat capacitatea preparatului de a ameliora tabloul clinic, de a reduce timpul de eliminare al virusului și mortalitatea [7, 10, 17, 29]. În alte studii, nu s-au constatat modificări esențiale ale indicilor monitorizați ori s-au dezvoltat reacții adverse precum majorarea enzimelor hepatice, diareea, erupțiile cutanate, hipotensiunea, insuficiența renală, disfuncții multiple de organe [15, 25, 28].

Inhibitorii de proteaze lopinavir/ritonavir influențează replicarea SARS-CoV-2 prin blocarea proteazei asemănătoare 3-chimotripsinei (3CLpro) și proteazei asemănătoare papainei (PLpro) ce asigură clivajul poliproteinelor dependente de ARN, polimeraza și elicaza. Cercetările *in vitro* au demonstrat că, combinația manifesta activitate împotriva SARS, dar indicele mic de selectivitate indică faptul că pot fi necesare nivele mai mari decât cele tolerabile ale medicamentului pentru a obține o inhibiție semnificativă *in vivo*. Studiile clinice de cohortă în infecțiile cu SARS și MERS au relevat, că lopinavir/ritonavir a ameliorat rezultatul clinic la utilizarea precoce. Utilizarea lopinavir/ritonavir la pacienții cu SARS-CoV-2 a demonstrat rezultate benefice în rapoarte de caz (Xu X., 2020), iar în studiile deschise, randomizate, nu s-a observat ameliorarea evoluției maladiei [4, 5, 7, 10, 19]. Aceste rezultate pot fi explicate prin diferența dintre proteazele virusului imunodeficienței și ale coronavirusurilor, precum și prin faptul că lopinavirul nu atinge concentrațiile necesare pentru inhibarea replicării. Concomitent, s-au constatat unele reacții adverse (anorexie, greață, disconfort abdominal, diaree, leziuni hepatice, pancreatită, leucopenie, anemie, prelungirea segmentului QT) și posibilitatea unor interacțiuni medicamentoase, care au necesitat suspendarea tratamentului [15, 28].

Favipiravirul reprezintă un promedicament, care în celule se transformă în metabolitul activ trifosfat, cu încorporarea lui ulterioară în lanțul de ARN în creștere sau cuplarea cu ARN-polimeraza și prevenirea replicării virale. Inițial, a fost acceptat drept un preparat activ împotriva virusului gripei, iar actualmente s-a raportat o activitate modestă față de SARS-CoV-2 în culturile de celule. În studiul deschis, randomizat, controlat, favipiravirul, asociat cu interferonul alfa, a determinat o reducere mai rapidă a clearance-ului viral în comparație cu lopinavir/ritonavir, iar în alt studiu, a contribuit la o recuperare mai

that prolong the QT interval. For these reasons, the FDA advocates the use of chloroquine or hydroxychloroquine for the treatment of COVID-19 patients in hospital or in a clinical trial. The use of chloroquine in high doses (600 mg twice daily for 10 days) was associated with more severe toxicity than with lower doses (450 mg twice daily on the first day, followed by 450 mg per day for 4 days) [6].

Nucleoside analogues (remdesivir, favipiravir, geldesivir, ribavirin) have been proposed as treatment options for COVID-19. Remdesivir is a prodrug, adenosine analog that undergoes phosphorylation that replaces adenosine during RNA synthesis by inhibiting RNA polymerase. *In vitro* and *in vivo* studies, it has been shown to be active against hemorrhagic fever viruses, Ebola, SARS and MERS, as well as SARS-CoV-2 in cell cultures at easily achievable concentrations *in vivo*. Research in primates has shown that intravenous administration of a remdesivir dose of 10 mg/kg created a high intracellular concentration with a half-life of 14 hours, sufficient to inhibit the virus. Some studies have shown the ability of the preparation to improve the clinical symptoms, reduce the time of elimination of the virus and mortality rate [7, 10, 17, 29], and in others no significant changes were found in the indices studied or adverse reactions were recorded, such as increased liver enzymes, diarrhea, rash, hypotension, renal failure, multiple organ dysfunction [15, 25, 28].

Lopinavir / ritonavir, protease inhibitors, influence SARS-CoV-2 replication by blocking 3-chymotrypsin-like protease (3CLpro) and papain-like protease (PLpro) that cleave RNA polymerase and helicase-dependent polyproteins. *In vitro* research has shown that the combination shows activity against SARS, but the low selectivity index indicates that higher than tolerable levels of the drug may be required to achieve significant *in vivo* inhibition. Clinical cohort studies in SARS and MERS infections revealed that lopinavir / ritonavir improved the clinical outcome in early use. The use of lopinavir / ritonavir in patients with SARS-CoV-2 has shown beneficial results in case reports (Xu X., 2020), and in open, randomized trials no improvement in disease progression was observed [4, 5, 7, 10, 19]. These results can be explained by the difference between immunodeficiency virus and coronavirus proteases, and by the fact that lopinavir does not reach the concentrations required to inhibit replication. At the same time, there were some side effects (anorexia, nausea, abdominal discomfort, diarrhea, liver damage, pancreatitis, leukopenia, anemia, QT prolongation) and the possibility of drug interactions, which required suspension of treatment [15, 28].

Favipiravir is a prodrug, which in cells is transformed into the active metabolite triphosphate by its subsequent incorporation into the growing RNA chain or coupling with RNA polymerase and preventing viral replication. It was initially accepted as an active preparation against influenza virus, and is currently reported to be modestly active against SARS-CoV-2 in cell cultures. In the open-label, randomized, controlled study, favipiravir, combined with interferon alfa, resulted in a faster reduction in viral clearance compared to lopinavir / ritonavir, and in another study it contributed to a faster recovery compared to umifenovir. There are several ongoing studies on the

rapidă, comparativ cu umifenovirul. Actualmente, în derulare sunt mai multe studii referitor la eficacitatea și siguranța favipiravirului, inclusiv, în asociere cu alte preparate antivirale [7, 9, 25].

În absența medicamentelor antivirale extrem de eficiente și a vaccinurilor, răspunsul urgent la răspândirea virusului poate include stimularea sau corecția sistemului imun, utilizarea anticorpilor de neutralizare a virusului. Preparatele imunomodulatoare și imunodepresive sunt privite ca strategii potențiale pentru limitarea efectelor distructive ale furtunii de citokine în COVID-19. O serie de evenimente cheie s-au evidențiat în tabloul imunopatologic al infecției cu SARS-CoV-2: virusul induce secvențial atât afectarea, cât și hiperactivizarea sistemului imun; o eliminare virală timpurie prin IFN de tip I este o cheie pentru a preveni replicarea virală ulterioară, epuizarea celulelor T și furtuna de citokine. În acest caz, preparatele trebuie administrate la momentul potrivit [11, 14].

Terapia anticitokinică

Pentru combaterea excesului de citokine, s-au propus antagoniștii IL-6, IL-1 β , IL-7, IL-18, TNF- α și ai factorului stimulator granulocito-macrofagal (GM-CSF), precum și interferonii alfa și beta.

Antagoniștii IL-6

S-a constatat că IL-6 este mediatorul major în furtuna citokinilor, iar nivelul ei corelează cu severitatea și rezultatul SDRA, precum și cu sarcina virală SARS-CoV-2 și riscul de dezvoltare a pneumoniei fatale. Actualmente, sunt propuși inhibitorii receptorilor IL-6 (tocilizumab, sarilumab) și inhibitorii IL-6 (siltuximab, clazakizumab, sirukumab).

Tocilizumabul este o imunoglobulină umanizată care blochează receptorul IL-6. A fost autorizat în SUA și Europa pentru sindromul sever de eliberare de citokine. S-a estimat că este eficient în suprimarea sindromului furtunii de citokine, asociat cu forma severă sau critică de COVID-19. În studiile clinice s-a raportat că la pacienți cu COVID-19 forma severă sau critică, tocilizumabul a determinat micșorarea febrei, ameliorarea simptomelor clinice și a saturației de oxigen, evoluția markerilor inflamației la o săptămână la majoritatea pacienților. Ghidurile au sugerat utilizarea tocilizumabului la pacienții critici cu SDRA. Antagoniștii IL-6 cresc riscul de infecții, de aceea trebuie folosiți cu precauție la pacienții cu evoluție severă și încărcare virală marcată, împreună cu tratamentele antivirale. S-au constatat și alte reacții adverse, inclusiv, perforația intestinală și infecțiile oportuniste. Cu toate acestea, dovezile actuale sunt insuficiente pentru a susține utilizarea tocilizumab în afara studiilor clinice. În continuare, sunt în desfășurare mai multe studii randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo de faza II/III, pentru a evalua eficacitatea tocilizumabului, sarilumabului la adulții internați cu complicații grave de la COVID-19 [7, 14, 20, 26, 28].

Antagoniștii IL-1 β

Anakinra, canakinumab s-au inițiat pentru a antagoniza acțiunea acestei citokine proinflamatorii cu valori crescute la pacienții cu SDRA. Anakinra s-a dovedit eficientă în câteva ore, are un timp de înjumătățire scurt și este considerată sigură. O analiză a datelor studiului randomizat de faza III a relevat că anakinra a ameliorat semnificativ supraviețuirea pacienților

efficacy and safety of favipiravir, including in combination with other antiviral preparations [7, 9, 25].

In the absence of highly effective antiviral drugs and vaccines, the urgent response to the spread of the virus may include stimulation or correction of the immune system, the use of virus-neutralizing antibodies. Immunomodulatory and immunosuppressive preparations are seen as potential strategies for limiting the destructive effects of the cytokine storm in COVID-19. A series of key events were highlighted in the immunopathological picture of SARS-CoV-2 infection: the virus sequentially induces both damage and hyperactivation of the immune system; early viral clearance by type I IFN is key to preventing further viral replication, T cell depletion, and subsequent cytokine storm. In this case the preparations must be administered at the right time [11, 14].

Anti-cytokine therapy

IL-6, IL-1 β , IL-7, IL-18, TNF- α , and granulocyte-macrophage stimulatory factor (GM-CSF), and alpha and beta interferons have been proposed to combat excess cytokines.

IL-6 antagonists

IL-6 has been found to be the major mediator in the cytokine storm, and its level correlates with the severity and outcome of ARDS, as well as with SARS-CoV-2 viral load and the risk of developing fatal pneumonia. Currently, IL-6 receptor inhibitors (tocilizumab, sarilumab) and IL-6 inhibitors (siltuximab, clazakizumab, sirukumab) are proposed.

Tocilizumab is a humanized immunoglobulin that blocks IL-6 receptors. It has been authorized for use in the USA and Europe in severe cytokine release syndrome. It has been estimated that it is efficient in the suppression of cytokine storm syndrome associated with severe or critical forms of COVID-19. In the clinical studies was reported that in severe or critical COVID-19 patients tocilizumab has determined the decrease of fever, improving of clinical symptoms and oxygen saturation, the evolution of inflammatory markers after a week in the majority of patients. The guides have suggested using tocilizumab in critical patients with Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). IL-6 antagonists increase the risk of infections, therefore must be used cautiously in patients with severe evolution and marked viral load combined with antiviral treatment. Other adverse reactions have been observed such as intestinal perforation and opportunistic infections. However current evidence is insufficient to support the use of tocilizumab outside of clinical studies. Several randomized studies are still ongoing, double-blind, placebo controlled in IInd/IIIrd stages to evaluate the efficiency of tocilizumab, sarilumab in adults hospitalized with severe complications from COVID-19 [7, 14, 20, 26, 28].

IL-1 β antagonists

Anakinra, canakinumab, have been initiated for antagonizing the action of this proinflammatory cytokine that has high values in patients with Respiratory Distress Syndrome. Anakinra has shown to be efficient in a few hours, it has a short half-life and it is considered safe. A data analysis of a phase 3 randomized study revealed that anakinra has significantly improved the survival of patients with sepsis without having adverse reactions. The drug can be considered to be of choice for COVID-19 patients that show symptoms of striking

cu sepsis sever fără reacții adverse grave. Preparatul se poate considera un medicament de alegere pentru anumiți pacienți COVID-19, care prezintă semne de furtună de citokine marcată. Actualmente, sunt efectuate studii clinice pentru testarea anakinrei în COVID-19. Canakinumabul, un anticorp monoclonal anti-IL-1 β , este investigat într-un studiu observațional, dar timpul de înjumătățire lung (26 de zile) poate fi problematic pentru pacienții infectați. În studiile clinice randomizate sunt incluși sarilumab și siltuximab [14, 20].

Interferonii

Infecția SARS-CoV-2 inhibă expresia interferonilor de tip 1 (IFN- α și IFN- β), responsabili de răspunsul antiviral. Lezarea țesutului și expresia citokinelor și chemokinelor pro-inflamatorii din monocitele și macrofagele infectate promovează infiltrarea excesivă a celulelor imune cu replicarea virusului și expresia citokinelor inflamatorii cu dezvoltarea SDRA în COVID-19. Depășirea evaziunii imune și îmbunătățirea activității antivirale poate fi o strategie logică de tratament. La pacienții SARS și MERS, interferonii recombinanți au fost utilizați cu succes diferit. În cercetările *in vitro*, s-a demonstrat activitatea antivirală a IFN- α 2a recombinant, IFN- α 2b, IFN- β 1a și IFN- β 1b pentru MERS, SARS și SARS CoV-2 [10]. În baza studiilor, s-a concluzionat că IFN- β 1b și IFN- β 1a sunt mai puternici pentru inhibarea SARS (probabil, mai mult pentru SARS-CoV-2); IFN de tip I trebuie administrat cât mai curând posibil după infecție (ideal, înainte de debutul simptomelor; inhalarea IFN- α poate scădea rata infecției cu SARS-CoV-2 și poate servi la profilaxie sau tratament, dar căile intravenoase și subcutanate rămân mai bine evaluate și mai sigure [14].

Antagoniștii TNF- α

TNF- α este una dintre cele mai puternice citokine proinflamatorii, cu un spectru larg de acțiuni. Nivele serice de TNF- α s-au găsit crescute la pacienții cu COVID-19, îndeosebi în formele severe. S-a presupus că utilizarea inhibitorilor TNF ar putea fi eficientă prin blocarea intrării virale și a efectelor nocive ale TNF- α , demonstrate în studiile preclinice asupra virusului sincițial respirator sever și infecțiilor gripale. E necesar de reținut că antagoniștii TNF cresc riscul de infecții bacteriene, virale și fungice. Prin urmare, utilizarea lor în COVID-19 trebuie să fie susținută de studii preclinice [20].

Deoarece inhibitorii TNF sunt disponibili ca și medicamente bine evaluate, s-a postulat că există dovezi suficiente pentru efectuarea studiilor clinice în infecția COVID-19. Câteva rapoarte de caz au descris beneficiile etanerceptului, iar alte studii au arătat că se poate declanșa sau agrava progresia bolii. Argumentele pentru utilizarea antagoniștilor TNF în COVID-19 se reduc la: neutralizarea TNF oferă protecție împotriva infecției SARS-CoV-2 în condiții experimentale; inducerea scăderii rapide a concentrațiilor IL-6 și IL-1 la pacienții cu artrită reumatoidă activă; declanșarea reducerii moleculelor de adeziune și factorului de creștere endotelială vasculară; diminuarea migrării leucocitelor către țesuturile inflamate datorită reducerii moleculelor de adeziune și chemokinelor, cu micșorarea exudatului. Se sugerează că evaluările inițiale ale inhibitorilor TNF trebuie făcute la pacienții cu boală moderată, cât mai curând posibil după internarea lor în spital [14].

cytokine storm. Currently studies are being conducted to test the use of anakinra in COVID-19. Canakinumab is a monoclonal antibody anti-IL-1 β that is examined in an observational study, but the long half-life (26 days) may be problematic for the infected patients. Sarilumab and siltuximab are included in randomized clinical studies [14, 20].

Interferons

The SARS-CoV2 infection inhibits the expression of type 1 interferons IFN- α și IFN- β) that are responsible for the antiviral response. Tissue damage and expression of cytokines and pro-inflammatory chemokines from infected monocytes and macrophages stimulate excessive infiltration of the immune cells with the replication of the virus and expression of inflammatory cytokines with the development or Acute Respiratory Distress in COVID-19. Overcoming immune evasion and improving antiviral activity may be a logical strategy of treatment. In ARDS and MERS patients, recombinant interferons have been used with varied success. In *in vitro* studies of the antiviral activity of recombinant IFN- α 2a IFN- α 2b, IFN- β 1a and IFN- β 1b has been shown in MERS, SARS, and SARS CoV2 [10]. Based on the studies it has been concluded that IFN- β 1b and IFN- β 1a are more powerful for the inhibition of SARS (therefore probably more effective in SARS-CoV2); IFN type 1 must be administered as soon as possible after the infection (ideally before the symptoms appear; inhalation of IFN- α may reduce the infection rate with SARS-CoV-2 and may serve as a prophylaxis and treatment, but intravenous ways and subcutaneous remain better evaluated and safer) [14].

TNF- α antagonists

TNF- α is one of the strongest proinflammatory cytokines with a broad spectrum of action. Increased levels of TNF- α have been shown in COVID-19 patients, especially in severe forms. It was assumed that the use of TNF inhibitors may be efficient through blocking the viral entrance and the harmful effects of TNF- α , which has been shown in preclinical studies on severe respiratory syncycial virus and flu infections. It is important to remember that TNF antagonists increase the risk of bacterial, viral and fungal infections therefore their use in COVID-19 must be reinforced by preclinical studies [20].

Because TNF inhibitors are available and are well-evaluated drugs it was assumed that there is sufficient evidence for conducting studies in COVID-19. A few case reports have described the benefits of using etanercept, other studies have shown that the disease might be triggered or it aggravates the progression of the disease. The reasoning for the use of TNF antagonists in COVID-19 come to: the neutralization of TNF offers protection against the SARS-CoV infection in experimental circumstances; the induction of a rapid decrease of the concentration of IL-6 and IL-1 in patients with active arthritis; the precipitation of the reduction of adhesion molecules and vascular endothelium growth factor; the decrease of leucocytes migration to the inflamed tissues because of the decrease of adhesion molecules and chemokines with the movement of the exudate. It is suggested that initial evaluations of the TNF inhibitors must be done in patients with a moderate state of the disease, as soon as possible after their hospitalization [14].

Plasma convalescentă

Plasma conține un amestec de săruri anorganice, compuși organici, apă și mai mult de 1000 de proteine, inclusiv albumină, imunoglobuline, complement, factori de coagulare și anti-trombotici. Se presupune că plasma de la donatori sănătoși oferă efecte imunomodulatoare prin infuzia de citokine anti-inflamatorii și anticorpi care blochează complementul, citokinele inflamatorii și autoanticorpii. Acești factori pot influența efectul imunomodulator al plasmei convalescente la pacienții cu COVID-19 [24].

Terapia cu anticorpi pasivi poate modula fagocitoza, citotoxicitatea și exercita un efect aditiv de neutralizare a virusului în combinație cu medicamente antivirale. Cantitatea necesară de anticorpi în serul convalescent și durata terapiei depind de încărcătura virală și de severitatea COVID-19. Se crede că anticorpii de neutralizare a virusului, chiar și în cantități mici, pot fi eficienți atunci când sunt folosiți pentru prevenirea sau tratarea simptomelor precoce ale COVID-19. Administrarea de urgență a serului este indicată, în principal, persoanelor cu boli cronice, personalului medical și subiecților sănătoși care au contactat pacienții infectați. Imunitatea pasivă rezultată ar putea dura săptămâni și luni. În mod ideal, anticorpii trebuie folosiți în câteva zile de la colectare, iar timpul pentru utilizarea lor optimă depinde de probabilitatea de mutații care pot modifica caracteristicile virusului. O problemă importantă este deficitul de ser convalescent cu titre ridicate de anticorpi neutralizanți de virus. Un studiu nepublicat a relevat că cei care s-au recuperat după COVID-19 forma ușoară, aproximativ 6% dintre ei nu produc un nivel detectabil de anticorpi, iar la 30% dintre pacienți se detectează doar titre foarte scăzute. În mod surprinzător, pacienții vârstnici (60-85 de ani) și de vârstă mijlocie (40-59 de ani), care au prezentat un număr mai mic de limfocite și un nivel mai mare de markeri inflamatori, au produs cantități semnificativ mai mari de anticorpi, decât pacienții mai tineri (15-39 de ani). Deși rezultatele inițiale par a fi promițătoare, dovezile sunt limitate de natura observațională a studiilor și de dimensiunile mici ale eșantionului [11, 28].

În Figura 1, sunt redată țintele preparatelor utilizate în infecția cu SARS-CoV-2.

Recent, OMS, pe baza datelor preliminare ale studiilor clinice, a elaborat un ghid de recomandări de utilizare a preparatelor antivirale, imunomodulatoare și imunodepresive, glucocorticoizilor, anticoagulantelor, antiagregantelor, imunoglobulinelor și plasmei convalescente pentru tratamentul pacienților cu COVID-19 (Tabelul 1) [6].

Investigațiile recente au constatat că evoluția infecției cu SARS-CoV-2 depinde de gradul de infectare, stadiul maladiei și modificările patofiziologice, iar acestea din urmă vor determina timpul rațional de administrare, eficacitatea medicamentelor și prognosticul. În forma ușoară de COVID-19 până la moderată, răspunsul antiviral precoce, în mare parte prin interferonul de tip I (IFN), permite reducerea rapidă a încărcăturii virale și previne epuizarea celulelor T și hipercitokinemia. În forma severă de COVID-19, răspunsul antiviral întârziat (linia verde solidă) sau scăzut (linia verde punctată) determină valori ridicate de citokine / chemokine pulmonare, răspunsuri afectate de celulele T specifice virusului și deteriorare clinică

Convalescent plasma

Plasma contains a blend of inorganic salts, organic compounds, water and more than 1000 proteins including albumins, immunoglobulins, complement, coagulation and anti-thrombotic factors. It is assumed that the plasma from the healed donors offers immunomodulatory effects through the infusion of anti-inflammatory cytokines and antibodies that inhibit the complement, inflammatory cytokines and the autoantibodies. These factors might influence the immunomodulatory effect of the convalescent plasma in COVID-19 patients [24].

Therapy with passive antibodies may modulate the phagocytosis, cytotoxicity and exerts an additive effect of neutralizing the virus in combination with antiviral drugs. The necessary quantity of antibodies in the convalescent plasma and the duration of the therapy depend of the viral load and the severity of COVID-19. It is believed that the antibodies for neutralizing the virus, even in small quantities, may be efficient when are used for preventing or treating premature symptoms of COVID-19. The emergency use of the serum is indicated mainly for patients with chronic diseases, medical workers and subjects that had contact with the infected patients. The resulting passive immunization can last from weeks to months. Ideally the antibodies should be used in the next few days after their accumulation and the time for their optimal use depends on the probability of mutations that might modify the viruses' characteristics. An important problem is the deficiency of convalescent plasma with high titers of antibodies neutralized by the virus. An unpublished study has revealed that in patients that have recovered from an easy form of COVID-19, approximately 6% of them don't produce a detectable level of antibodies, and in 30% there are present in low titers. Surprisingly, older patients (60-85 years) and middle aged patients (40-59 years) that have shown a smaller number of lymphocytes and a higher value of inflammatory markers have produced are more significant quantity of antibodies than young patients (15-39 years). Even though initial results seem to be promising, the evidence is limited by the observation nature of the studies and the small dimensions of the sample population [11, 28].

In Figure 1 are shown the main targets of the drugs used in SARS-CoV-2 infection.

Recently WHO, based on the data from the preliminary clinical trials, has elaborate a guide with recommendations for the use of antiviral drugs, immunomodulatory and immunosuppressive glucocorticoids, anticoagulants, antiaggregants, immunoglobulins and convalescent plasma in the treatment of COVID-19 (Table 1) [6].

Recent researches support that the evolution of SARS-CoV-2 infection depends on the degree of infection, the stage of the disease and the pathophysiological changes, and the latter will determine the rational time of administration, the effectiveness of drugs and the prognosis. In mild to moderate forms of COVID-19, early antiviral response, largely mediated by type I interferon (IFN), allows for rapid reduction of viral load and prevents T cell depletion and hypercytokinemia. In the severe form of COVID-19, delayed (solid green line) or low (dotted green line) antiviral response results in elevated pulmonary cytokine/chemokine values, virus-specific T cell re-

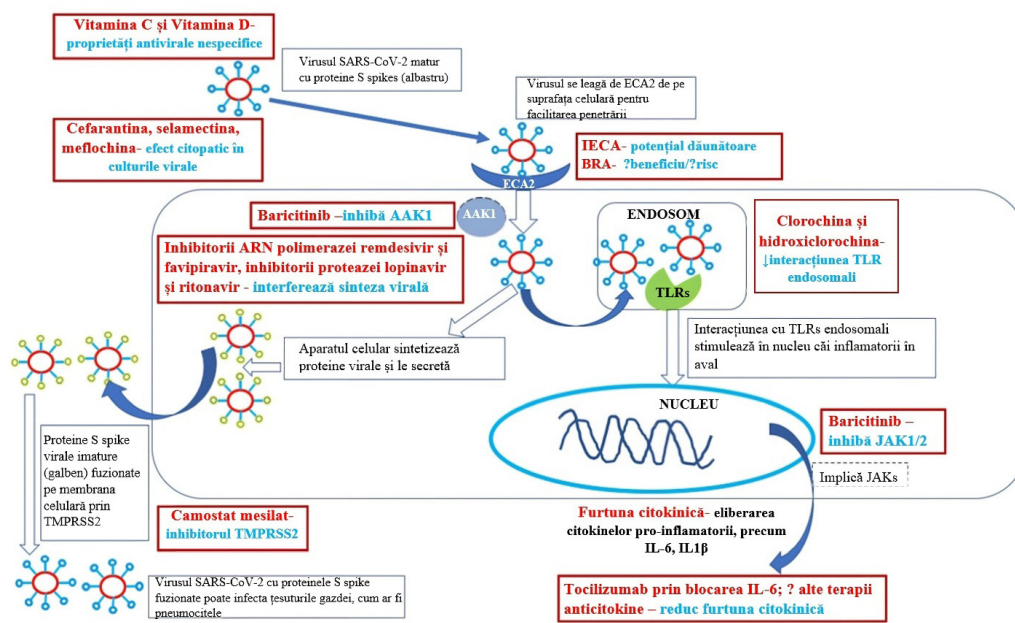


Fig. 1 Ținte terapeutice potențiale în SARS-CoV-2 și COVID-19 [23].

Notă: AAK1 – protein kinaza 1 asociată AP2; IECA – inhibitorii enzimei de conversie; BRA – blocanții receptorilor angiotensinici; IL– interleukină; JAK – kinaza Janus; TLR – toll-like receptor; TMPRSS2 – serin protează transmembranară.

Fig. 1 Potential therapeutic targets for SARS-CoV-2 and COVID-19 [23].

Note: AAK1 – AP2-associated protein kinase 1; ACE – angiotensin-converting enzyme; ARB – angiotensin receptor blocker; CQ – chloroquine; HCQ – hydroxychloroquine; IL – interleukin; JAK – Janus kinase; TLR – toll-like receptor; TMPRSS2 – transmembranar serine protease enzyme.

acută. Astfel, s-au estimat perioade optime pentru intervențiile terapeutice (dacă este cazul), cu administrarea preparatelor antivirale, imunomodulatoare și imunodepresive la momentul potrivit. Medicamentele antivirale și imunostimulatoare trebuie inițiate imediat după debutul simptomelor, în timp ce imunodepresivele ar trebui administrate chiar de la începutul furtunii de citokine (Figura 2) [14].

sponses, and acute clinical impairment. Thus, optimal periods were estimated for therapeutic interventions (if necessary) with the administration of antiviral, immunomodulatory and immunosuppressive drugs at the right time. Antiviral and immunostimulatory drugs should be initiated immediately after the onset of symptoms, while immunosuppressants should be administered immediately after the onset of the cytokine storm (Figure 2) [14].

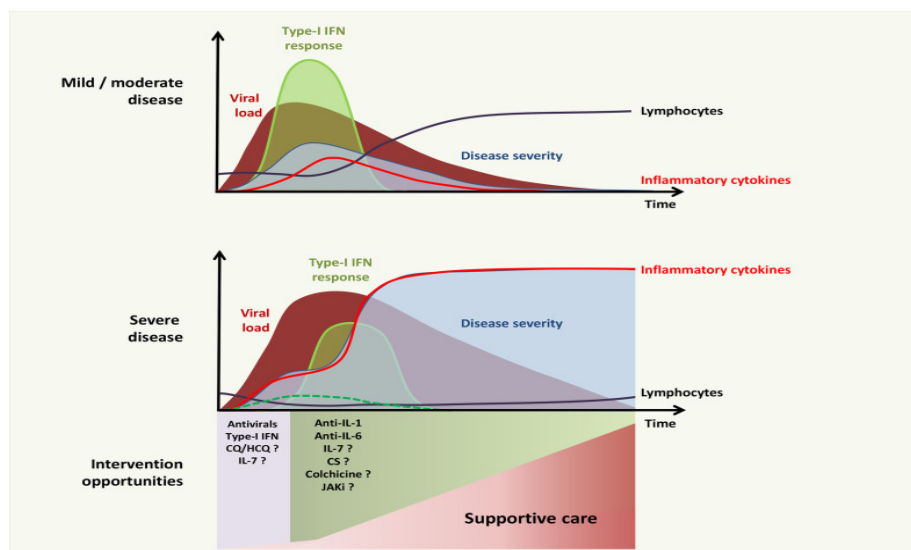


Fig. 2 Cinetica și intensitatea răspunsului antiviral sunt decisive pentru rezultatul COVID-19 [14].

Fig. 2 Kinetics and intensity of the antiviral response are decisive in COVID-19 outcome [14].

Tablelul 1. Recomandările ghidului OMS pentru tratamentul pacienților cu COVID-19 [6].*Recomandări generale*

- Nu există date suficiente pro sau contra oricărei terapii antivirale sau imunomodulatoare la pacienții cu boală severă COVID-19 (A III).
- Nu există date suficiente pro sau contra utilizării antagoniștilor IL-6 (sarilumab, siltuximab, tocilizumab) pentru tratamentul COVID-19 (A III).
- Nu există date suficiente pro sau contra utilizării plasmei convalescente COVID-19 sau a globulinelor imune SARSCoV-2 pentru tratamentul COVID-19 (A III).
- Nu se recomandă utilizarea intravenoasă a imunoglobulinei G non-SARS-CoV-2 pentru tratamentul COVID-19, cu excepția unui context clinic. Administrarea imunoglobulinei este permisă pentru tratamentul complicațiilor care apar în timpul COVID-19 (A III).
- Nu se recomandă utilizarea de rutină a corticosteroizilor sistemici pentru tratamentul pacienților la ventilație mecanică cu COVID-19 fără sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA) (B III).
- La adulții ventilați mecanic cu COVID-19 și SDRA, nu există date suficiente pro sau contra pentru a recomanda terapia cu corticosteroizi, în absența unei alte indicații (C I).
- La pacienții cu COVID-19 forma severă sau critică, nu există date suficiente pentru a recomanda terapie empirică antimicrobiană cu spectru larg, în absența unei alte indicații (B III).
- Dacă preparatele antimicrobiene sunt inițiate, se recomandă reevaluarea utilizării lor în fiecare zi pentru a minimiza consecințele adverse ale terapiei antimicrobiene (A III).

Preparate antivirale

- Utilizarea remdesivirului la pacienții spitalizați cu boală severă cu saturația oxigenului sub 94%, care necesită oxigen suplimentar, ventilație mecanică sau oxigenare membranară extracorporală (studiu multi-național, randomizat, controlat cu placebo) (B I).
- Administrarea remdesivirului la adulții spitalizați, la copii și gravide (neaprobate de FDA, dar permis printr-o autorizare și un program de acces de urgență) (B I).
- Nu se recomandă remdesivir pentru tratamentul COVID-19 forma ușoară sau moderată înafara unui studiu clinic (A III).
- Nu există date clinice suficiente pro sau contra utilizării clorochinei sau hidroxiclorochinei pentru tratamentul COVID-19 (A III).
- Se recomandă utilizarea clorochinei în doze mari (600 mg × 2 ori pe zi, timp de 10 zile) în tratamentul COVID-19 (A I).
- La folosirea clorochinei sau hidroxiclorochinei e necesar să se monitorizeze pacientul pentru efecte adverse, în special, intervalul QTc (A III).
- Nu se recomandă utilizarea lopinavir / ritonavir sau alți inhibitori de proteaze HIV pentru tratamentul COVID-19, cu excepția derulării unui studiu clinic (A III).
- Nu se recomandă asocierea hidroxiclorochinei cu azitromicină din cauza potențialului de toxicitate (A III).
- Nu se recomandă asocierea lopinavir / ritonavir sau alți inhibitori ai proteazei HIV din cauza farmacodinamicii nefavorabile și date negative ale studiilor clinice (A I / A III).

Preparate imunomodulatoare

- Nu există date suficiente pro sau contra utilizării imunomodulatorilor pentru tratamentul COVID-19 (A III):
 - Inhibitori ai interleukinei-1 (anakinra);
 - Inhibitori ai interleukinei-6 (sarilumab, siltuximab, tocilizumab);
 - Utilizarea altor imunomodulatoare se poate recomanda în cadrul unui studiu clinic.
- Nu se recomandă interferonii din cauza lipsei de eficacitate și toxicității în tratamentul SARS și MERS (A III).
- Nu se recomandă inhibitorii Janus kinazei (baricitinib) din cauza efectului imunodepresiv (A III).

Plasma convalescentă și imuno globuline

- Nu există date suficiente pro sau contra utilizării plasmei convalescente sau imunoglobulinelor SARS-CoV-2 pentru tratamentul COVID-19 (A III).
- Nu se recomandă utilizarea imunoglobulinei intravenoase non-SARS-CoV-2 pentru tratamentul COVID-19, cu excepția unui studiu clinic. Imunoglobulina G poate fi folosită pentru tratamentul complicațiilor care survin pe parcursul COVID-19 (A III).

Preparatele anticoagulante și antiagregante

- Pacienții care administrează anticoagulante sau antiagregante pentru afecțiuni adiacente trebuie să le continue și pe durata COVID-19 (A III).
- La pacienții care nu sunt spitalizați cu COVID-19, nu trebuie inițiată terapia anticoagulantă și antiplachetară pentru prevenirea tromboembolismului venos sau arterial, cu excepția altor indicații (A III).
- Pacienții adulți, spitalizați cu COVID-19, ar trebui să beneficieze de profilaxie a trombozei venoase conform standardului de îngrijire (A III).
- Nu există date suficiente pro sau contra utilizării antitromboticelor sau creșterea dozelor de anticoagulante pentru profilaxia venoasă la pacienții spitalizați cu COVID-19, înafara studiului clinic (B III).
- Pacienții spitalizați cu COVID-19 nu trebuie externați cu continuarea la domiciliu a profilaxiei trombozei venoase. Profilaxia trombozei venoase post-externare nu este recomandată de rutină pacienților cu COVID-19 (A III).
- Regimurile aprobate de administrare a medicamentelor pentru profilaxia trombozei venoase extinse pot fi luate în considerație la pacienții cu risc scăzut pentru sângerare și risc ridicat de tromboembolie, în conformitate cu protocoalele pentru pacienții fără COVID-19 (B I).
- Nu există date suficiente pro sau contra screening-ului de rutină a trombozei venoase profunde la pacienți cu COVID-19 fără semne sau simptome de tromboembolie, indiferent de starea markerilor de coagulare (B III).
- La pacienții cu COVID-19 spitalizați, în funcție de caz, trebuie evaluată posibilitatea bolii tromboembolice cu deteriorare rapidă a funcției pulmonare, cardiace sau neurologice sau de pierdere bruscă, localizată, a perfuziei periferice (A III).
- Diagnosticul de COVID-19 nu ar trebui să influențeze recomandările unui medic pediatru cu privire la profilaxia trombozei venoase la copiii spitalizați (B III).
- Terapia anticoagulantă sau antiplachetară nu trebuie utilizată pentru a preveni tromboza arterială înafara standardului obișnuit de îngrijire pentru pacienții fără COVID-19 (A III).

Table 1. Recommendations of the WHO guide for the treatment of patients with COVID-19 [6].

<p><i>General recommendations</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ There are insufficient data for or against any antiviral or immunomodulatory therapy in patients with severe COVID-19 disease (A III). ▪ There are insufficient data for or against the use of IL-6 antagonists (sarilumab, siltuximab, tocilizumab) for the treatment of COVID-19 (A III). ▪ There are insufficient data for or against the use of COVID-19 convalescent plasma or SARS-CoV-2 immune globulins for the treatment of COVID-19 (A III). ▪ The intravenous use of non-SARS-CoV-2 immunoglobulin G is not recommended for the treatment of COVID-19, except in a clinical context. The administration of immunoglobulin is permitted for the treatment of complications that occur during COVID-19 (A III). ▪ Routine use of systemic corticosteroids for the treatment of patients on mechanical ventilation with COVID-19 without acute respiratory distress syndrome (ARDS) is not recommended (B III). ▪ In mechanically ventilated adults with COVID-19 and ARDS, there are insufficient data for or against recommending corticosteroid therapy, unless otherwise indicated (C I). ▪ In patients with severe or critical form of COVID-19, there are insufficient data to recommend empirical broad-spectrum antimicrobial therapy, unless otherwise indicated (B III). ▪ If antimicrobial preparations are initiated, it is recommended to re-evaluate their use daily to minimize the adverse consequences of antimicrobial therapy (A III). <p><i>Antiviral medications</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Use of remdesivir in hospitalized patients with severe disease with oxygen saturation below 94% requiring additional oxygen, mechanical ventilation, or extracorporeal membrane oxygenation (multi-national, randomized, placebo-controlled study) (B I). ▪ Remdesivir administration to hospitalized adults, children and pregnant women (not approved by the FDA, but permitted by an authorization and emergency access program) (A III). ▪ Remdesivir is not recommended for the treatment of COVID-19 mild or moderate form outside of a clinical trial (A III). ▪ There are insufficient clinical data for or against the use of chloroquine or hydroxychloroquine for the treatment of COVID-19 (A III). ▪ Recommends the use of chloroquine in high doses (600 mg twice daily for 10 days) in the treatment of COVID-19 (A I). ▪ When using chloroquine or hydroxychloroquine it is necessary to monitor the patient for side effects, especially the QTc interval (A III). ▪ It is not recommend the use of lopinavir / ritonavir or other HIV protease inhibitors for the treatment of COVID-19, except in a clinical trial (A I / A III). ▪ The combination of hydroxychloroquine with azithromycin is not recommended due to its potential for toxicity (A III). ▪ The combination of lopinavir / ritonavir or other HIV protease inhibitors is not recommended due to unfavorable pharmacodynamics and negative clinical trial data (A I / A III). <p><i>Immunomodulatory medications</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ There are insufficient data for or against the use of immunomodulators for the treatment of COVID-19 (A III): <ul style="list-style-type: none"> o interleukin-1 inhibitors (anakinra); o interleukin-6 inhibitors (sarilumab, siltuximab, tocilizumab); o the use of other immunomodulators may be recommended in a clinical trial; ▪ Interferons due to lack of efficacy and toxicity in the treatment of SARS and MERS; ▪ Janus kinase inhibitors (baricitinib) due to the immunosuppressive effect. <p><i>Convalescent plasma and immune globulins</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ There are insufficient data for or against the use of convalescent plasma or SARS-CoV-2 immunoglobulins for the treatment of COVID-19 (A III). ▪ The use of non-SARS-CoV2 intravenous immunoglobulin is not recommended for the treatment of COVID-19, except in a clinical trial. Immunoglobulin G can be used to treat complications that occur during COVID-19 (A III). <p><i>Anticoagulant and antiplatelet medications</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patients taking anticoagulants or antiplatelet agents for comorbidities should continue to use them if they are diagnosed with COVID-19 (A III). ▪ In patients who are not hospitalized with COVID-19, anticoagulant and antiplatelet therapy should not be initiated to prevent venous or arterial thromboembolism, unless otherwise indicated (A III). ▪ Adult patients hospitalized with COVID-19 should benefit from venous thrombosis prophylaxis according to the standard of care (A III). ▪ There are insufficient data for or against antithrombotic use or increased doses of anticoagulants for venous prophylaxis in patients hospitalized with COVID-19 outside of the clinical trial (B III). ▪ Patients hospitalized with COVID-19 should not be routinely discharged with venous thrombosis prophylaxis. Routine post-discharge VTE prophylaxis is not recommended for patients with COVID-19 (A III). ▪ Drug-approved regimens for the prophylaxis of extensive venous thrombosis may be considered in patients at low risk for bleeding and at high risk of thromboembolism according to the protocols for patients without COVID-19 (B I). ▪ There are insufficient data for or against routine screening for deep vein thrombosis in patients with COVID-19 without signs or symptoms of thromboembolism, regardless of the condition of the coagulation markers (B III). ▪ In hospitalized patients with COVID-19, the possibility of rapid thromboembolic disease with deterioration in lung, cardiac or neurological function or sudden localized loss of peripheral perfusion should be evaluated as appropriate (A III). ▪ The diagnosis of COVID-19 should not influence the recommendations of a pediatrician regarding the prophylaxis of venous thrombosis in hospitalized children (B III). ▪ Anticoagulant or antiplatelet therapy should not be used to prevent arterial thrombosis outside the usual standard of care for patients without COVID-19 (A III). 	
--	--

Tabelul 1. Recomandările ghidului OMS pentru tratamentul pacienților cu COVID-19 [6]. Continuare.*Glucocorticoizii*

- La pacienții adulți cu COVID-19 și șoc refractar se recomandă utilizarea glucocorticoizilor în doze mici (B II).
- Nu se recomandă utilizarea de rutină a glucocorticoizilor sistemici pentru tratamentul COVID-19 la pacienți spitalizați, cu excepția cazului în care ei se află în unitatea de terapie intensivă (A III).
- Terapia cu glucocorticoizi orali, utilizată pentru o altă afecțiune înainte de diagnosticul COVID-19, nu trebuie întreruptă. De la caz la caz, pot fi indicați glucocorticoizii suplimentarii sau în doză de stres (A III).
- Glucocorticoizii inhalatori la pacienții cu astm bronșic și bronhopneumonie obstructivă cronică nu trebuie întreruși la pacienții cu COVID-19 (A III).

Inhibitori HMG-CoA reductazei (statine)

- Persoanele cu COVID-19 cărora li se prescrie statină, terapie pentru tratamentul sau prevenirea bolilor cardiovasculare, trebuie să continue aceste medicamente (A III).
- Nu se recomandă utilizarea statinelor pentru tratamentul COVID-19 înafara unui studiu clinic (A III).

Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)

- Persoanele cu COVID-19 trebuie să continue terapia cu AINS, indicate pentru o afecțiune comorbidă, în regimul recomandat de medic (A III).
- Se recomandă să nu existe diferență în utilizarea strategiilor antipiretice (acetaminofen, AINS) între pacienții cu sau fără COVID-19 (A III).

IECA sau BRA

- Persoanele cu COVID-19 cărora li se prescriu IECA sau BRA pentru boli cardiovasculare (sau alte indicații) trebuie să continue utilizarea acestor medicamente (A III).
- Nu se recomandă utilizarea IECA sau BRA pentru tratamentul COVID-19 înafara unui studiu clinic (A III).

Notă: Evaluarea recomandărilor: A – fermă; B – moderată; C – opțională. Evaluarea dovezilor: I – unul sau mai multe studii randomizate, cu rezultate clinice și/sau obiective de laborator validate; II – unul sau mai multe studii bine proiectate, neautorizate, sau studii observaționale, de cohortă; III – opinia experților.

Concluzii

În lupta cu pandemia, sistemele de sănătate la nivel global au cercetat și utilizat preparatele antivirale cu acțiune nespecifică, aprobate pentru alte maladii, care nu s-au dovedit a fi cu adevărat eficiente împotriva COVID-19. Noile strategii terapeutice ar trebui să se axeze pe medicamente antivirale cu ținte moleculare noi, proprietăți farmacocinetice mai bune, potență mai mare și/sau un profil de toxicitate mai mic, precum și pe asocieri de preparate pentru creșterea activității antivirale, cu reducerea dozei și toxicității și împiedicarea dezvoltării rezistenței. Elucidarea particularităților infectării, patogenezii și evoluției infecției cu SARS-CoV-2 deschide noi perspective în elaborarea de noi terapii strategice, ce implică utilizarea de medicamente care modulează răspunsul imun al gazdei, preparate care stimulează răspunsul imun sau imunoterapii specifice pentru a majora capacitatea de apărare a gazdei.

Declarația conflictului de interese

Nimic de declarat.

Contribuția autorilor

Autorii au contribuit în mod egal la elaborarea și scrierea manuscrisului. Toți autorii au citit și au acceptat versiunea finală a articolului.

Referințe / references

1. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Belizna C. *et al.* Immunomodulatory therapy for the management of severe COVID-19. Beyond the anti-viral therapy: a comprehensive review. *Autoimmun. Rev.*, 2020; May 3: 102569.
2. Asakura H, Ogawa H. Potential of heparin and nafamostat combination therapy for COVID-19. *J. Thromb. Haemost.*, 2020 Apr 17.
3. Browning D. Pharmacology of chloroquine and hydroxychloroquine. In: *Hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy*. Springer, New York, 2014.
4. Cao B, Wang Y, Wen D. *et al.* A trial of lopinavir – ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, 2020; March 1-13.

Conclusions

In the fighting against the current pandemic, global health systems have researched and used non-specific antiviral drugs approved for other diseases that have not been shown to be truly effective against COVID-19 infection. New therapeutic strategies should focus on antiviral drugs with new molecular targets, better pharmacokinetic properties, higher potency and/or a lower toxicity profile, as well as combinations of preparations to increase antiviral activity, with reduced dose and toxicity and preventing the development of resistance. Understanding the peculiarities of infection, pathogenesis and the evolution of SARS-CoV-2 infection creates new perspectives in the development of new strategic therapies involving the use of drugs that modulate the host's immune response, preparations that stimulate the immune response or specific immunotherapies to increase the defense capacity.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

Authors' contribution

The authors contributed equally to the elaboration and writing of the manuscript. All authors read and accepted the final version of the article.

Table 1. Recommendations of the WHO guide for the treatment of patients with COVID-19 [6]. Continuation.

Glucocorticoids

- In adult patients with COVID-19 and refractory shock, the use of glucocorticoids in low doses is recommended (B II).
- Routine use of systemic glucocorticoids for the treatment of COVID-19 in hospitalized patients is not recommended unless they are in the intensive care unit (A III).
- Oral glucocorticoid therapy, used for another condition before the diagnosis of COVID-19, should not be discontinued. Additional or stress-induced glucocorticoids may be indicated on a case-by-case basis (A III).
- Inhaled glucocorticoids in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease should not be discontinued in patients with COVID-19 (A III).

HMG-CoA reductase inhibitors (statins)

- People with COVID-19 who are prescribed statin, therapy for the treatment or prevention of cardiovascular disease, should continue these medicines (A III).
- The use of statins for the treatment of COVID-19 is not recommended outside of a clinical trial (A III).

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

- People with COVID-19 should continue NSAID therapy, indicated for a comorbid condition, as recommended by their doctor (A III).
- It is recommended to not make the difference in the use of antipyretic strategies (acetaminophen, NSAIDs) among patients with or without COVID-19 (A III).

ACEIs or ARBs

- People with COVID-19 who are prescribed ACE inhibitors or ARBs for cardiovascular disease (or other indications) should continue to use these medicines (A III).
- The use of ACE inhibitors or ARBs for the treatment of COVID-19 is not recommended outside of a clinical trial (A III).

Note: the strength of the recommendation: A – strong; B – moderate; C – optional. The quality of the evidence that supports the recommendation: I – one or more randomized trials with clinical outcomes and/or validated laboratory endpoints; II – one or more well-designed, nonrandomized trials or observational cohort studies; III – expert opinion.

5. Cheng C., Lee Y., Chen C. *et al.* Lopinavir / ritonavir did not shorten the duration of SARS CoV-2 shedding in patients with mild pneumonia in Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 2020; 3 April.
6. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institute of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>.
7. Delang L., Neyts J. Medical treatment options for COVID-19. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, 2020; April 1-6.
8. Devaux C., Rolain J., Colson P., Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2020; Mar 11: 105938.
9. Du Y., Chen X. Favipiravir: pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2020, Apr 04.
10. Felsenstein S., Herbert J., McNamara P. *et al.* COVID-19: immunology and treatment options. *Clinical Immunology*, 2020; 215: 108448.
11. Gasparyan A., Misra D., Yessirkepov M., Zimba O. Perspectives of immune therapy in Coronavirus Disease 2019. *Korean Med. Sci.*, 2020, May 11; 35 (18): e176.
12. Guo Y., Cao Q., Hong, Z. *et al.* The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Med. Res.*: 2020711.
13. Hoffmann M., Schroeder S., Kleine-Weber H. *et al.* Nafamostat mesylate blocks activation of SARS-CoV-2: new treatment option for COVID-19. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2020 Apr 20; pii: AAC.00754-20.
14. Jamilloux Y., Henry T., Belot A. *et al.* Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun. Rev.*, 2020, May 4; 102567.
15. Jean S., Lee P., Hsueh P. Treatment options for COVID-19: the reality and challenges. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 2020; pii: S1684-1182(20)30094-3.
16. Kruse R. Therapeutic strategies in an outbreak scenario to treat the novel coronavirus originating in Wuhan, China. *F1000Res.*, 2020 Jan 31; 9: 72.
17. Ko W., Rolain J., Lee N. *et al.* Arguments in favour of remdesivir for treating SARS-CoV-2 infections. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2020 Apr; 55 (4): 105933.
18. Lai C., Liu Y., Wang C. *et al.* Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): facts and myths. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 2020, Mar 4. pii: S1684-1182(20)30040-2.
19. Lindsey R. Baden L., Rubin E. Covid-19 – the search for effective therapy. *The New England Journal of Medicine*, 2020; March 23.
20. Liu B., Li M., Zhou Z. *et al.* Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J. Autoimmun.*, 2020; 102452.
21. Mayla G., Fonseca F. Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with SARS-CoV-2 infection: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*, 2020; 3 (4): e208857.
22. McKee D., Sternberg A., Stange U. *et al.* Candidate drugs against SARS-CoV-2 and COVID-19. *Pharmacol. Res.*, 2020 Apr 29; 157: 104859.
23. Misra D., Agarwal V., Gasparyan A. *et al.* Rheumatologists' perspective on Coronavirus Disease 19 (COVID-19) and potential therapeutic targets. *Clin. Rheumatol.*, 2020; Apr 10.
24. Rojas M., Rodríguez Y., Monsalve D. *et al.* Convalescent plasma in Covid-19: possible mechanisms of action. *Autoimmun. Rev.*, 2020, May 5: 102554.
25. Şimşek S., Ünal S. Antiviral treatment of COVID-19. *Turk. J. Med. Sci.*, 2020, 04.21; (SI-1): 611-619.
26. Toniati P., Piva S., Cattalini M. *et al.* Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: a single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmunity Reviews*, 2020; 3 May: 102568.
27. Yousefi B., Valizadeh S., Ghaffari H. *et al.* A global treatments for coronaviruses including COVID-19. *J. Cell Physiol.*, 2020; May 11.
28. Xu X., Ong Y., Wang Y. Role of adjunctive treatment strategies in COVID-19 and a review of international and national clinical guidelines. *Mil. Med. Res.*, 2020, May 5; 7 (1): 22.
29. Wang Y., Zhang D., Du G. *et al.* Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*, 2020; April.

ARTICOL DE SINTEZĂ

Tratamentele medicamentoase, utilizate în cadrul terapiei intensive a pacienților cu SARS-CoV-2: revistă critică de literatură

Adrian Belii^{1,2†}, Veaceslav Crivorucica^{2†},
Ghenadie Severin^{1,3†}, Stanislav Manastarschi^{1,3†},
Victor Iapăscurtă^{1†}, Elvira Fortuna^{1†}

¹Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

²Departamentul de anestezie și terapie intensivă, Institutul de Medicină Urgență, Chișinău, Republica Moldova;

³Secția de anestezie și terapie intensivă, Spitalul Clinic Municipal nr. 1, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 11.05.2020

Data acceptării spre publicare: 15.05.2020

Autor corespondent:

Adrian Belii, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg”
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: adrian.belii@usmf.md

REVIEW ARTICLE

Drug therapy used in intensive care, for patients with SARS-CoV-2: critical review of the literature

Adrian Belii^{1,2†}, Veaceslav Crivorucica^{2†},
Ghenadie Severin^{1,3†}, Stanislav Manastarschi^{1,3†},
Victor Iapăscurtă^{1†}, Elvira Fortuna^{4†}

¹Chair of anesthesiology and reanimatology no. 1 “Valeriu Ghereg”, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

²Department of anesthesia and intensive care, Institute of Emergency Medicine, Chisinau, Republic of Moldova;

³Anesthesia and intensive care unit, Municipal Clinical Hospital no. 1, Chisinau, Republic of Moldova;

⁴Department of plastic, aesthetic surgery and reconstructive microsurgery, Institute of Emergency Medicine, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 11.05.2020

Accepted for publication on: 15.05.2020

Corresponding author:

Adrian Belii, PhD, univ. prof.

Chair of anesthesiology and reanimatology no. 1 “Valeriu Ghereg”
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Ștefan cel Mare și Sfânt bd., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: adrian.belii@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Tratamentele medicamentoase, prescrise pacientului critic cu COVID-19, ținesc numeroase obiective terapeutice. Majoritatea absolută sunt utilizate în cadrul tratamentelor experimentale. Datele publicate actualizează frecvent cunoștințele deținute, prezentând, deseori, rezultate contradictorii.

Ipoteza de cercetare

Sistematizarea și analiza critică a datelor publicate referitoare la tratamentele medicamentoase utilizate la pacientul critic, infectat cu virusul SARS-CoV-2.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Majoritatea absolută a tratamentelor medicamentoase, administrate pacienților critici COVID-19, nu au modificat rata mortalității, durata de ventilare pulmonară artificială sau durata contagiozității. Tratamentele suportive, aplicate în diverse modalități (oxigenoterapia, suportul ventilator noninvasiv, ventilarea pulmonară artificială) rămân a fi indispensabile.

What it is not known yet, about the topic

Drug therapy, prescribed to the critical patient with COVID-19, target numerous therapeutic goals. The vast majority are used in experimental treatments. Published data frequently updates the knowledge held, often presenting contradictory results.

Research hypothesis

Systematization and critical analysis of published data on drug therapy for the critical patients infected with the SARS-CoV-2 virus.

Article's added novelty on this scientific topic

The absolute majority of drug therapy, administered to critical patients with COVID-19 did not modified the mortality rate, duration of artificial pulmonary ventilation or duration of contagion. Supportive treatments, applied in various ways (oxygen therapy, non-invasive ventilatory support, artificial lung ventilation) remains to be indispensable.

Rezumat

Introducere. Răspândirea rapidă și necontrolabilă globală a infecției cu virusul SARS-CoV-2, precum și numărul imens de decese provocate de maladia COVID-19, a impus căutarea grabnică a unor remedii medicamentoase eficiente din diverse clase și cu mecanisme variate de acțiune. Numărul de publicații, în majoritate elaborate în grabă și bazate pe un număr restrâns de cazuri înrolate, cu o metodologie de cercetare precară, a cunoscut o creștere exponențială. De fapt, tratamentele actuale (remediile antivirale, antiinflamatorii, anticitokinice etc.) au fost recomandate fie empiric, fie în baza rezultatelor obținute *in vivo*, fie după publicarea primelor articole, care au raportat rezultate pozitive. Odată cu acumularea materialului factologic, publicațiile mai recente, care abordează tratamentele existente, prescrise pacienților cu COVID-19, demonstrează că acestea nu au influențat în sens pozitiv, practic, niciun parametru clinic relevant. O revistă critică a literaturii devine, astfel, indispensabilă, pentru reevaluarea recomandărilor clinice și, eventual, schimbarea practicii clinice, referitoare la conduita pacientului infectat cu virusul SARS-CoV-2 sau care face maladia COVID-19 în sensul întregului ei spectru de simptome și gravitate.

Material și metode. Studiu de tip revistă narativă de literatură. Căutare bibliografică în baza de date *PubMed*, aplicând cuvintele cheie: „SARS-CoV-2”, „COVID-19”, „antiviral therapy”, „cytokinetic storm”, „antiinflammatory drugs”, „hydroxychloroquine”, „corticoids”, „critical care”, „outcomes”, „Marik protocol”, care au fost combinate între ele. Au fost selectate publicațiile de limbă engleză, *in extenso*, publicate în reviste recunoscute în perioada martie-mai 2020. Prioritate în analiză s-a dat articolelor de sinteză critică de literatură, studiilor randomizate, celor cu eșantioane mari de pacienți. Bibliografia finală a inclus 47 de referințe.

Rezultate. În lupta cu COVID-19, au fost testate zeci de remedii medicamentoase, în majoritate covârșitoare – cu titlu experimental, care s-au focalizat pe următoarele mecanisme: multiplicarea virală, furtuna citokinică, cascada tromboinflamatorie, stresul oxidativ, semnalizarea celulară, leziunea secundară de organ. Comparativ cu primele publicații, cele mai recente demonstrează o lipsă de eficiență clinică a medicamentelor testate. Numeroase alte substanțe se află în fază de testare experimentală.

Concluzii. Deocamdată, niciunul dintre medicamentele existente pe piață, indiferent din clasa din care fac parte sau de mecanismul lor de acțiune, nu are o eficiență reală contra virusului SARS-CoV-2 sau a maladii COVID-19. Tratamentele suportive (oxigenoterapia, modalitățile de suport respirator și de ventilare pulmonară artificială, poziționarea pe burtă), rămân a fi remedii indispensabile de tratament. Investiția în cercetare și în elaborarea noilor medicamente devine provocarea cea mai mare a viitorului imediat.

Cuvinte cheie: tratamente medicamentoase, SARS-CoV-2, COVID-19, pacient critic.

Abstract

Introduction. The rapid and uncontrollable global spread of SARS-CoV-2 virus infection, as well as the huge number of deaths caused by COVID-19 disease, has necessitated the rapid search for effective drug remedies in various classes and with various mechanisms of action. The number of publications, mostly hastily written and based on a small number of enrolled cases, with a poor research methodology, has grown exponentially. In fact, current treatments (antiviral, anti-inflammatory, anti-cytokine etc.) have been recommended either empirically, or based on *in vivo* results, or after the publication of the first articles, which reported positive results. With the accumulation of factual material, more recent publications, addressing existing treatments, prescribed to patients with COVID-19, demonstrates that they have not positively influenced any clinically relevant parameter. A critical review of the literature thus becomes indispensable for re-evaluating clinical recommendations and possibly changing clinical practice regarding the behaviour of a patient infected with the SARS-CoV-2 virus or who has COVID-19 disease in the sense of its full range of symptoms and gravity.

Material and methods. Narrative literature review type of study. Bibliographic search of the *PubMed* database, applying the keywords: „SARS-CoV-2”, „COVID-19”, „antiviral therapy”, „cytokinetic storm”, „antiinflammatory drugs”, „hydroxychloroquine”, „corticoids”, „critical care”, „outcomes”, „Marik protocol”, which were combined with each other. It was selected english-language publications, *in extenso*, published in recognized journals between March and May 2020. Priority in the analysis was given to articles of critical synthesis of literature, randomized studies, those with large samples of patients. The final bibliography included 47 references.

Results. In the fight against COVID-19, were tested dozens of drug remedies, mostly overwhelming – with an experimental basis, which focused on the following mechanisms: viral multiplication, cytokine storm, thromboinflammatory cascade, oxidative stress, cell signaling, secondary lesion body. Compared to the first publications, the most recent ones demonstrates a lack of clinical efficacy of the tested drugs. Many other substances are in the experimental testing phase.

Conclusions. For the moment, none of the existing drugs on the world market, regardless of the class it belong to, or their mechanism of action, there is no real efficacy against the SARS-CoV-2 virus or a COVID-19 disease. Supportive treatments (oxygen therapy, different modalities of respiratory support and artificial pulmonary ventilation, prone position), remains to be an indispensable treatment remedy. Investigation into research and the development of new drugs becomes the biggest challenge of the immediate future.

Key words: drug therapy, SARS-CoV-2, COVID-19, critical patient.

Introducere

Odată cu răspândirea rapidă a infecției cu noul beta-coronavirus (SARS-CoV-2), specialiștii în terapie intensivă s-au confruntat cu creșterea marcată a numărului de cazuri de insuficiență respiratorie acută, secundară maladiei COVID-19. Rata de mortalitate raportată atinge cote de 40-85% în rândul pacienților critici, ventilați pulmonar artificial, în funcție de comorbidități (în special, diabet zaharat, obezitate, hipertensiune arterială, insuficiență renală cronică) [1]. Această rată de mortalitate este mult superioară altor cauze de detresă respiratorie cunoscute. Pe lângă monitorizarea funcțiilor vitale, tratamentul suportiv, oxigenoterapie, suport ventilator (non-invaziv și invaziv) și circulator, sunt utilizați numeroși agenți farmacologici, în care s-a investit speranța unei diminuări a ratei mortalității.

Din decembrie 2019 și până în luna mai 2020, au fost documentate mai mult de 200 de mutații ale coronavirusului de tip nou și au fost descrise numeroase mecanisme patofizologice noi, fapt care necesită o reevaluare sistematică, dar și o actualizare frecventă a informației referitoare la eficiența reală a tratamentelor medicamentoase.

În general, agenții farmacologici în cazul COVID-19 sunt utilizați pentru următoarele scopuri: (1) reducerea ratei de mortalitate; (2) diminuarea duratei de ventilare pulmonară artificială; (3) evitarea progresării insuficienței respiratorii spre necesitatea de intubare și ventilare pulmonară artificială; (4) evitarea complicațiilor trombotice, induse de disfuncția endotelială și tromboinflamarea microvasculară; (5) diminuarea leziunilor secundare, induse de furtuna citokinică și stresul oxidativ; (6) alte ținte terapeutice, de importanță secundară. În COVID-19, majoritatea medicamentelor sunt utilizate off-label, de cele mai multe ori în cadrul protocoalelor experimentale (încercări clinice).

Material și metode

Studiu de tip revistă narativă de literatură. Căutare bibliografică în baza de date *PubMed*, aplicând cuvintele cheie: „SARS-CoV-2”, „COVID-19”, „antiviral therapy”, „cytokinetic storm”, „antiinflammatory drugs”, „hydroxychloroquine”, „corticoids”, „critical care”, „outcomes”, „Marik protocol”, care au fost combinate între ele. Suplimentar, a fost utilizat și motorul de căutare, special elaborat de Dr. Victor Iapăscurtă pentru facilitarea identificării surselor bibliografice referitoare la SARS-CoV-2 // COVID-19 (<https://ciapascurta.shinyapps.io/LitSerchAnesthCovid/>). Au fost selectate publicațiile de limbă engleză, *in extenso*, care au abordat, de preferință, subiecți umani și publicate în reviste recunoscute în perioada martie-mai 2020. Prioritate în analiză s-a dat articolelor de sinteză critică de literatură, studiilor randomizate, celor cu eșantioane mari de pacienți. Bibliografia finală a inclus 47 de referințe.

Rezultate

▪ Lopinavir/Ritonavir (Kaletra, Aluvia)

Lopinavirul, un inhibitor de protează de generația a doua, eficient în tratamentul infecției HIV și SARS-CoV, combinat cu ritonavir pentru a-i crește timpul de înjumătățire plasmatică

Introduction

With the rapid spread of the new beta-coronavirus infection (SARS-CoV-2), intensive care specialists have experienced a marked increase in the number of cases of acute respiratory failure, secondary to COVID-19 disease. The reported mortality rate reaches 40-85% among critical patients with artificial lung ventilation, depending on comorbidities (especially diabetes, obesity, hypertension, chronic renal failure) [1]. This mortality rate is much higher than other known causes of respiratory distress. In addition to monitoring vital functions, supportive treatment, oxygen therapy, ventilatory support (noninvasive and invasive) and circulatory support, are used many pharmacological agents, in which has been invested the hope of decreasing mortality rate.

From December 2019 to May 2020, were documented more than 200 mutations of the new type of coronavirus and numerous new pathophysiological mechanisms have been described, which requires a systematic reassessment, but also a frequently update information on real efficacy of drug therapy.

Generally, pharmacological agents in the case of COVID-19 are used for the following purposes: (1) reduction of the mortality rate; (2) reduction of the duration of artificial pulmonary ventilation; (3) avoiding the progression of respiratory failure towards the need for intubation and artificial pulmonary ventilation; (4) avoidance of thrombotic complications, induced by endothelial dysfunction and microvascular thromboinflammation; (5) reduction of secondary lesions, induced by cytokine storm and oxidative stress; (6) other therapeutic targets of secondary importance. In COVID-19, most drugs are used off-label, most often in experimental protocols (clinical trials).

Material and methods

Narrative literature review type of study. Bibliographic search of the *PubMed* database, applying the keywords: „SARS-CoV-2”, „COVID-19”, „antiviral therapy”, „cytokinetic storm”, „anti-inflammatory drugs”, „hydroxychloroquine”, „corticoids”, „critical care”, „outcomes”, „Marik protocol”, which were combined with each other. In addition, was used the search engine, specially developed by Dr. Victor Iapăscurtă to facilitate the identification of bibliographic sources related to SARS-CoV-2 // COVID-19 (<https://ciapascurta.shinyapps.io/LitSerchAnesthCovid/>). Were selected the english-language publications, *in extenso*, which preferably addressed human subjects and published in recognized journals between March and May 2020. Priority in the analysis was given to articles of critical synthesis of literature, randomized studies, those with large samples of patients. The final bibliography included 47 references.

Results

▪ Lopinavir/Ritonavir (Kaletra, Aluvia)

Lopinavir, a second-generation protease inhibitor, that is effective in treating HIV and SARS-CoV infection, in combination with ritonavir to increase its plasma half-life (LPV/r), has been recommended for the treatment of COVID-19 [2].

(LPV/r), a fost recomandat pentru tratamentul COVID-19 [2]. Cu toate că primele publicații au prezentat rezultate pozitive, datele mai recente nu le confirmă [3]. Astfel, un studiu randomizat, care a inclus 199 de pacienți cu forma severă COVID-19, care au primit LPV/r (400/100 mg × 2 ori pe zi – 14 zile) nu a prezentat vreo diferență în ameliorarea stării pacientului. O oarecare ameliorare a fost observată la un subgrup de pacienți, care au avut o vechime a infectării sub 12 zile [4]. În schimb, efectele adverse produse de combinația lopinavir/ritonavir (anorexie, greață, pirozis, diaree, dureri abdominale, erupții cutanate, hepatocitoliză, pancreatită acută), precum și interacțiunile medicamentoase, mediate de inhibiția CYP3A4, pun la îndoială utilitatea acestui medicament [3].

▪ **Remdesivir**

Remdesivirul este un analog nucleozidic, cu structură similară tenofovirului, eficient *in vitro* contra la numeroase specii de ARN-virusuri, inclusiv Ebola, HIV, HVB, virusul Marburg, Nipah, Hendra, *Paramixoviridae*, *Pneumoviridae*, precum și SARS-CoV și MERS-CoV. Interferează cu ATP-ul în procesul de transcripție, blocând ARN polimeraza ARN dependentă. Culturile celulare, infectate cu coronavirus în prezența remdesivirului au indus mutații care permitea replicarea virală în continuare [8]. Tratamentul cu remdesivir al maladiilor virale nu a înregistrat efecte adverse [6, 7]. Primul studiu observațional despre utilizarea remdesivirului în COVID-19 fost comunicat pe 10 aprilie 2020, unde s-a raportat o reducere a dependenței de oxigen după 10 zile de tratament la 68% din pacienți. Totuși, reducerea dependenței de oxigen după 10 zile se observă și fără niciun tratament antiviral, la pacienții necritici. Alte câteva trialuri sunt în derulare, fără rezultate publicate, deocamdată [8].

▪ **Faviripavir**

Faviripavirul este, de asemenea, un analog nucleozidic, utilizat în tratamentul infecțiilor cu Ebola, arena-, bunya-, lavi- și filovirusuri, care cauzează febre hemoragice, unde a demonstrat o oarecare reducere a ratei de mortalitate. Din acest motiv, este privit drept candidat împotriva SARS-CoV-2. Deocamdată, însă, nu există niciun rezultat publicat. Șase trialuri în fază de execuție, toate – în China [9].

▪ **Umifenovir (Arbidol)**

Eficient împotriva virusului gripal, umifenovirul a demonstrat și o eficiență *in vitro* contra virusului SARS-CoV-2 [10]. Un singur studiu clinic publicat, a fost efectuat pe 120 de pacienți și a comparat eficiența arbidolului față de faviripavir. În rezultat, o ameliorare a stării după 7 zile de tratament au prezentat 55,86% dintre pacienții tratați cu arbidol, față de 71,43%, tratați cu faviripavir, primul prezentând, deci, rezultate inferioare. Actualmente, 3 trialuri de fază IV cu arbidol sunt în derulare, toate – în China [11].

▪ **Darunavir**

Darunavirul este un antiviral eficient contra virusul HIV-1, cu activitate anti-SARS-CoV-2 *in vitro*. Compania care l-a inventat (Janssen) îi rezervă rolul de booster, similar ritonavirului [12]. Singurul studiu clinic, efectuat în Centrul Clinic de Sănătate Publică (SPHCC) din Shanghai pe 30 de pacienți, nu a identificat nicio eficiență a darunavirului contra coronavirusului de tip nou [13].

Although the first publications showed positive results, more recent data do not confirm that [3]. Thus, a randomized study, which included 199 patients with severe COVID-19, who received LPV/r (400/100 mg × 2 times daily – 14 days) did not show any difference in improving the patient's condition. Some improvement was observed in a subgroup of patients, who had an infection of less than 12 days [4]. In contrast, the adverse effects of the lopinavir/ritonavir combination (anorexia, nausea, pyrosis, diarrhea, abdominal pain, rash, hepatocytolysis, acute pancreatitis) and drug interactions mediated by CYP3A4 inhibition, call into question the usefulness of this drug [3].

▪ **Remdesivir**

Remdesivir is a nucleoside analogue with a tenofovir-like structure, that is effective *in vitro* against many species of RNA viruses, including Ebola, HIV, HBV, Marburg virus, Nipah, Hendra, *Paramixoviridae*, *Pneumoviridae*, as well as SARS-CoV and MERS-CoV. It interferes with ATP in the transcription process, blocking RNA-dependent RNA polymerase. Cell cultures infected with coronavirus in the presence of remdesivir induced mutations that allowed further viral replication [8]. Remdesivir treatment of viral diseases did not show adverse effects [6, 7]. The first observational study on the use of remdesivir in COVID-19, was reported on April 10, 2020, where a reduction in oxygen dependence after 10 days of treatment was reported in 68% of patients. However, the reduction of oxygen dependence after 10 days is observed without any antiviral treatment in non-critical patients. Several other trials are ongoing, with no published results yet [8].

▪ **Faviripavir**

Faviripavir is also a nucleoside analogue used in the treatment of infections with Ebola, arena-, bunya-, lavi- and filoviruses, which cause haemorrhagic fevers, where it has been shown to reduce the mortality rate. For this reason, it is seen as a candidate against SARS-CoV-2. So far, however, there are no published results. Six trials in execution, all – in China [9].

▪ **Umifenovir (Arbidol)**

Effective against influenza virus, umifenovir has also been shown to be effective *in vitro* against SARS-CoV-2 virus [10]. A single published clinical study, was performed on 120 patients and was compared efficacy of arbidol to faviripavir. Regarding the result, the improvement of a condition after 7 days of treatment, presented 55,86% of the arbidol treated patients, a rate of 71.43%, treated with faviripavir, thus, the first presenting inferior results. Currently, 3 trials of IV phase with arbidol are underway, all – in China [11].

▪ **Darunavir**

Darunavir is an effective antiviral against HIV-1 virus, with anti-SARS-CoV-2 activity *in vitro*. The company that invented it (Janssen) reserves the role of booster, similar to ritonavir [12]. The only clinical study, conducted in the Clinical Center of Public Health (SPHCC) in Shanghai on 30 patients, did not identify any efficacy of darunavir against new-type coronavirus [13].

▪ Hidroxicloroquina (Plaquenil)

Se presupune că hidroxicloroquina (un preparat antimalaric) poate reduce transmiterea virală prin alcalinizarea fagolizozomului intracelular, fapt ce previne fuziunea virionului și răspândirea lui [14]. Rezultatele preliminare ale testării clinice au asociat utilizarea de hidroxicloroquină cu reducerea febrei, ameliorarea tabloului imagistic pulmonar, încetinirea progresării maladiei [15, 16]. Studiile franceze arată la o acțiune antivirală sinergică a combinației dintre hidroxicloroquină și azitromicină [17, 18]. În baza acestor studii și a altor comunicări similare, prescrierea de hidroxicloroquină la pacienții cu COVID-19 a cunoscut o largă răspândire. Totuși, ghidurile prestigioasei platforme internaționale *Surviving Sepsis Campaign* referitoare la tratamentul pacienților critici COVID-19 nu o menționează în lista tratamentelor de rutină [19]. O explicație ar fi că testele clinice efectuate nu au inclus și contingentul de pacienți critici, la care se administrează multe alte medicamente (interacțiuni!) și care prezintă disfuncții / leziuni de organ (risc sporit de toxicitate, efecte adverse severe). Apoi, datele publicate despre eficiența hidroxicloroquinei nu par convingătoare: studiul lui Gautret Ph. *et al.* (2020) s-a bazat pe o cohortă de doar 20 de pacienți (dintre care 6 au primit în asociere azitromicină), cu o durată de observare de 6 zile și alți numeroși factori de bias [17]. Celălalt studiu francez nu a avut lot de control [18]. Studiul lui Guan W. (2020) a avut o descriere foarte sumară a criteriilor de includere și exclude, iar rezultatele tratamentului cu hidroxicloroquină au fost similare cu cele obținute la pacienții netratați [20]. Studiul lui Chen J. (2020) nu a găsit diferențe în încărcătura virală (PCR, frotiu nazofaringeal) la ziua a 7-ea în rândul pacienților tratați cu hidroxicloroquină [4]. După finalizarea tratamentului cu hidroxicloroquină, persistența virusului SARS-CoV-2 în frotiu nazofaringian a fost raportat la 8 din 10 pacienți [21].

Alt aspect ce trebuie de luat în considerație în balanța risc/beneficiu (NNT/NNH) sunt efectele adverse ale hidroxicloroquinei. Utilizarea la scară largă a hidroxicloroquinei a fost intens promovată, uneori politizată, ca fiind un medicament eficient datorită efectului potențial antiinflamator și antiviral. Totuși, hidroxicloroquina are un efect proaritmie puternic prin creșterea intervalului QT [22]. Efectul aritmogen este puternic amplificat la interacțiunea cu alte medicamente cu efect similar [23]. Există numeroase opinii referitoare la doza optimă de hidroxicloroquină, precum și la mărimea intervalului QT, care impune stoparea tratamentului. În cazul maladiei COVID-19, creșterea intervalului QT este, oarecum, „tolerată” la pacienții gravi, însă riscul este amplificat de hipoxemie, comorbiditatea cardiovasculară, diabet, tulburări electrolitice [24, 25]. Creșterea intervalului QT peste 500 de ms sau cu mai mult de 60 ms a fost observată la 93% dintre pacienții tratați cu hidroxicloroquină (singură sau în combinație cu azitromicina) [25, 26]. Actualmente (accesat: 12.04.2020), pe site-ul www.trials.gov sunt înregistrate 63 de trialuri care abordează hidroxicloroquina sub diferite aspecte; niciunul dintre ele, deocamdată, nu este finalizat. Alte 26 de studii similare sunt înregistrate pe portalurile de cercetare din China, toate – în fază de realizare. Preliminar, hidroxicloroquina nu a demonstrat un efect preventiv sau curativ cuantificabil.

▪ Hidroxicloroquina (Plaquenil)

It is assumed that hydroxychloroquine (an antimalarial drug) can reduce viral transmission by alkalinizing the intracellular phagolysosome, which prevents virion fusion and spread [14]. Preliminary results of clinical testing have associated the use of hydroxychloroquine with fever reduction, improved pulmonary imaging, slowing disease progression [15, 16]. French studies show a synergistic antiviral action of the combination of hydroxychloroquine and azithromycin [17, 18]. Based on these studies and other similar communications, the prescription of hydroxychloroquine in patients with COVID-19 has become widespread. However, the guidelines of the prestigious international platform *Surviving Sepsis Campaign* on the treatment of critical patients COVID-19 do not mention it in the list of routine treatments [19]. One explanation would be, that performed clinical tests did not include the contingent of critical patients, who are given many other drugs (interactions!) and who have organ dysfunctions / injuries (increased risk of toxicity, severe adverse effects. Also, the published data on the efficacy of hydroxychloroquine do not seem convincing: the study of Gautret Ph. *et al.* (2020) was based on a cohort of only 20 patients (6 of whom received azithromycin in combination), with a duration of observation of 6 days and many other bias factors [17]. The other french study did not have a control group [18]. Guan W.'s (2020) study had a very brief description of the inclusion and exclusion criteria, and the results of hydroxychloroquine treatment were similar to those obtained in untreated patients [20]. Chen J.'s (2020) study found no differences in viral load (PCR, nasopharyngeal swab) at day 7 among patients treated with hydroxychloroquine [4]. After completion of hydroxychloroquine treatment, the persistence of SARS-CoV-2 virus in the nasopharyngeal swab was reported in 8 out of 10 patients [21]. Another aspect to consider in the risk/benefit balance (NNT/NNH) is the adverse effects of hydroxychloroquine. The widespread use of hydroxychloroquine has been intensely promoted, sometimes politicized, as an effective drug due to its potential anti-inflammatory and antiviral effect. However, hydroxychloroquine has a strong proarrhythmic effect by increasing the QT interval [22]. The arrhythmogenic effect is strongly amplified when interacting with other drugs with a similar effect [23]. There are many opinions about the optimal dose of hydroxychloroquine, as well as the size of the QT interval, which requires stopping treatment. In the case of COVID-19 disease, the increase of the QT interval is somewhat “tolerated” in severe patients, but the risk is amplified by hypoxemia, cardiovascular comorbidity, diabetes, electrolyte disorders [24, 25]. Increased QT interval above 500 ms or more than 60 ms was observed in 93% of patients treated with hydroxychloroquine (alone or in combination with azithromycin) [25, 26]. Currently (accessed: 12.04.2020), on the website www.trials.gov there are 63 trials that address hydroxychloroquine in various aspects; none of them, have been completed yet. Another 26 similar studies are registered on research portals from China, all – in progress. Preliminarily, hydroxychloroquine did not demonstrate a quantifiable preventive or curative effect.

▪ **Tocilizumab (Actemra)**

Furtuna citokinică în COVID-19 prezintă nivele plasmatiche înalte de IL-6, IL-2, IL-7, IL-10 și TNF, toate fiind proinflamatorii. Tocilizumabul este un anticorp monoclonal umanizat contra receptorului IL-6. Utilizat epizodic în China, Italia, Republica Moldova (Institutul de Medicină Urgentă, IMU). Câteva cazuri clinice descrise în literatură au relatat despre o formă ușoară a COVID-19 la pacienții cu comorbidități severe, tratați cronic cu tocilizumab. Primul rezultat al unui studiu observațional a fost publicat pe 6 aprilie 2020 (15 pacienți înrolați), însă rezultatele au fost negative [27]. Două studii clinice randomizate, începute în SUA, 2 – în China și unul în Italia vor prezenta primele concluzii, estimativ în septembrie 2020 [28, 29].

▪ **Sarilumab (Kevzara)**

Sarilumabul, ca și Tocilizumabul, este un antagonist al receptorului IL-6. Un studiu de fază II/III, început la 16 martie 2020 de către companiile *Regeneron Pharmaceuticals* și *Sanofi*, care are obiectivul înrolării a 400 de pacienți, va estima efectele antiinflamatorii și clinice ale sarilumabului [30].

▪ **Azitromicina**

În contextul tratamentului COVID-19, azitromicina este privită ca un preparat complementar cu acțiune antivirală și nu ca antibiotic, fiind pe locul doi după frecvența recomandării în protocoalele de tratament a 30 de țări chestionate, fiind prescris și în Republica Moldova [31]. Acțiunea antivirală poate fi observată *in vitro* doar în prezența antiviralelor sau a hidroxichloroquinei (efect sinergic). Prolungirea intervalului QT, toxicitatea hepatică și renală, în special la administrarea concomitentă cu antivirale și hidroxichloroquină impune o precauție sporită [33, 33]. O analiză sistematizată de literatură, efectuată de Gbinigie K. și Frie K. (12 mai, 2020) nu a identificat decât 3 comunicări științifice din 230, care au prezentat o metodologie de cercetare și raportare adecvată despre utilitatea azitromicinei în tratamentul COVID-19. Concluzia: nu există argumente pentru tratarea COVID-19 cu azitromicină, decât în cadrul unui trial clinic [34].

▪ **Antiinflamatoarele nonsteroidice**

Agenția Federală Belgiană pentru Medicamente și Produse ale Sănătății pe data de 16 martie 2020 a emis un comunicat, unde menționează că utilizarea de AINS și corticosteroizi poate conduce spre complicații serioase. În mod similar, Autoritățile Franceze atenționează despre pericolul utilizării ibuprofenului la pacienții COVID-19. Totuși, aceste atenționări au fost foarte curând (19 aprilie 2020) combătute de Organizația Mondială a Sănătății, în urma analizei a 73 de studii care s-au axat pe utilizarea de AINS în infecțiile respiratorii acute [35]. Cei drept, niciunul dintre studii nu a fost efectuat pe pacienții COVID-19. O analiză a 13 studii, efectuată de Russell B. *et al.* (2020), de asemenea, nu a identificat argumente împotriva utilizării de AINS la pacienții cu COVID-19 [36]. Cu toate acestea, Franța, din precauție, nu recomandă utilizarea AINS la pacienții COVID. Iar Fang L. *et al.* (2020) sugerează că diabetul zaharat, hipertensiunea arterială și tratamentul cu ibuprofen cresc densitatea de receptori pentru ACE2, fapt ce ar putea facilita infectarea cu SARS-CoV-2 [37]. În cele din urmă, nu trebuie de uitat aspectele clasice, ce țin de utilizarea AINS la pacienții critici, inclusiv de origine COVID-19: hipotensiu-

▪ **Tocilizumab (Actemra)**

The cytokine storm in COVID-19 has high plasma levels of IL-6, IL-2, IL-7, IL-10 and TNF, all of which are proinflammatory. Tocilizumab is a humanized monoclonal antibody against the IL-6 receptor. Used episodically in China, Italy, Republic of Moldova (Institute of Emergency Medicine). Several clinical cases described in the literature have reported a mild form of COVID-19 in patients with severe comorbidities, treated chronically with tocilizumab. The first result of an observational study was published on April 6, 2020 (15 patients enrolled), but the results were negative [27]. Two randomized clinical trials, started in the USA, 2 – in China and one in Italy will present the first conclusions, estimated in September 2020 [28, 29].

▪ **Sarilumab (Kevzara)**

Sarilumab, like Tocilizumab, is an IL-6 receptor antagonist. A phase II/III study, started on March 16, 2020 by *Regeneron Pharmaceuticals* and *Sanofi* companies, which aims to enroll 400 patients, will estimate the anti-inflammatory and clinical effects of sarilumab [30].

▪ **Azitromycin**

In the context of COVID-19 treatment, azithromycin is considered as a complementary drug with antiviral action and not as an antibiotic, being on the second place after the frequency of recommendation in the treatment protocols of 30 surveyed countries, being prescribed in the Republic of Moldova [31]. The antiviral action can be observed *in vitro* only in the presence of antivirals or hydroxychloroquine (synergistic effect). Prolonged QT interval, hepatic and renal toxicity, especially when co-administered with antivirals and hydroxychloroquine require an increased caution [32, 33]. A systematic review of the literature by Gbinigie K. and Frie K. (May 12, 2020) identified only 3 scientific papers out of 230, which presented an adequate research and reporting methodology on the usefulness of azithromycin in the treatment of COVID-19. Conclusion: there are no arguments for the treatment of COVID-19 with azithromycin, except in a clinical trial [34].

▪ **Nonsteroidal anti-inflammatory drugs**

The Belgian Federal Agency for Medicines and Health Products issued a statement on March 16, 2020, stating that the use of NSAIDs and corticosteroids could lead to serious complications. Similarly, the French authorities warn of the danger of using ibuprofen in COVID-19 patients. However, these warnings were very soon (April 19, 2020) opposed by the World Health Organization, following the analysis of 73 studies that focused on the use of NSAIDs in acute respiratory infections [35]. In fact, none of the studies were performed on COVID-19 patients. An analysis of 13 studies by Russell B. *et al.* (2020), also did not identify arguments against the use of NSAIDs in patients with COVID-19 [36]. However, France, as a precaution, does not recommend the use of NSAIDs in COVID patients. Fang L. *et al.* (2020) suggest that diabetes, hypertension, and ibuprofen treatment increase the density of ACE2 receptors, which could facilitate SARS-CoV-2 infection [37]. Finally, we must not forget the classic aspects related to the use of NSAIDs in critical patients, including COVID-19 origin: hy-

nea arterială, hipoxemia, utilizarea concomitentă de medicamente nefrotice, vasopresori, pacientul de peste 65 de ani, diabetul zaharat etc., fac periculoasă utilizarea de AINS. Aceste circumstanțe sunt întrunite la majoritatea absolută a pacienților critici COVID-19, fapt ce limitează la cazuri excepționale prescrierea de AINS în unitățile de terapie intensivă.

▪ **Corticosteroidii**

Administrarea sau nu a corticosteroidilor la pacienții cu COVID-19 rămâne a fi clarificată. Există numeroase publicații atât pro, cât și contra, un consens deocamdată nu a fost obținut. Studiile efectuate pe durata epidemiilor trecute, cauzate de SARS-CoV și MERS-CoV, au demonstrat că administrarea de corticosteroidi a fost asociată cu creșterea încărcăturii virale, a probabilității de reinfectare sau a instalării ARDS [38]. Concluzii similare au fost lansate după studierea pacienților cu COVID-19 [39]. Actualmente, OMS-ul nu recomandă administrarea corticosteroidilor în mod sistematic la pacienții COVID-19 din cauza efectelor adverse potențiale [40]. Abordarea practică a multor centre de terapie intensivă europene constă în prescrierea de scurtă durată de corticosteroidi după faza de viremie, la debutul furtunii citokinice.

▪ **Acidul ascorbic**

Dozele mari de vitamina C (începând cu 6.000 mg și până la 12.000 mg în 24 de ore intravenos timp de 7 zile) au demonstrat un efect protector în cazul ARDS indus de sepsis. Cu toate că nu există studii similare pe pacienții COVID-19, această practică este destul de răspândită, deoarece acidul ascorbic nu produce efecte adverse importante. Mecanismul exact de acțiune nu este cunoscut, se presupune că acidul ascorbic induce sinteza de ionofori (CFTR, aquaporină-5, EnaC, Na⁺/K⁺-ATPază) implicați în drenarea fluidelor din interstițiul pulmonar [41, 42]. La 14 februarie 2020, în Spitalul Zhongnan a început un trial randomizat (NCT04264533), care va fi finalizat către luna septembrie 2020.

▪ **Vitamina D**

Vitamina D este implicată în modularea cascadelor inflamatorii, oxidative și ale apoptozei celulare. Studiile efectuate pe 502.624 de participanți nu au găsit nicio asociere dintre nivelele plasmatice de vitamină D și riscul de infectare cu SARS-CoV-2, inclusiv la pacienții de culoare sau minorități etnice. Tratamentul complementar cu vitamină C în asociere cu alte vitamine sau suplimente alimentare nu a modificat parametrii de infectare, evoluție, mortalitate sau de recuperare al pacienților COVID-19 [43, 44].

▪ **Anticoagulantele directe (heparinele fracționate și nefracționată)**

Infecția cu SARS-CoV-2 crește riscul de complicații trombotice, acest risc crescând exponențial odată cu gravitatea maladiei. Mecanismul patogenetic tromboinflamator devine deosebit de periculos în formele grave ale maladiei, odată cu derularea furtunii citokinice. Nivelul sporit de D-dimeri și de fibrinogen indică la o activitate procoagulantă microvasculară generalizată, fapt demonstrat de cercetările morfopatologice ale cadavrelor [45]. Creșterea D-dimerilor de 4-5 ori față de valorile normale, chiar și la pacienții asimptomatici, impune spitalizare cu tratament anticoagulant, deoarece are loc o producție exagerată de trombină [46]. În acest sens, sunt re-

potension, hypoxemia, concomitant use of nephrotoxic drugs, vasopressors, the patient over 65 years, diabetes etc., make the use of NSAIDs dangerous. These circumstances are common in the vast majority of critical patients with COVID-19, which limits the prescribing of NSAIDs in intensive care units to exceptional cases.

▪ **Corticosteroids**

The administration or not of corticosteroids in patients with COVID-19 remains to be clarified. There are many publications both for and against, a consensus has not yet been reached. Studies conducted during past epidemics, caused by SARS-CoV and MERS-CoV, have shown that corticosteroid administration has been associated with increased viral load, likelihood of reinfection or ARDS [38]. Similar conclusions were drawn after studying patients with COVID-19 [39]. Currently, the WHO does not recommend the administration of corticosteroids systematically to COVID-19 patients, due to potential adverse effects [40]. The practical approach of many european intensive care centers, is in favour to prescribe short-term corticosteroids after the viremia phase, at the onset of the cytokine storm.

▪ **Ascorbic acid**

High doses of vitamin C (starting with 6.000 mg and up to 12.000 mg in 24 hours intravenously for 7 days) have shown a protective effect in ARDS induced by sepsis. Although there are no similar studies in COVID-19 patients, this practice is quite widespread, because ascorbic acid does not produce significant adverse effects. The exact mechanism of action is not known, it is assumed that ascorbic acid induces the synthesis of ionophores (CFTR, aquaporin-5, EnaC, Na⁺/K⁺-ATPase) involved in the drainage of fluids from the pulmonary interstitium [41, 42]. On February 14, 2020, began a randomized trial (NCT04264533) at Zhongnan Hospital, which will be completed by September 2020.

▪ **Vitamin D**

Vitamin D is involved in modulating inflammatory, oxidative and cellular apoptosis cascades. Studies in 502.624 participants found no association between plasma vitamin D levels and the risk of SARS-CoV-2 infection, including in patients of color or ethnic minorities. Complementary treatment with vitamin C in combination with other vitamins or dietary supplements did not alter the parameters of infection, evolution, mortality or recovery of COVID-19 patients [43, 44].

▪ **Direct anticoagulants (low-molecular-weight and unfractionated heparins)**

SARS-CoV-2 infection increases the risk of thrombotic complications, this risk increasing exponentially with the severity of the disease. The pathogenetic thromboinflammatory mechanism becomes particularly dangerous in severe forms of the disease, with the development of the cytokine storm. Increased levels of D-dimers and fibrinogen indicate a generalized microvascular procoagulant activity, as demonstrated by morphopathological research of cadavers [45]. The increase of D-dimers 4-5 times compared to normal values, even in asymptomatic patients, requires hospitalization with anticoagulant treatment, because there is an excessive production of thrombin [46]. In this regard, fractionated heparins (LMWH)

comandate heparinele fracționate (LMWH) în formele ușoare, medii și grave, sau heparina nonfracționată (în cazurile grave și cele critice) în doze curative sau, chiar mai mari decât în recomandările de tratament cunoscute, deoarece nivelul înalt de fibrinogen, de D-dimeri sau nivelul redus de anti-trombină reflectă o rezistență față de anticoagulare și un fenotip procoagulant, ce evoluează spre leziune secundară a organelor [46, 47].

▪ **Alte medicamente, testate experimental sau clinic contra SARS-CoV-2 sau COVID-19 (Tabelul 1)**

in mild, moderate and severe forms, or non-fractionated heparin (in severe and critical cases) in curative doses or even higher than in known treatment recommendations are recommended, because the high level of fibrinogen, of D-dimers or the low level of anti-thrombin reflects a resistance to anticoagulation and a procoagulant phenotype, which progresses to secondary organ damage [46, 47].

▪ **Other drugs, experimentally or clinically tested against SARS-CoV-2 or COVID-19 (Table 1)**

Tabelul 1. Remedii medicamentoase, evaluate experimental și clinic contra SARS-CoV-2 (COVID-19).

Medicamentul	Comentarii
Thymosin alfa-1	Este un peptid hormonal timic, cu acțiune imunomodulatorie, imunostimulatorie. Rezultatele testării la pacienții COVID-19 nu au fost, deocamdată, comunicate.
Ciclosporina A	Acțiune imunosupresoare prin blocarea ciclofilinei A (imunofilinei) – receptorul celular al ciclosporinei A, ar putea inhiba replicarea coronavirusurilor, inclusiv SARS-CoV. Derivații de ciclosporină ar putea fi o pistă de cercetare.
Interferonii (tip I și tip II)	IFN I pot inhiba replicarea SARS-CoV și MERS-CoV. Combinația dintre IFN-beta cu remdesivir manifestă activitate antivirală semnificativă. Rămâne de confirmat clinic eficiența.
Gamaglobulina	Considerată cel mai sigur imunomodulator utilizat în tratamentul sepsisului, cu toate că mai multe studii randomizate vs. placebo multicentrice nu au demonstrat reducerea mortalității. Respectiv, nu sunt argumente pentru recomandarea în SARS-Cov-2.
Melatonina	Acțiune antiinflamatorie, anticitokinică, antioxidantă și imunostimulantă, descrise prin mecanisme biochimice și de semnalizare celulară foarte complexe, care pot forma o acțiune virucidă indirectă. Recomandată empiric ca și tratament adjuvant, ținând cont de profilul înalt de siguranță al melatoninei. Este recomandată testarea eficienței clinice a medicamentului.
Famotidina	Comunicări anecdotice privind efectul pozitiv al dozelor foarte înalte (1000 mg/24 de ore) de famotidină în COVID-19. De fapt, fără un material factologic rezonabil.
Ribavirina	Analog guanozinic, utilizat în trecut în tratamentul virusului sincițial respirator la copii, iar în combinație cu interferonul – în tratamentul HVC. Testat la pacienții cu MERS-CoV, fără efect pozitiv, în schimb, a redus concentrația de hemoglobină în sânge, fapt ce îi limitează testarea pentru SARS-CoV-2.
Nitazoxanidul	Imunomodulator, care interferează replicarea ARN viral și producerea de interferon de tip I <i>in vitro</i> , fapt ce presupune un efect antiviral cu spectru larg. Însă, testarea eficienței nitazoxanidului contra virusului gripal nu au demonstrat vreun efect pozitiv. Dozele terapeutice și modalitatea de administrare nestabilite.
Ivermectina	Imunomodulator antiparazitic, cu efect antiviral <i>in vitro</i> . Inhibă internalizarea proteinelor virale prin blocarea heterodimerului de importanță 1. Anumite efecte antivirale (gripal, dengue, West Nile, Zika) au fost observate la șoareci. La oameni, testat contra virusului dengue (Tailanda, 2014-2017), fără efect. Activitate anti-SARS-CoV-2 identificată doar <i>in vitro</i> .

▪ **Interacțiunile medicamentoase**

Majoritatea pacienților critici cu COVID-19 au comorbidități, fapt ce rezultă în polifarmacie care produc, inevitabil, interacțiuni medicamentoase severe, unele fiind cu potențial letal. Aceste interacțiuni au fost sistematizate, iar tratamen-

▪ **Drug interactions**

The majority of critical patients with COVID-19 have comorbidities, which results in polypharmacy that inevitably causes severe drug interactions, some of which are potentially fatal. These interactions have been systematized, and

Table 1. Medicinal remedies, experimentally and clinically evaluated against SARS-CoV-2 (COVID-19).

Medicine	Comments
Thymosin alfa-1	A thymic hormonal peptide, with immunomodulatory, immunostimulatory action. The results of testing on COVID-19 patients have not yet been reported
Cyclosporin A	Immunosuppressive action by blocking cyclophilin A (immunophilin) – the cellular receptor of cyclosporine A, could inhibit the replication of coronaviruses, including SARS-CoV. Cyclosporine derivatives could be a research trail.
Interferons (type I and type II)	IFN I can inhibit SARS-CoV and MERS-CoV replication. The combination of IFN-beta with remdesivir shows significant antiviral activity. The efficacy remains clinically confirmed.
Gammaglobuline	Considered the safest immunomodulator used in the treatment of sepsis, although several randomized trials vs. multicenter placebos have not been shown to reduce mortality. Respectively, there are no arguments for the recommendation in SARS-Cov-2.
Melatoninum	Anti-inflammatory, anti-cytokine, antioxidant and immunostimulatory action, described by very complex biochemical and cellular signaling mechanisms, which can form an indirect virucidal action. Empirically recommended as an adjuvant treatment, given the high safety profile of melatonin. It is recommended to test the clinical efficacy of the drug.
Famotidine	Anecdotal reports on the positive effect of very high doses (1000 mg/24 hours) of famotidine in COVID-19. In fact, without reasonable factual material.
Ribavirine	Guanosine analogue, used in the past in the treatment of respiratory syncytial virus in children, and in combination with interferon – in the treatment of HCV. Tested in patients with MERS-CoV, without a positive effect, instead, it reduced the concentration of hemoglobin in the blood, which limits the testing for SARS-CoV-2.
Nitazoxanide	Immunomodulator, which interferes with viral RNA replication and the production of type I interferon <i>in vitro</i> , which implies a broad-spectrum antiviral effect. However, testing the effectiveness of nitazoxanide against influenza virus has not shown any positive effect. Therapeutic doses and method of administration are not established.
Ivermectine	Antiparasitic immunomodulator, with <i>in vitro</i> antiviral effect. Inhibits the internalising of viral proteins by blocking the importin 1 heterodimer. Certain antiviral effects (influenza, dengue, West Nile, Zika) have been observed in mice. In humans, tested against dengue virus (Thailand, 2014-2017), without effect. Anti-SARS-CoV-2 activity identified only <i>in vitro</i> .

tele prescrise pacienților pot fi, în acest sens, verificate online (<https://www.covid19-druginteractions.org/checker>). Portalul respectiv oferă și o notă explicativă referitor la interacțiunile constatate.

Concluzii

Răspândirea rapidă și necontrolabilă globală a infecției cu beta-coronavirusul de tip nou SARS-CoV-2, precum și numărul imens de decese provocate de maladia COVID-19, a impus căutarea grabnică a unor remedii medicamentoase eficiente din diverse clase farmacologice și cu mecanisme variate de acțiune. Abundența de publicații, în majoritate elaborate în grabă și bazate pe un număr restrâns de cazuri înrolate, cu o metodo-

the treatments prescribed to patients can, in this sense, be verified online (<https://www.covid19-druginteractions.org/checker>). That portal also provides an explanatory note on the interactions found.

Conclusions

The rapid and uncontrollable global spread of SARS-CoV-2 beta-coronavirus infection, as well as the huge number of deaths caused by COVID-19 disease, has necessitated the rapid search for effective drug remedies in various pharmacological classes and with various mechanisms of action. The abundance of publications, mostly hastily written and based on a small number of enrolled cases, with a poor research meth-

logie de cercetare precară, a cunoscut o creștere exponențială. Numeroasele tratamente, prescrise pacienților cu COVID-19, nu au probat vreo diferență în rata de mortalitate, necesitatea de ventilare pulmonară artificială, durata de internare pe terapie intensivă sau eliberare de virus. Beneficiul clinic nu este cuantificabil întotdeauna, însă dauna cauzată de efectele adverse ale medicamentelor utilizate este întotdeauna reală (*primum non nocere*). Validarea noilor tratamente trebuie făcută doar după efectuarea studiilor prospective, randomizate, cu o metodologie riguroasă, rezultatele cărora să fie examinate sub forma unei metanalize. Investiția în cercetare și în elaborarea noilor medicamente devine provocarea cea mai mare a viitorului imediat.

Contribuția autorilor

Autorii au contribuit în mod egal la căutarea literaturii științifice, selectarea bibliografiei, citirea și analiza referințelor biografice, la scrierea manuscrisului și la revizuirea lui colegială. Toți autorii au citit și au aprobat versiunea finală a articolului.

Declarația conflictului de interes

Nimic de declarat.

Referințe / references

1. Yang X., Yu Y., Xu J. *et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.*, 2020; [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
2. Martinez M. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus. *Antimicrob Agents Chemother.*, 2020; 64: e00399.
3. Cao B., Wang Y., Wen D., Liu W., Wang J., Fan G. *et al.* Trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.*, 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>.
4. Chen J., Liu D., Liu L. *et al.* A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J. Zhejiang Univ. (Med. Sci.)* 2020; published online March 6. DOI:10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03.
5. Agostini M., Andres E., Sims A., Graham R. *et al.* Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *mBio*, 2018; 9:e00221-18. <https://doi.org/10.1128/mBio.00221-18>.
6. Sheahan T., Sims A., Leist S. *et al.* Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat. Commun.*, 2020; 11 (1): 222.
7. Holshue M., DeBolt C., Lindquist S. *et al.* First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N. Engl. J. Med.*, 2020; 382 (10): 929-36.
8. Grein J., Ohmagari N., Shin D. *et al.* Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.*, 2020; Apr 10 [Online ahead of print].
9. Chinese Clinical Trial Registry available at: <http://www.chictr.org.cn/searchprojen.aspx> [accesat la 15 aprilie 2020].
10. News: arbidol and darunavir can effectively inhibit coronavirus. <http://www.sd.chinanews.com/2/2020/0205/70145.html> (accessed March 20, 2020).

odology, has grown exponentially. The numerous treatments, prescribed to patients with COVID-19, did not prove any difference in the mortality rate, the need for artificial pulmonary ventilation, the duration of intensive care hospitalization or virus release. The clinical benefit is not always quantifiable, but the harm caused by the adverse effects of the used drugs is always real (*primum non nocere*). The validation of new treatments should be done only after conducting prospective, randomized studies with a rigorous methodology, the results of which should be examined in the form of a meta-analysis. Investing in research and developing new drugs becomes the biggest challenge of the immediate future.

Authors' contribution

All authors had equal contribution in searching the scientific literature, selecting the bibliography, reading and analyzing biographical references, writing the manuscript and reviewing it collegially. All authors read and approved the final version of the article.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

11. Ahsan W., Javed Sh., Al Bratty M., Alhazmy H. Treatment of SARS-CoV-2: how far have we reached? *Drug Discoveries and Therapeutics*, 2020; 14 (2):67-72. DOI: 10.5582/ddt.2020.03008.
12. Johnson and Johnson. <https://www.jnj.com/lack-of-evidence-to-support-darunavir-based-hiv-treatments-for-coronavirus> (accessed March 20, 2020).
13. ClinicalTrials.gov, Bethesda: National Library of Medicine (US). 2020 Mar 12. Identifier NCT04252274. Efficacy and safety of darunavir and cobicistat for treatment of pneumonia caused by 2019-nCoV (DACoCoV). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252274> (accesat: 18 aprilie 2020).
14. 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). *Clin. Infect. Dis.*, 2020; published online March 9. DOI:10.1093/cid/ciaa237.
15. Gao J., Tian Z., Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci. Trends*, 2020; 14: 72-73.
16. Cortegiani A., Ingoglia G., Ippolito M., Giarratano A., Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J. Crit. Care*, 2020; published online March 10. DOI:10.1016/j.jccr.2020.03.005.
17. Gautret P., Lagier J., 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; published online March 20. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
18. Gautret P., Lagier J., Parola P. *et al.* Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: an observational study. 2020. <https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/COVID-IHU-2-1.pdf> (accessed April 2, 2020).

19. Alhazzani W, Moller M., Arabi Y. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.*, 2020; published online March 28. DOI:10.1007/s00134-020-06022-5.
20. Guan W, Ni Z., Hu Y. *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl J. Med.*, 2020; published online Feb 28. DOI:10.1056/NEJMoa2002032.
21. Molina J., Delaugerre C., Le 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. *Med. Mal. Infect.*, 2020; published online March 30. DOI:10.1016/j.medmal.2020.03.006.
22. World Health Organization. The cardiotoxicity of antimalarials: World Health Organization Malaria Policy Advisory Committee Meeting. Published March 22, 2017. Accessed April 22, 2020. <https://www.who.int/malaria/mpac/mpac-mar2017-erg-cardiotoxicity-report-session2.pdf>.
23. Roden D., Harrington R., Poppas A., Russo A. Considerations for drug interactions on QTc in exploratory COVID-19 (coronavirus disease 2019) treatment. *Circulation*. Published online April 8, 2020. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047521.
24. Drew B., Ackerman M., Funk M. *et al.* American Heart Association Acute Cardiac Care Committee of the Council on Clinical Cardiology, the Council on Cardiovascular Nursing, and the American College of Cardiology Foundation. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*, 2010; 121 (8): 1047-1060. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192704.
25. Bessière F, Rocca H., Delinière A. *et al.* Assessment of QT Intervals in a case series of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection treated with hydroxychloroquine alone or in combination with azithromycin in an intensive care unit. *JAMA Cardiol.*, published online May 1, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1787
26. Mercurio N., Yen C., Shim D. *et al.* Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus 2019 (COVID-19) infection. *JAMA Cardiol.* Published online May 1, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1834.
27. Luo P, Liu Y., Qiu L. *et al.* Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *J. Med. Virol.*, 2020; Apr 6 [Online ahead of print].
28. ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04320615>) [accesat: 15.04.2020].
29. <https://www.univadis.it/viewarticle/covid-19-italy-launches-an-independent-trial-on-tocilizumab-715741> [accesat 15.04.2020].
30. Regeneron Pharmaceuticals. Regeneron and Sanofi begin global Kevzara (sarilumab) clinical trial program in patients with severe COVID-19. <http://www.prnewswire.com/news-releases/regeneron-and-sanofi-begin-globalkevzara-sarilumab-clinical-trial-program-in-patients-withsevere-covid-19-301024752.html> (accessed March 20, 2020).
31. Sermo Breaking Results: Sermo's COVID-19 Real Time Barometer Study. Wave I: March 25th-27th. 6 May 2020. <https://public-cdn.sermo.com/covid19/c8/be4e/4edbd4/dbd4ba4ac5a3b-3d9a479f99-cc5/wave-i-sermo-covid-19-global-analysis-final.pdf>.
32. Touret F, Gilles M., Barral K. *et al.* *In vitro* screening of a FDA approved chemical library reveals potential inhibitors of SARS-CoV-2 replication. *bioRxiv.*, 2020.
33. Andreania J., Le Bideau M., Duflota I. *et al.* *In vitro* testing of hydroxychloroquine and azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect. *Lung*, 2020; 21.22.
34. Gbinigie K., Frie K. Should azithromycin be used to treat COVID-19? A rapid review. *BJGP Open*, 12 May 2020. doi: <https://doi.org/10.3399/bjgpopen20X101094>.
35. [https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-\(nsaids\)-in-patients-with-covid-19](https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-(nsaids)-in-patients-with-covid-19) (accesat 25.04.2020)
36. Russell B., Moss Ch., Rigg A., Van Hemelrijck M. Covid-19 and treatment with NSAIDs and corticosteroids: should we be limiting their use in the clinical setting? *Ecancermedicalscience*, 2020; 14: 1023. doi: 10.3332/ecancer.2020.1023.
37. Fang L., Karakiulakis G., Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir. Med.*, 2020; 2600 (20): 30116
38. Wong S., Yuen K.-Y. The management of coronavirus infections with particular reference to SARS. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2008; 62 (3) 437-441. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn243>.
39. Russell C., Millar J., Baillie J. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*, 2020; 395 (10223): 473-5. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30317-2.
40. World Health Organization. WHO Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected), 2020 (accessed 28 March 2020).
41. da Silva M., Schapochnik A., Leal M. *et al.* Beneficial effects of ascorbic acid to treat lung fibrosis induced by paraquat. *PLoS ONE*, 2018; 13: 0205535. doi: 10.1371/journal.pone.0205535.
42. Kashiouris M., L'Heureux M., Cable C. *et al.* The emerging role of vitamin C as a treatment for sepsis. *Nutrients*, 2020; 12: 292. doi: 10.3390/nu12020292.
43. Martineau A., Jolliffe D., Hooper R. *et al.* Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*, 2017; 356:i6583. doi: 10.1136/bmj.i6583.
44. Hastie C., Mackay D., Ho F. *et al.* Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes Metab. Syndr.*, 2020; May 7; 14 (4): 561-565. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.050.
45. Magro C., Lulvey J., Berlin D. *et al.* Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl. Res.*, 2020; Apr. 15; S1931-5244(20)30070-0. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.
46. Thachil J., Tang N., Gando S. *et al.* ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. published: 25 March 25, 2020. <https://clotconnect.wpcms-staging.com/2020/03/26/covid-19-and-coagulopathy-two-management-guidance-documents-for-health-care-professionals/>. <https://doi.org/10.1111/jth.14810>.
47. Levi M., Toh C., Thachil J., Watson H. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br. J. Haematol.*, 200; 145: 24-33.



ARTICOL DE SINTEZĂ

Asistența anestezicologică la pacienții suspecți sau confirmați cu infecție SARS-CoV-2: revistă critică de literatură

Ion Chesov^{1,2†}, Serghei Șandru^{1,3†}, Diana Boleac^{1,3†}, Natalia Belii^{1,4†}, Svetlana Plămădeală^{1,5†}

¹Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

²Spitalul Clinic Municipal nr. 1, Chișinău, Republica Moldova;

³Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova;

⁴Spitalul Republican pentru Copii „Em. Coțaga”, Chișinău, Republica Moldova;

⁵Spitalul Internațional Medpark, Chișinău, Republica Moldova.

Data recepționării manuscrisului: 15.05.2020

Data acceptării spre publicare: 25.05.2020

Autor corespondent:

Svetlana Plămădeală, dr. șt. med., conf. univ.

Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg”
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: svetlana.plamadeala@usmf.md

REVIEW ARTICLE

Anaesthetic management of patients suspected or confirmed with SARS-CoV-2 infection: critical review of the literature

Ion Chesov^{1,2†}, Serghei Sandru^{1,3†}, Diana Boleac^{1,3†}, Natalia Belii^{1,4†}, Svetlana Plamadeala^{1,5†}

¹Chair of anaesthesiology and reanimatology no. 1 „Valeriu Ghereg”, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

²Clinical City Hospital no. 1, Chisinau, Republic of Moldova;

³Institute of Emergency Medicine, Chisinau, Republic of Moldova;

⁴The “Em. Cotaga” Clinic, Institute of Mother and Child, Chisinau, Republic of Moldova;

⁵Medpark International Hospital, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 15.05.2020

Accepted for publication: 25.05.2020

Corresponding author:

Svetlana Plamadeala, PhD, assoc. prof.
Chair of anaesthesiology and reanimatology no. 1 „Valeriu Ghereg”
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Ștefan cel Mare și Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: svetlana.plamadeala@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Deocamdată, la nivel național, nu există recomandări practice sau normative ale managementului perianestezic al pacientului potențial infectat sau confirmat cu infecția SARS-CoV-2.

Ipoteza de cercetare

Sinteză critică de literatură disponibilă, pentru formularea recomandărilor de conduită anestezică și perioperatorie a pacientului suspect sau confirmat COVID-19.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Articolul însumează o sinteză a celor mai recente publicații referitoare la managementul perianestezic al pacientului potențial infectat sau confirmat cu infecția SARS-CoV-2. Având în vedere că Republica Moldova se află pe locul întâi în lume după prevalența infectării cu SARS-CoV-2 a personalului medical, articolul vine cu recomandări clare (inclusiv, „checklist”-uri gata pentru a fi imprimate) pentru comunitatea anestezicologică națională.

What is not known yet, about the topic

At the moment, there are no national legal binding or practical recommendations on perioperative anaesthetic management of patient with potentially or confirmed SARS-CoV-2 infection.

Research hypothesis

Critical review of the available literature concerning anaesthetic and perioperative management of suspected or confirmed COVID-19 infection patient.

Article's added novelty on this scientific topic

The article summarizes a synthesis of the latest publications on the perioperative anaesthetic management of suspected or confirmed patients with SARS-CoV-2 infection. Given the fact that the Republic of Moldova has a world leading place according to the prevalence of SARS-CoV-2 infection among the healthcare workers, the article comes with recommendations (including “checklists” ready for print) for the national anaesthesiology community.

Rezumat

Introducere. La sfârșitul lunii decembrie 2019, în provincia Wuhan (China) a fost raportat un focar de pneumonie atipică cauzată de un nou tip de coronavirus (SARS-CoV-2), contagiozitatea și mortalitatea căruia a depășit chiar și cele mai sumbre prognosticuri. Astfel, două luni mai târziu, Organizația Mondială a Sănătății declară oficial stare de pandemie. Prezentă revistă a literaturii are drept scop facilitarea înțelegerii elementelor strategice care trebuie respectate și întreprinse activ în cadrul procedurilor de management perianestezic al pacientului chirurgical suspectat sau confirmat cu SARS-CoV-2, oferind soluții concrete ce pot fi rapid implementate cu scopul reducerii transmiterii infecției de la pacient la personalul sistemelor medicale.

Material și metode. Studiu de tip revistă narativă de literatură. Căutare bibliografică în baza de date *PubMed*, *National Center of Biotechnology Information*, *Medline*, *Google*, aplicând cuvintele cheie: „*perianesthetic management Covid-19*”, „*perioperative COVID-19*”, „*Covid-19 airway management*”, „*Covid-19 prevention*”. Concomitent, s-au efectuat căutări pe paginile electronice ale Societăților Franceze, Canadiene, Americane, Australiene, a Regatului Unit al Marii Britanii și Irlandei de Nord de Anestezologie pentru recomandări de consens, ghiduri și protocoale ale managementului anestezic al pacientului potențial infectat sau confirmat pozitiv cu infecția SARS-CoV-2. Au fost procesate publicațiile în limba engleză date din ianuarie 2020 până la ora actuală. Bibliografia finală a inclus 56 de referințe.

Rezultate. Au fost detectate principii de conduită perianestezică și de prevenire al transmiterii infecției SARS-CoV-2 asociată managementului căii aeriene, care, face parte din grupul de proceduri generatoare de aerosoli. Acestea au cuprins întreg spectru al populației chirurgicale: vârstnic, pacientul adult, asistența anestezicologică în obstetrică, pacientul pediatric. Au fost detectate date despre prevalența infectării în rândurile personalului medical, factorilor de risc, metodele de prevenire și impactul lor asupra întreruperii verigilor de transmitere, consecințele infectării SARS-CoV-2. Informația a fost analizată și sintetizată în prezentul articol.

Concluzii. Elaborarea unui ghid cu recomandări practice clare cu referire la managementul perianestezic al pacientului potențial infectat sau confirmat pozitiv cu infecția SARS-CoV-2 este o necesitate majoră și actuală în plină pandemie. Ca următoare etapă, sunt necesare studii de evaluare a impactului implementării măsurilor de prevenire a transmiterii infecției SARS-CoV-2 asupra reducerii răspândirii acesteia printre lucrătorii medicali.

Cuvinte cheie: anestezia și pacientul infectat cu SARS-CoV-2, prevenirea transmiterii SARS-CoV-2, proceduri generatoare de aerosoli, echipament de protecție personală, pandemia SARS-CoV-2.

Introducere

Infecția cu coronavirus 2019 (COVID-19) este cauzată de virusul SARS-CoV-2 (engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), constatat ulterior a fi de o contagiozitate ex-

Abstract

Introduction. At the end of December 2019, in province Wuhan (China), was reported a cluster of atypical pneumonia caused by a new type of coronavirus (SARS-CoV-2), the contagiousness and mortality of which exceeded even the most dark prognoses. Thus, two months later, the World Health Organization officially declares a state of pandemic. This literature review aims to facilitate the understanding of the strategic elements that must be respected and actively undertaken during the perioperative anaesthetic management of the surgical patient suspected or confirmed with SARS-CoV-2, offering concrete pathways that can be quickly implemented in order to reduce the transmission of infection from the patient to the healthcare workers.

Material and methods. It was performed a search in *PubMed*, *NCBI (National Center of Biotechnology Information)*, *Medline*, *Google*, applying keywords: “*perianaesthetic management Covid-19*”, “*perioperative COVID-19*”, “*Covid-19 airway management*”, “*Covid-19 prevention*”. In the same time, searches were performed on electronic pages of French, Canadian, American, Australian and The United Kingdom Societies of Anaesthesiology for consensus recommendations, guidelines and protocols for anaesthetic management of patient suspected or infected with SARS-CoV-2 infection. There were analysed articles in English language beginning with January 2020 up to present. The final bibliography included 56 references.

Results. Were detected principles of perianesthetic management and for prevention of SARS-CoV-2 transmission during the airway management, which is certainly an aerosol generating procedure. The found literature encompassed the whole spectrum of surgical population: elderly, adult and pediatric patients, also anaesthetic management for obstetric patients. Moreover, were detected data on the prevalence of infection among healthcare workers, risk factors, methods of prevention and their impact on the disruption of transmission chains, the consequences of SARS-CoV-2 infection. All the information has been analysed and summarized in this article.

Conclusions. The development of a guideline with clear practical recommendations regarding the perianesthetic management of the potentially infected or positively confirmed patient with SARS-CoV-2 infection is a major and current need in the midst of the pandemic. Further studies are needed to assess the impact of implementing of SARS-CoV-2 transmission prevention measures on the reducing its spread among health care workers.

Key words: anesthesia and SARS-CoV-2 infected patient, SARS-CoV-2 transmission prevention, aerosol-generating procedures, personal protective equipment, SARS-CoV-2 pandemic.

Introduction

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), found later to be a highly contagious disease, such that Wor-

ponențială, astfel încât, la data de 11 martie 2020 Organizația Mondială a Sănătății (OMS) declară oficial starea de pandemie [1]. La data scrierii articolului au fost înregistrate peste 4 milioane de cazuri confirmate în 212 țări (19.05.2020) [2]. Una dintre dilemele clinice cu care se confruntă sistemul medical în acordarea asistenței medicale pacienților cu această infecție rezidă în faptul că, la moment, după mai bine de 5 luni de la izbucnirea ei (Wuhan, Hubei, China), încă mai sunt aspecte care nu se cunosc, nu există un tratament specific și, deocamdată, lipsește un vaccin eficient [1, 3]. O altă dimensiune alarmantă asociată infecției cu SARS-CoV-2 este prevalența înaltă a îmbolnăvirilor printre reprezentanții comunității medicale. Acest lucru este cu atât mai important, cu cât s-a demonstrat că este posibilă contractarea virusului nu doar în urma contactului apropiat neprotejat cu o persoană care prezintă semne și simptome ale infecției date, cât și cu pacienții asimptomatici, cum ar fi cei cu forme subclinice sau persoane infectate cu SARS-CoV-2 unde maladia decurge asimptomatic. Medicii specialiști în anestezie și terapie intensivă (ATI) fac parte din grupa de risc înalt pentru expunere la infecția SARS-CoV-2, grație necesității managementului căilor aeriene – procedură asociată cu generarea de aerosoli. Astfel, de serviciul ATI beneficiază inclusiv pacienții suspecți sau confirmați cu infecția SARS-CoV-2, care necesită asistență anestezică sau, fiind preluați de serviciul terapiei intensive, necesită management la nivelul căilor aeriene.

Prevalența infectării personalului din sistemul medical al Republicii Moldova este de 25% (1128 din 5154 pacienți SARS-CoV-2 pozitivi la momentul scrierii articolului) [4], comparativ cu 10%-20% în Italia, 14% în Spania [1, 3]. În acest context, prioritizarea protecției personalului medical și auxiliar la locul de muncă poate contribui la creșterea eficienței asistenței medicale relaționate cu infecția SARS-CoV-2, cu evitarea focarelor intraspitalicești de infecție.

Prezenta revistă a literaturii are drept scop facilitarea înțelegerii elementelor strategice care necesită a fi oferite lucrătorilor medicali, fiind respectate și întreprinse activ în cadrul procedurilor de management perianestezic al pacientului chirurgical suspectat sau confirmat cu SARS-CoV-2, furnizând soluții concrete și implementabile pentru reducerea transmiterii infecției de la pacient la personalul medical.

Material și metode

A fost inițiată o căutare utilizând următoarele motoare: *PubMed*, *NCBI (National Center of Biotechnology Information)*, *Medline*, *Google*; inclusiv, pe paginile site-urilor oficiale ale Societăților Franceze, Canadiene, Americane, Australiene de Anesteziologie pentru identificarea ghidurilor și a recomandărilor de consens propuse de comunitatea de specialitate internațională. Au fost procesate publicațiile în limba engleză date din ianuarie 2020 până la ora actuală, în care au fost relatate informații la subiectul propus. Au fost utilizate următoarele cuvinte cheie: „*perianesthetic management COVID-19*”, „*perioperative COVID-19*”, „*COVID-19 airway management*”, „*COVID-19 prevention*”. De asemenea, pentru a extinde aria de căutare a informației relevante scopului propus, a fost studiată și bibliografia surselor selectate.

World Health Organisation (WHO) declared a global pandemic on March 11, 2020 [1]. At the date of article writing were officially registered more than 4 millions confirmed cases in 212 countries (19.05.2020) [2]. One of the clinical dilemmas faced by healthcare systems in providing medical care to the patients with this infection is the fact that, now, at the moment of more than 5 months after its outbreak (Wuhan, Hubei, China), there are still issues that are not known yet, there is no specific treatment and there is no effective vaccine [1, 3]. Another alarming dimension of SARS-CoV-2 infection is the high rate of infection among healthcare workers (HCWs). This is especially important as it has been shown that it is possible to contract the virus not only by close unprotected contact with a person with signs and symptoms of SARS-CoV-2 infection, but also after taking care of an asymptomatic but COVID-19-positive patients or such as those with subclinical forms. Anesthesiologists and intensive care (A&IC) doctors are at particularly high risk of being exposed to SARS-CoV-2 because of airway management – which is an aerosol generating procedure (AGP). Thus, A&IC doctors take care of patients suspected or confirmed with SARS-CoV-2 infection, who require either anesthetic management for surgery or, being admitted to the intensive care unit, require airway management.

By this moment in Republic of Moldova, 25% of all recorded cases were in healthcare workers (1128 of 5154 patients with SARS-CoV-2 infection) [4], in comparison with 10%-20% in Italy, 14% in Spain [1, 3]. In this context, the prioritization of the HCWs protection might contribute to increasing the efficiency of healthcare related to SARS-CoV-2 infection, while avoiding in-hospital outbreaks of infection.

The present literature review aims to facilitate the understanding of the strategic elements that need to be offered to HCWs, in order to be respected and actively undertaken during the perianesthetic management procedures of the surgical patient suspected or confirmed with SARS-CoV-2, providing clear and implementable solutions in an effort to reduce infection transmission from the patient to the HCWs.

Material and methods

There was conducted literature search using *PubMed*, *National Center of Biotechnology Information (NCBI)*, *Medline*, *Google*; inclusive on electronic pages of French, Canadian, American, Australian and The United Kingdom Societies of Anaesthesiology for consensus recommendations, guidelines and protocols for anaesthetic management of patient suspected or infected with *SARS-CoV-2* infection. There were analysed articles in English language beginning with January 2020 up to present. The used search terms were: “*perianesthetic management COVID-19*”, “*perioperative COVID-19*”, “*COVID-19 airway management*”, “*COVID-19 prevention*”. In order to extend the searching field of the aimed information, searches were also conducted in the references of the found articles.

From the literature identified by searching browsers, team members made a further selection based on title and abstract correspondence with the searched item, full text availability

Din totalitatea publicațiilor identificate, fiecare coautor în parte a realizat o selecție în materie de corespundere a titlului și a abstractului cu itemul de căutare, precum și disponibilitatea textului integral, existența în conținut a recomandărilor clinice referitoare la managementul anestezic al pacienților potențial infectați sau confirmați cu statut SARS-CoV-2 pozitiv. Prioritatea a fost acordată ghidurilor și recomandărilor de consens elaborate de către societăți internaționale de specialitate consacrate în domeniu. Pe parcursul scrierii articolului au fost organizate 3 întruniri de consens on-line. Parametrii căutați în mod special au fost: factorii de risc pentru contractarea infecției în serviciul ATI și recomandări clinice bazate pe dovezi pentru întreruperea verigilor de transmitere.

Rezultate

Au fost preluate spre analiză publicații ce au inclus studii clinice, reviste de literatură și ghiduri de management al căilor aeriene a pacientului suspectat sau confirmat cu infecție SARS-CoV-2. Acestea au cuprins întreg spectru al populației chirurgicale: vârstnic, pacientul adult, asistența anesteziologică a parturientei, pacientul pediatric. De asemenea, au fost detectate date despre prevalența infectării în rândurile personalului medical, factorilor de risc, metodele de prevenire și impactul lor asupra întreruperii verigilor de transmitere, consecințele infectării SARS-CoV-2. Rezultatele au fost analizate, sintetizate și formulate în recomandări clare (inclusiv „check-list”-uri gata pentru a fi imprimare) pentru comunitatea anesteziologică națională. Bibliografia finală este fundamentată pe 56 de referințe.

Managementul preanestezic

Dincolo de evaluarea rezervei fiziologice a pacientului și optimizarea, în măsura posibilităților, a parametrilor preoperatori, în contextul actualei pandemii, evaluarea preoperatorie mai are ca scop și identificarea pacienților din grupul de risc cu stabilirea probabilității de a realiza proceduri generatoare de aerosoli (PGA). Astfel, identificarea pacienților suspecți a fi infectați cu COVID-19 este imperativă. Deși în mod ideal, cazul suspectat și confirmat ar trebui identificat până la evaluarea preanestezică, se va menține un indice înalt de suspiciune (Tabelul 1).

Pacientul considerat a face parte din „grupul cu risc sporit” impune discuții în vederea aprecierii gradului de urgență a intervenției cu o eventuală amânare, în cazurile în care acest lucru este posibil. Se va lua în considerație efectuarea unui test rapid pentru a confirma diagnosticul și pentru a ghida măsurile de combatere a infecției, toate acestea dacă timpul permite acest lucru. În cazul unui diagnostic cert de confirmare a infecției, este necesară coordonarea cu echipa de control al infecției, în scopuri de izolare.

Similar experiențelor anterioare (infecțiile cu SARS-CoV și MERS-CoV), și în actuala pandemie (SARS-CoV-2) majoritatea cazurilor de infectare a personalului din sistemul medical are la bază transmiterea intraspitalicească, prin intermediul PGA, în timpul manipulațiilor relaționate cu calea aeriană a pacientului care a necesitat suport respirator, dar și anumite manopere chirurgicale (Tabelul 2) [3]. Drept dovadă servesc paci-

and the presence of clear clinical recommendations and statements regarding anesthetic management of patient suspected or confirmed with SARS-CoV-2 infection. Priority was given to guidelines and consensus recommendations issued by international societies of specialities of anesthesia and intensive care (A&IC). Due to the travel restrictions and requirement for social distancing, during the article writing there were organized 3 virtual meetings. The special interest parameters were: risk factors for COVID-19 transmission among A&IC HCWs and evidence-based clinical recommendations for disruption of transmission vicious circle mechanisms.

Results

Different publications were undertaken for analysis: clinical studies, literature reviews and airway management guidelines of patient suspected or confirmed with SARS-CoV-2 infection. These reflected the entire spectrum of surgical population: elder, adult and pediatric patients, anesthetic management of parturient. Also, there were found data on HCWs infection transmission prevalence, risk factors, methods of prevention and their impact on the interruption of the transmission links, consequences of SARS-CoV-2 infection. The results were analysed, synthesised and formulated as clear recommendations (with ready for print check-lists inclusively) for A&IC. The final bibliography is based on 56 citations.

Preanesthetic management

Beyond the evaluation of the patient's physiological reserve and the optimization, as far as possible, of the preoperative condition, in the context of the current pandemic, the preoperative evaluation also aims to identify patients in the risk group, by establishing the probability of performing AGP. Thus, identifying patients suspected of being infected with COVID-19 is imperative. Although ideally, the suspected and confirmed case should be identified before preanesthetic assessment, a high index of suspicion will be maintained (Table 1).

The patient considered in the „high risk group” requires discussions in order to assess the degree of urgency of the surgery, with postponement, when this is possible. A rapid test will be considered to confirm the diagnosis and to guide infection control measures, if time allows. The final diagnosis confirming the infection requires coordination with the infection control team, for isolation purposes. Similar to previous experiences (SARS-CoV and MERS-CoV infections), and in the current pandemic (SARS-CoV-2), most of medical staff cases of infection are based on in-hospital transmission, through AGP, during manipulations related to the airway of the patient requiring respiratory support, but also certain surgical procedures (Table 2) [3]. As proof are the patients who have become infected with SARS-CoV-2 infection, being hospitalized in different wards of the medical institution, as well as the high prevalences of the infection among the medical staff, involved in the medical care of these patients. For patients confirmed with COVID-19 infection, preoperative evaluation will focus on optimization the patient's respiratory condition: thorough assessment of the airway and the airway management plan;

Tabelul 1. Evaluarea preoperatorie a pacientului prin prisma riscului de a fi infectat cu SARS-CoV-2 [3].**Table 1.** Preoperative evaluation of the patient in terms of the risk of being infected with SARS-CoV-2 [3].

Istoric // Medical history	
Tuse uscată <i>Dry cough</i>	Contact strâns cu pacienți infectați cu SARS-CoV-2 <i>Close contact with patients infected with SARS-CoV-2</i>
Febră <i>Fever</i>	Expunerea profesională (linia întâi) <i>Occupational exposure (frontline)</i>
Respirație îngreuiată <i>Difficult breathing</i>	Istoricul tuturor contactelor <i>History of all contacts</i>
Istoric de călătorie în zonă de risc înalt <i>High risk travel history</i>	Fenomene „cluster” <i>Cluster phenomena</i>
Examinare fizică și investigații <i>Physical examination and investigations</i>	
Termometrie: evaluați prezența febrei <i>Thermometry: assess the presence of fever</i>	Evaluați testele funcției hepatice și renale <i>Evaluate liver and kidney function tests</i>
Statut hemodinamic: evaluați TA și FC pentru a identifica șocul <i>Hemodynamic status: assess BP and HR to identify shock</i>	Analiza generală a sângelui: identificați leucopenia, limfocitoză sau limfopenia <i>General blood test: identify leukopenia, lymphocytosis or lymphopenia</i>
Evaluați SpO ₂ , identificați desaturarea <i>Evaluate SpO₂, identify desaturation</i>	Identificați consolidări la radiografia toracelui <i>Identify consolidations on chest x-rays</i>
Auscultați în vederea detectării crepitațiilor, a ralurilor sibilante și respirației șuierătoare <i>Listen for crackles, of hissing rallies, and wheezing</i>	Dacă este disponibil CT toracic, identificați prezența tabloului clasic extins de „sticlă mată” <i>If chest CT is available, identify the presence of the extended classic „ground glass” picture</i>

enții care au contractat infecția SARS-CoV-2 în timp ce se aflau spitalizați în diferite secții ale instituției medicale, precum și prevalențele înalte ale infecției în rândurile personalului medical implicat în asistența medicală a acestor pacienți.

Pentru pacienții confirmați cu infecția COVID-19, evaluarea preoperatorie se va axa pe optimizarea condiției respiratorii a pacientului: evaluarea meticuloasă a căii aeriene și formularea planului de protezare a căilor aeriene; determinarea severității gradului de compromitere a respirației, aprecierea necesarului de oxigen, modificările radiografiei toracice, gazele arteriale sanguine; identificarea insuficienței de organe, în special semnele de șoc, insuficiență hepatică, insuficiență renală; revizuirea antiviralelor administrate pentru a evita interacțiunile medicamentoase cu preparatele anestezice; determinarea unității de plasament în postoperatoriu, inclusiv necesarul de asistență la terapie intensivă.

Unii cercetători au pledat contra anesteziei neuraxiale, argumentând cu preocupări legate de riscul teoretic de infecție al sistemului nervos central (SNC) la pacienții cu viremie. Cu toate acestea, nu există dovezi care ar sugera că anestezia spinală implică afectarea SNC la pacienții cu virusul imunodeficienței umane (*engl., human immunodeficiency virus, HIV*) [5] sau varicelă [6]. Astfel, pacienți obstetricale cu HIV au beneficiat de anestezie spinală și „*blood patch*” [7]. Deși riscul afectării SNC nu poate fi exclus în totalitate, trebuie întotdeauna contrapus riscului de administrare a anesteziei generale (AG) la pacienții cu infecția COVID-19, evitând instrumentarea căii aeriene și astfel, generarea de aerosoli. În afară de beneficiile generale oferite de anestezia regională (AR) vs AG (de ex. consumul de opioizi), se vor reduce și eventuale complicații pulmonare postoperatorii ale pacientului cu infecția COVID-19, care deja pot avea o funcție respiratorie compromisă, greața și voma postoperatorii, precum și disfuncțiile cognitive și deliriumul

assessment of the severity of respiratory impairment, oxygen demand assessment, changes in chest radiography, blood arterial gases; identification of organ failure, in particular signs of shock, liver failure, renal failure; review of antivirals administered to avoid drug interactions with anesthetic preparations; establish postoperative placement, including the need for intensive care.

Some researchers have opposed neuraxial anesthesia, arguing with concerns about the theoretical risk of central nervous system (CNS) infection in patients with viremia. However, there is no evidence to suggest that spinal anesthesia affects the CNS in patients with human immunodeficiency virus (HIV) [5], or varicella [6]. Thus, HIV obstetric patients endured spinal anesthesia and epidural blood patch [7]. Although the risk of CNS damage cannot be completely excluded, the risk of general anesthesia (GA) in patients with COVID-19 infection should always be counterbalance, avoiding airway manipulations and thus, the generation of aerosols. In addition to the general benefits of regional anesthesia (RA) vs GA (eg. opioid use), any postoperative pulmonary complications of the patient with COVID-19 infection will be reduced, who may already have impaired respiratory function, postoperative nausea and vomiting, as well as cognitive dysfunction and postoperative delirium [8]. During the RA, the possibility of conversion to the GA will always be taken into account, in case of AR failure. Regarding the airways, special precautions should be taken in patients requiring increased oxygen flow during RA. Thus, these patients will wear a surgical mask throughout the procedure. It is also recommended to use a “pencil point” type spinal needle that can reduce the risk of CNS infection with viral material, compared to the cutting spinal needle [6]. It is recommended to use protective

Tabelul 2. Lista procedurilor anestezice și chirurgicale generatoare de aerosoli [10, 14-17].**Table 2.** List of aerosol-generating anesthetic and surgical procedures [10, 14-17].

Chirurgicale / Surgical

Bronhoscopia rigidă. Calea aeriană nu este protejată intraprocedural. Deși glota este deschisă stentat cu bronhoscopul, tusea eficientă fiind imposibilă, totuși, odată ce pacientul respiră spontan, sunt condiții pentru expirația forțată. În cazul în care pacientul este miorelaxat și este necesară ventilația cu jet, este posibilă generarea de particule aerosolizate. În timpul ventilației intermitente este necesar O₂ cu flux înalt (6 L/min).

Rigid bronchoscopy. The airway is not protected intraprocedurally. Although the glottis is open stent with the bronchoscope, effective coughing is impossible, however, once the patient breathes spontaneously, there are conditions for forced expiration. If the patient is relaxed and jet ventilation is required, it is possible generation of aerosolized particles. During intermittent ventilation, high-flow O₂ (6 L/min) is required.

Traheostomia. Procedura necesită deconectarea și reconectarea circuitului. Sunt posibile pierderi de circuit, pierderi prin balonașul tubului endotraheal sau cel al canulei traheostomice, dificultăți tehnice de poziționare a tubului – toate cu capacitatea de a genera aerosoli. În caz de eșec al traheostomizării, pacientul se va reintuba.

Tracheostomy. The procedure requires disconnecting and reconnecting the circuit. Circuit leak, endotracheal tube balloon or tracheostomy cannula balloon leakage, technical difficulties of the tube positioning are possible – all with the ability to generate aerosols. If tracheostomy fails, the patient will be re-intubated.

Chirurgia care implică foraj de înaltă viteză. Dispozitivele de viteză înaltă utilizate în chirurgia dentară și chirurgia ortopedică sunt capabile să genereze nori de aerosoli, care ar putea contamina mediul sălii de operație.

Surgery involving high speed drilling. High-speed devices used in dental surgery and orthopaedic surgery are capable of generating clouds of aerosols, which could contaminate the operating room environment.

Anestezice / Anesthetic

Intubația cu fibră optică pe pacient conștient („awake intubație”). În timpul procedurii, tusea (care poate genera aerosoli) este în mare parte inevitabilă. În mod special, tusea este dificil de evitat în timpul vizualizării căilor aeriene, indiferent de utilizarea tehnicilor de „spray-as-you-go” sau aplicarea trans-traheală a aneztezicelor locale.

Fiber optic awake intubation. During the procedure, coughing (which can cause aerosols) is inevitable. In particular, coughing is difficult to avoid during viewing airway, regardless of the use of spray-as-you-go techniques or the trans-tracheal application of local anesthetics.

Ventilarea pe mască. S-a demonstrat că ventilarea pe mască dispersează picături minuscule și este identificată ca factor de risc pentru răspândirea infecțiilor cu SARS în rândurile personalului medical. Gradul de dispersie este cu atât mai mare cu cât experiența de a ventila pe mască a specialistului este mai mică.

Mask ventilation. Mask ventilation has been shown to disperse tiny droplets and is identified as a risk factor for the spread of SARS infections among healthcare professionals. The lower the experience of ventilating the specialist's mask, the greater the degree of dispersion.

Intubarea și extubarea. Riscul de generare a aerosolului există în timpul intubației, dacă pacientul nu este complet miorelaxat medicamentos. Cu toate că inducția cu secvență rapidă ar trebui să excludă necesitatea ventilării pe mască până la intubație, acesta poate fi necesară pentru a menține oxigenarea, mai ales în cazul dificultăților de intubație. Extubarea produce adesea tuse care poate genera aerosoli. Aspirarea căilor respiratorii și utilizarea oxigenului cu flux înalt pot, de asemenea, genera particule aerosolizate.

Intubation and extubation. The risk of aerosol generation is during intubation, if the patient is not completely medically relaxed. Although rapid sequence induction should rule out the need for mask ventilation until intubation, it may be necessary to maintain oxygenation, especially in the case of intubation difficulties. Extubation often produces coughs that can cause aerosols. Aspiration and use of high-flow oxygen can also generate aerosolized particles.

Canula nazală cu flux înalt. Utilizarea este controversată. Un tratament eficient necesită adesea un debit de oxigen de 40-60 L/min. În setări simulate, canula nazală cu flux înalt bine fixată, determină o generare minimă de aerosoli, însă dacă interfețele nazale nu sunt aplicate corect, generarea de aerosoli ar putea fi semnificativă.

High flow nasal cannula. The use is controversial. An effective treatment often requires an oxygen flow of 40-60 L/min. In simulated settings, the well-fixed high-flow nasal cannula causes minimal aerosol generation, but if the nasal prongs are not applied correctly, aerosol generation could be significant.

Ventilația neinvazivă (engl., non-invasive ventilation, NIV). Experimentele cu presiune inspiratorie pozitivă în căile respiratorii (engl., inspiratory positive airway pressure, IPAP) au arătat că, în pofida ajustării și montării măștii, picăturile minuscule pot dispersa prin scurgeri. Cu cât este mai mare IPAP, cu atât este mai mare distanța de dispersare a picăturilor.

Non-invasive ventilation. Experiments with inspiratory positive airway pressure (IPAP) have shown that, despite adjusting and applying the mask, tiny droplets can disperse through leaks. The greater the IPAP, the greater the droplet dispersion distance.

Aspirația sputei. Aspirația sputei poate induce tuse (asociată cu dispersia picăturilor) cu potențial de a genera particule aerosolizate.

Sputum aspiration. Aspiration of sputum can induce cough (associated with droplet dispersion) with the potential to generate aerosolized particles.

Resuscitarea cardiopulmonară (RCP). RCP a fost identificată ca o cauză a infecției cu SARS răspândită printre angajații din domeniul sănătății, deoarece implică adesea ventilarea pe mască, aspirația căilor respiratorii și intubația, în circumstanțe care nu implică controlul secrețiilor sau generarea de particule aerosolizate.

Cardiopulmonary resuscitation (CPR). CPR has been identified as a common cause of SARS infection among health care workers because it often involves mask ventilation, airways aspiration, and intubation, not involving secretion control or the generation of aerosolized particles.

postoperator [8]. În cadrul AR se va ține mereu cont de posibilitatea de convertire la AG, în cazul eșecului AR. Cu referire la căile aeriene, precauții speciale se vor lua în considerație în cazul pacienților care necesită flux sporit de oxigen pe parcursul AR. Astfel, acești pacienți vor purta masca chirurgicală pe toată durata procedurii. De asemenea, se recomandă utilizarea acului spinal de tip „vârf de creion” care poate reduce riscul de infectare a SNC cu material viral, comparativ cu acul spinal tăietor [6]. Este recomandată utilizarea învelișurilor/membranelor protectoare în vederea minimizării contaminării pentru sondele cu ultrasunete și pastilele de răcire, folosite pentru evaluarea eficienței tehnicilor AR [9].

Resuscitarea cardiopulmonară (RCP) implică o serie de evenimente care cresc riscul de generare de aerosoli, inclusiv aspirația, ventilarea pe mască și intubarea. Deși riscul de transmitere a bolii numai prin compresiuni toracice și defibrilare este în mod sigur mai scăzut, manevrele de resuscitare vor fi considerate generatoare de aerosoli [10]. Oxigenarea apneică se va lua în considerare în schimbul ventilării cu sac cu supapă pe masca. În RCP este încurajată intubarea precoce pentru a menține patența și a izola calea aeriană, evitând posibila generare de aerosoli, cu reținerea compresiunilor toracice temporar, pe parcursul procedurii [11]. În cazul în care este disponibil, se va utiliza dispozitive mecanice pentru compresii toracice automate. Acesta va contribui la reducerea numărului de personal medical implicat în imediata apropiere a pacientului.

Având în vedere efectul imunosupresiv al dexametazonei, administrarea acesteia în doze eficiente pentru profilaxia greșurilor și vomei postoperatorii, nu pare a fi riscantă [12]. În general, doza mică/ unică de dexametazonă nu este considerată imunosupresivă, fapt susținut prin rezultate semnificative [13]. Din contra, se pune accent pe importanța terapiei antiemetice profilactice preanestezice, la pacienții cu SARS, cu scopul de a reduce riscul de vomă, cu ulterioara contaminare și răspândirea virală prin aerosoli.

În instituțiile medicale din Republica Moldova, acordul pentru anestezie este bazat pe suport de hârtie. Acest fapt presupune o contaminare potențială a documentului în timpul procesului de obținere a consimțământului. Una din soluții ar fi utilizarea formularelor de consimțământ digital, semnate pe laptopuri sau dispozitive mobile, care pot fi protejate cu învelișuri de unică folosință din plastic. Aplicarea meticuloasă a practicii aseptice se va extinde și asupra altor articole, cum sunt stetoscoapele și diagramele pacienților, precum și furnizarea pentru fiecare caz a stilourilor de unică folosință [21].

Specialistul în anestezie ar trebui să fie bine versat atât în AG, cât și în tehnicile AR. Tehnica selectată trebuie să fie cea mai potrivită pentru pacient și tipul de intervenție chirurgicală, cu cel mai mic risc de transmitere virală echipei de management perioperator.

Transportarea pacienților spre sala de operație se va realiza prin crearea unui „coridor verde”, iar pacientul va purta o mască facială simplă [1].

În cazul particular al pacientului pediatric, când acesta necesită a fi separat de aparținător pentru inducția în anestezie (cu scopul de a reduce numărul de persoane expuse la aerosoli), se recomandă administrarea premedicației sedati-

membranes for ultrasonic probes and reusable cooling blocks used to assess the effectiveness of AR techniques, to minimize contamination [9].

Cardiopulmonary resuscitation (CPR) involves a number of events that increase the risk of aerosol generation, including aspiration, mask ventilation, and intubation. Although the risk of transmission of the disease only by chest compressions and defibrillation is certainly lower, resuscitation maneuvers will be considered AGP [10]. Consider apnoeic oxygenation instead of providing breaths via bag valve mask to maintain airway patency and ventilation. Early intubation is encouraged in CPR, to maintain permeability and isolate the airway, avoiding the possible generation of aerosols, with temporary chest compressions, during the procedure [11]. If available, mechanical devices for automatic chest compressions will be used. This reduces the number of HCWs required in close proximity to the patient. Considering the immunosuppressive effect of dexamethasone, administered in effective doses for the prevention of nausea and postoperative vomiting, does not appear to be hazardous [12]. In general, the low/ single dose of dexamethasone is not considered immunosuppressive, which is supported by significant results [13]. On the contrary, emphasis is placed on the importance of preanesthetic prophylactic antiemetic therapy in patients with SARS, in order to reduce the risk of vomiting, with subsequent contamination and viral spread by aerosols.

In the Republic of Moldova, in medical institutions the agreement for anesthesia is based on paper. This implies a potential contamination of the document during the consent process. One solution is to use digital consent forms, signed on laptops or mobile devices, which can be protected with disposable plastic wrap. The thorough aseptic practice will involve other items, such as stethoscopes and patient diagrams, as well as the provision of disposable pens for each case [21]. The anesthesiologist should be well coached both: in AG and in AR techniques. The selected technique should be the most appropriate for the patient and the type of surgery, with the lowest risk of viral transmission to the perioperative management team.

The patients will be transported to the operating room, wearing a simple facial mask, by creating a “green corridor” [1].

In the specific case of the pediatric patient, to be separated from his relative for induction of anesthesia (to reduce the number of people exposed to aerosols), the administration of oral sedative premedication is recommended, in order to increase cooperation, avoid crying, coughing and anxiety – all associated with secretions that require aspiration. Because it can trigger sneezing or coughing, intranasal premedication should be avoided [1].

Intraanesthetic management

In the context of the above, procedures associated with sputum, bronchial secretions and saliva aerosolisation, in patients suspected or confirmed with SARS-CoV-2 infection, represent a potential source of infection transmission for HCWs [22, 23].

ve orale în ideea de a crește cooperarea, a evita plânsul, tusea și starea de anxietate - toate asociate cu secreții ce vor trebui aspirate. Din cauza că poate declanșa strănutul sau tuse, se va evita premedicarea intranasală [1].

Etapa intraanestezică

În contextul celor expuse anterior, procedeele care favorizează aerosolizarea sputei, a secrețiilor bronșice și a salivei la pacienții suspecți sau confirmați cu infecția SARS-CoV-2, reprezintă o sursă potențială de infectare a personalului medical [22, 23]. Pentru specialitatea ATI, momentele care sunt categorizate „cu risc sporit de contractare a infecției” sunt legate de contactul direct cu secrețiile din căile respiratorii și nazofaringele pacientului, precum și aflarea în imediata apropiere a așa numitului „nor încărcat cu microparticule respiratorii”, care conține încorporați în interiorul său virușii patogeni [22, 23]. În condițiile sălii de operație, la locul de muncă al anesteziologului, particulele derivate din secreții și aerosoli se pot sedimenta pe multiple suprafețe, servind astfel rezorvor pentru virusul patogen în cazul în care se omit măsurile de precauție, sau în cazul nerespectării procedurilor de decontaminare [9, 22]. Mai mult, nerespectarea de către personalul medical a măsurilor de protecție, neechiparea corespunzătoare, echiparea nerespectând cerințele protocolului instituțional, igiena precară a mâinilor reprezintă factori potențiali ce favorizează transmiterea intraspitalicească a infecției și, totodată, infectarea personalului medical.

Controlul infecției. Cu referire la controlul infecției SARS-CoV-2, pentru personalul medical, actualmente sunt disponibile recomandări bine structurate și definite. Acestea au fost elaborate în cadrul comunităților de specialitate internaționale precum Societatea Americană de Anestezie (*engl., American Society of Anesthesiologists, ASA*), Fundația Siguranței Pacientului pe parcursul Anesteziei (*engl., Anesthesia Patient Safety Foundation*), Societatea Europeană de Anestezie (*engl., European Society of Anesthesiologists*), având la bază recomandările Centrului de Prevenire și Control al Maladiilor (*engl., Centers for Disease Control and Prevention*) și recomandările elaborate și aplicate în cadrul altor experiențe cauzate de infecții virale – SARS-CoV (*engl., Severe Acute Respiratory Syndrome*) și MERS-CoV (*Middle Eastern Respiratory Syndrome*) [9, 22, 23].

Igiena mâinilor (prin spălarea mâinilor cu apă și săpun sau aplicarea gelurilor dezinfectante pe bază de alcool 70%) este unul din elementele cheie ale acestor recomandări și prevede respectarea meticuloasă a pașilor stipulați, atât înainte de îmbrăcarea propriu zisă a EPP, cât și la etapa de dezechipare, dar și după orice contact cu pacientul suspect/ bolnav sau obiectele din preajma acestuia, înainte de a atinge echipamentul anestezic [23].

În situațiile clinice de asistență medicală a pacientului suspect/confirmat SARS-CoV-2, care includ PGA, se recomandă utilizarea EPP și a respiratoarelor care oferă cel mai înalt grad de protecție: respirator tip N95, respiratoare cu purificare de aer (*engl., powered air-purifying respirator [PAPR]*) [9, 22, 23], mască de protecție clasa FFP3 și, doar excepțional, FFP2 (în cazul resurselor limitate și a lipsei de alternative). O atenție deosebită se atribuie gradului de mulare a măștii de protec-

For the anesthesiology and intensive care medical specialties, moments that are categorized as “at increased risk of acquiring infection” are related to direct contact with the patient’s airway and nasopharyngeal secretions, as well as being in the immediate proximity of the so-called “respiratory micro-particle cloud”, which contains incorporated pathogenic viruses within it [22, 23]. In the operating room, at the anesthesiologist’s workplace, particles derived from secretions and aerosols can settle on multiple surfaces, thus serving as a reservoir for the pathogenic virus. All this can happen if precautions are omitted or in case of non-compliance with decontamination procedures [9, 22]. Moreover, non-compliance of HCWs with protection measures, inadequate equipment, equipment which is not according to the requirements of the institutional protocol, poor hand hygiene are potential factors that contribute to the in-hospital transmission of infection and, at the same time, between the HCWs.

Infection control. Regarding SARS-CoV-2 infection control, for HCWs, the defined and well structured recommendations are available now. These have been developed within international professional organizations, such as the American Society of Anesthesiologists, Anesthesia Patient Safety Foundation, European Society of Anesthesiologists, based on recommendations of Centers for Disease Control and Prevention and recommendations elaborated and applied during past viral infection experiences – SARS-CoV (Severe Acute Respiratory Syndrome) and MERS-CoV (Middle Eastern Respiratory Syndrome) [9, 22, 23].

Hand hygiene (by washing hands with soap and water or applying 70% alcohol-based disinfectant gels) is one of the key elements of these recommendations which require meticulous follow up of the stipulated steps, being performed not only before the donning of the PPE, but also as an important element of doffing of the PPE, after any contact with suspected/confirmed infectious ill patient or the objects around him, before touching the anesthetic equipment [23].

In clinical situations of medical care offered to suspected/confirmed with SARS-CoV-2 infection patients, which include AGP, is recommended to use PPE and respirators with the highest degree of protection: N95 type respirator, powered air-purifying respirator (PAPR) [9, 22, 23], protective mask class FFP3 and, only exceptionally, FFP2 (in case of limited resources and lack of alternatives). Special attention should be paid to the degree of molding of the face mask/respirator on the face in order to obtain an optimal degree of sealing. For AGP, PPE must include: waterproof surgical gown, surgical cap/ hood-cap protection, waterproof shoe covers or full body cover; face shield visor or safety goggles; 2 pairs of gloves (first pair: with longer sleeves and coming over the gown’s cuff, second pair: shorter and which will be removed immediately after finishing the AGP) [24]. Hand hygiene at both the PPE donning and doffing stages is essential [23].

Protection of anesthetic equipment. In order to prevent contamination of the anesthesia machine, it is recommended to use several protection strategies, thus preventing contamination of another patient, but also of HCWs (via emerging gases

ție/respiratorului pe față în vederea obținerii unui grad optim de ermetizare. Pentru PGA, EPP prevede: halat chirurgical impermeabil, caciuliță chirurgicală/ protecție de tip cap-fată (pelerină), botoșei impermeabili de-asupra încălțămintei sau tip combinezon; vizieră sau ochelari de protecție; 2 perechi de mănuși (prima pereche: cu mâneci mai lungi și care vin deasupra manșetei halatului, a doua pereche: mai scurte și care vor fi înlăturate imediat după terminarea PGA) [24]. Igienizarea mâinilor atât la etapa de îmbrăcare a EPP, cât și la etapa de înlăturare a acestuia este esențială [23].

Protecția echipamentului anestezic. Cu scopul prevenirii contaminării mașinii de anestezie, se recomandă utilizarea mai multor strategii de protecție, în felul acesta prevenindu-se contaminarea altui pacient, dar și a personalului medical (prin intermediul gazelor emergente din analizatorul de gaze). O importanță crucială este atribuită filtrului viral „de înaltă calitate” care trebuie plasat între circuitul ventilator și căile aeriene ale pacientului (la nivelul piesei Y), cu funcția de extragere intermitentă a probelor de gaze utilizate pentru analiza gazometrică, din partea discoidă a filtrului orientată spre mașina de anestezie (Figura 1A) [1, 9, 27]. Una dintre cele mai bune alegeri ar servi filtrul de tip HME (*engl., heat and moisture exchange*) deoarece este capabil să păstreze caile aeriene umidificate și este astfel conceput, încât gazul care urmează să ajungă în gazoanalizator este mai întâi filtrat. Precauții speciale: dispozitivele HME care nu sunt dotate cu filtru nu vor asigura protecția mașinii de anestezie și a gazoanalizatorului.

În cazul în care sunt utilizate doar filtre lipsite de capacitatea de schimbare de căldură și umiditate, se încurajează anesteziile cu fluxuri mici (1-2 L/min) [1, 27], în felul acesta fiind posibil controlul asupra gradului de umidificare a circuitului.

from the gas analyser). A crucial importance is given to the “high quality” viral filter to be placed between the ventilator circuit and the patient’s airways (at the level of Y-piece), where the samples line for capnography (with the function of intermittent extraction of gas samples used for gasometric analysis) must be placed after viral filters, towards the anesthesia machine (Figure 1A) [1, 9, 27]. One of the best choices might be heat and moisture exchange filter (HME), because it offers the advantage of maintaining airway’s humidity and is designed in such a way that the gas reaches the gas analyzer only after filtration. Special considerations: HME filters that are not equipped with a filter will not ensure the protection of the anesthesia machine and the gas analyser.

If there are used heat and humidity only filters, without filtration properties, low fresh gas flows are recommended to be used (1-2 L/min) [1, 27], thus making possible to control the degree of humidification of the circuit. Due to the fact that during pulmonary ventilation the filter could become dirty and wet, thus reducing the degree of protection, it is recommended to place the second filter on the expiratory branch of the circuit. The argument for the use of the second filter follows not only from the fact that it prevents possible contamination of the circuit in the eventuality of wear or failure of the first filter, but also contributes to increase its efficiency [9, 27].

If the gas sample taken for gas analysis is returned to the anesthetic circuit, it is recommended to be filtered first [9]. In this regard, if the presence of a filter with viral filtration capacity at the water trap cell cannot be provided, it is recommended to place a drug filter (e.g., 0.2 microns size) at the cell trap level (similar to the filter from the epidural anesthesia kit) (Figure 1B).

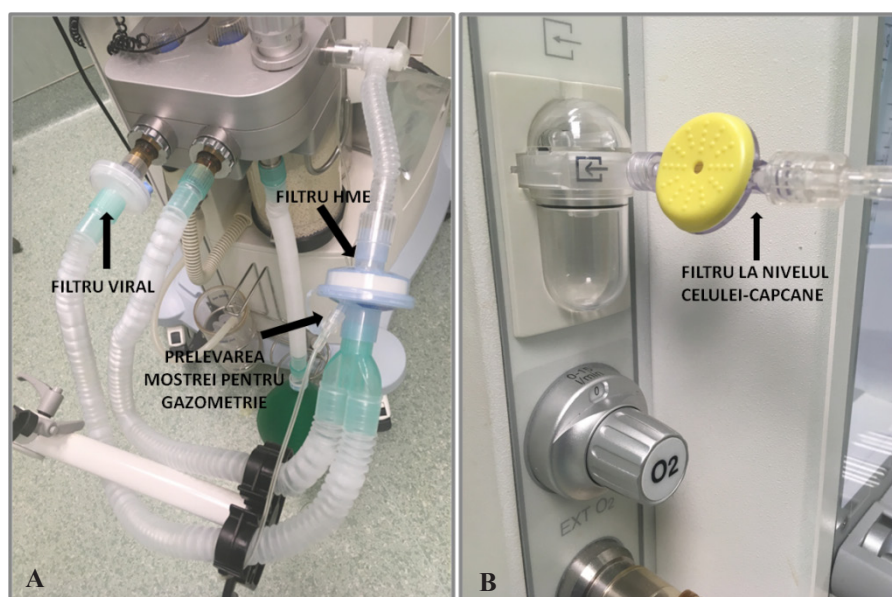


Fig. 1 Schema amplasării filtrelor în circuitul respirator pentru prevenirea contaminării mașinii de anestezie în cadrul managementului perianestezic al pacientului suspectat sau diagnosticat cu infecția SARS-CoV-2 (din arhiva personală a conf. univ. Svetlana Plămădeală).

Fig. 1 Scheme of placement of filters in the respiratory circuit to prevent contamination of the anesthesia machine in the perianesthetic management of the patient suspected or diagnosed with SARS-CoV-2 infection (from the personal archive of Svetlana Plămădeală, PhD, associate professor).

Grație faptului că pe durata ventilării filtrul de la nivelul căilor respiratorii ar putea să se impurifice și să se umezească, în felul acesta reducându-se gradul de protecție, se recomandă plasarea celui de-al doilea filtru pe brațul de expir al circuitului. Argumentarea utilizării celui de-al doilea filtru reiese nu doar din faptul că previne eventuala contaminare a circuitului în caz de uzură a celui dintâi filtru, dar contribuie în același timp la sporirea eficienței lui [9, 27].

În cazul în care proba de gaze prelevată pentru gazoanaliză este returnată în circuitul anestezic, se recomandă ca aceasta să fie filtrată [9]. În această ordine de idei, dacă nu poate fi confirmată prezența unui filtru cu capacitate de filtrare virală la nivelul celei-capcane pentru apă, se recomandă plasarea unui filtru pentru medicamente (de ex., cu dimensiunea de 0,2 microni) la nivelul acestei celei-capcane (similar filtrului din setul pentru cateterizare epidurală) (Figura 1B).

Managementul căilor aeriene în condiții de sală de operație. Asistența anestezică în cazul bolnavului suspect sau diagnosticat cu SARS-CoV-2 trebuie asigurată în condițiile unei săli de tip izolator pentru infecții cu transmitere pe cale aeriană (*engl., airborne infection isolation room, AIIR*), care subîntețe-

Airway management in the operating room. In case of suspected or confirmed with SARS-CoV-2 infection patient, anesthetic management must be provided in the environmental circumstances of an airborne infection isolation room (AIIR), which implies a negative pressure regimen [3, 9]. The conversion from the normal operating room to the room with negative pressure is obtained by changing the ventilation regimen of the room (Figure 2) [3]. This is possible based on the architectural parameters of the room and is realized by an agreement with the engineers from the technical department of the medical institution.

General anesthesia in case of a patient suspected or confirmed with COVID-19 infection requires compliance with certain strong recommendations, which aim to minimize the aerosolisation, especially at the induction step of anesthesia, the proper procedures of intubating and extubation the airway [25].

Although at a first glance there seem to be simple and routine things, due to the fact that there were included some new crucial elements that makes the entire procedure slightly different from that we used to do in previous daily practice, the

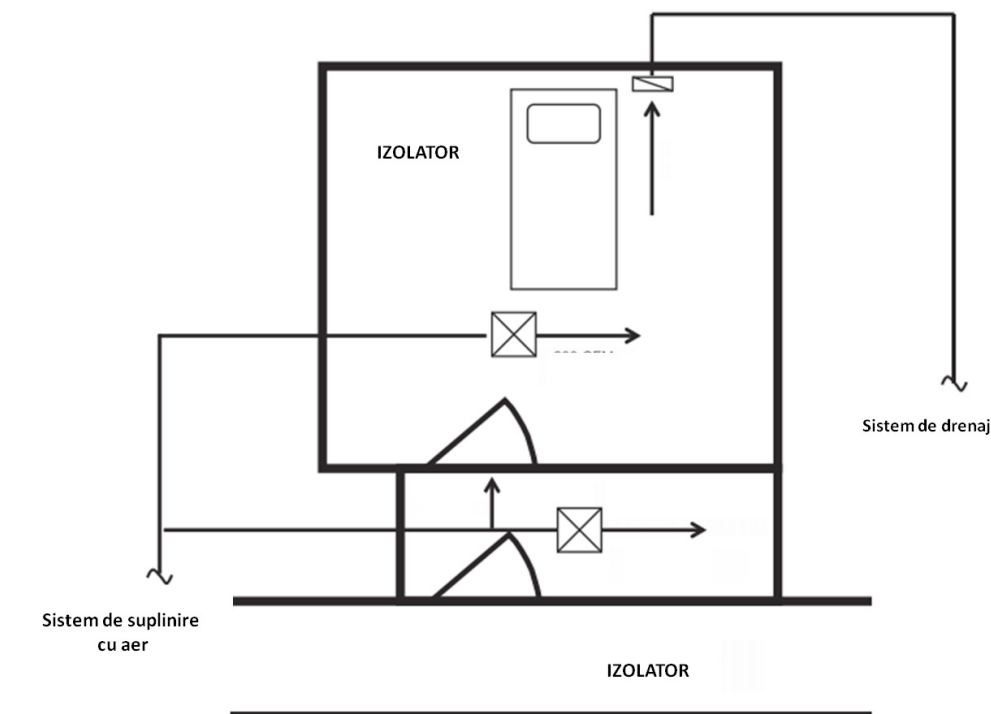


Fig. 2 Caracteristicile izolatorului pentru infecții cu transmitere pe cale aeriană.

Ventilare: schimbarea aerului trebuie să aibă loc cu un rulaj de cel puțin 12 ori/oră; asigură o bună mixare și direcționare a fluxului, astfel încât aerul proaspăt pătrunde în „zona de lucru” a personalului medical și se drenează din zona apropiată pacientului.

Presiune negativă: se generează în cazul în care fluxul de drenare depășește pe cel de suplinire în încăpere, cu condiția de respectare a ermetizării (cu excepția scurgerilor de aer de la nivelul ușii de intrare). Este importantă integritatea conductelor de drenaj și în cazul în care sistemul activează în regim de recirculare, este imperativă instalarea filtrului HEPA (*engl. high efficiency particle absorbing*) la nivelul acestei conducte [3].

Fig. 2 Characteristics of the isolator for airborne infections.

Ventilation: air change must take place at least 12 times / hour; ensures a good mixing and directing of the flow, so that fresh air enters the „work area” of the medical staff and drains from the area close to the patient.

Negative pressure: generated if the drainage flow exceeds the supply flow in the room, provided that the sealing is observed (except for air leaks from the entrance door). The integrity of the drainage pipes is important and if the system operates in recirculation mode, it is imperative to install the HEPA (*high efficiency particle absorbing*) filter at this level [3].

ge un regim presometric negativ [3, 9]. Conversia de la sală de operație obișnuită la sală cu presiune negativă se obține prin modificarea regimului de ventilare a încăperii (Figura 2) [3]. Acest lucru este posibil reieșind din parametrii arhitecturali ale încăperii și se realizează de comun acord cu inginerii din departamentul tehnic ai instituției medicale.

Anestezia generală în cazul pacientului suspect sau confirmat cu infecția COVID-19 impune respectarea anumitor cerințe, care au ca scop minimalizarea aerosolizării, în mod special la etapa de inducție în anestezie, procedura propriu-zisă de protezare a căilor respiratorii și la etapa de detubare [25].

Deși la prima vedere par a fi lucruri simple și de rutină, grație faptului că includ totuși elemente noi, ușor diferite de cele pe care le realizăm în practica de zi cu zi, se încurajează utilizarea de instrumente facilitatoare, precum sunt „Check-list pentru echipamentul necesar managementului căii aeriene la pacientul suspectat sau confirmat cu infecția SARS-CoV-2” (Tabelul 3) sau „Check-list pentru ghidarea etapelor de management al căilor aeriene la pacientul suspectat sau confirmat cu infecția SARS-CoV-2” (Tabelul 4).

Aceste *Check-list*-uri facilitează lucrul direct al medicului antrenat în gestionarea cazului, ghidându-l pas cu pas în acțiuni și cu reducerea semnificativă a ratei eșecurilor, erorilor și non-conformităților în situațiile clinice specifice [9, 29]. Un alt beneficiu oferit de acest *Check-list* este sporirea gradului de confidență și siguranță a medicului specialist, precum și gradului de siguranță perianestezică a pacientului.

În același timp, trebuie să recunoaștem că orice element nou introdus în practica cotidiană, impune organizarea de instruire, inclusiv și prin simulare, în ideea de a spori gradul de confort al medicului practicant. În această ordine de idei, este imperativă organizarea sesiunilor de training, în cadrul cărora fiecare membru al echipei parcurge această experiență simulată pentru a căpăta dexteritate.

Înainte de a da start inducției în anestezie, se încurajează discutarea etapelor care urmează a fi parcurse, cu toți membrii echipei care vor fi antrenați în proces. Este obligatorie verificarea corectitudinii aplicării EPP în conformitate cu recomandările existente (de către un coleg care are rol de *coach*), reiterarea riscului de infectare și importanța respectării măsurilor de protecție de către toți colegii din sala de operație. Medicul anesteziolog ar fi să discute cu asistenta anesteziștă și cel de-al doilea medic care îl va asista la această etapă (în cazul în care este disponibil) despre cum se planifică a fi asigurată inducția în anestezie, care medicamente și în ce consecutivitate vor fi administrate, care vor fi setările parametrilor ventilatori în funcție de etapă, care sunt sarcinile fiecărui membru al echipei. Pentru etapa de laringoscopie este recomandată utilizarea tehnicilor de laringoscopie indirectă (videolaringoscopia) [1, 9, 25-30], care oferă respectarea unei distanțe mai mari între medicul anesteziolog și căile respiratorii ale pacientului și, în felul acesta, minimizează riscurile de contaminare a personalului medical. Se verifică încă o dată aplicarea măsurilor de protecție a circuitului respirator și, eventual, se iau în considerație acoperiri de unică folosință cu scopul de a reduce contaminarea prin picături și contact cu suprafețe (Figura 3B).

Este important de menționat că etapa de inducție și pro-

use of facilitating tools is encouraged, such as “*Check-list for equipment necessary for airway management in patients suspected or confirmed with SARS-CoV-2 infection*” (Table 3) or “*Checklist guidance steps for airway management in patients suspected or confirmed with SARS-CoV-2 infection*” (Table 4).

These cognitive aids (*check-lists*) facilitate the work of the physician involved in case management, guiding him step by step in actions and significantly reduce the rate of failures, errors and non-conformities in specific clinical situations [9, 29]. Another benefit of check-lists is increasing the degree of confidence and safety of the medical specialist, as well as the degree of perianesthetic safety of the patient.

At the same time, we must recognize that any new element introduced in daily practice requires the organization of training, including simulation, in order to increase the comfort of the medical practitioner. In this context, it is imperative to organize training sessions in which each member of the team goes through the simulated medical experience to gain dexterity.

Before starting the induction in anesthesia, it is encouraged to discuss the steps to be done, with all team members who will be involved in the process. It is mandatory to verify the correctness of PPE application in accordance with the existing recommendations (by a colleague acting as a “coach”), reiterating the risk of infection and the importance of compliance with protection measures by all colleagues in the operating room. The anesthesiologist should discuss with the anesthesiologist nurse and the second anesthesiologist (if available) the roles: who will assist him at the induction in anesthesia step, which drugs and in what consecutive order will be administered, which will be the settings of the ventilator parameters according to the stage, which are the tasks of each team member. For the laryngoscopy stage, the use of indirect laryngoscopy techniques (videolaryngoscopy) is recommended [1, 9, 25-30], in order to reduce the laryngoscopist’s proximity to the patient’s airway, minimising the risks of doctor contamination. The presence of respiratory circuit protection measures should be checked once again and, where appropriate, single-use physical barriers coatings shall be considered in order to reduce contamination by drops and contact with surfaces (Figure 3B).

It is important to note that the induction in anesthesia step and airway device placement must be provided by the most experienced laryngoscopist [1, 9, 27-29], in an effort to minimize laryngoscopy and apnea time, by this preventing desaturation and reducing the number of endotracheal tube (ETT) placing attempts. At the induction in anesthesia step in the operating room should be present as minimum as possible persons [1,3, 9, 27, 29].

Preoxygenation is ensured with a minimum flow (≤ 6 L/min) of 100% oxygen on the maximum sealed mask, using the Mapleson C (Waters) circuit or the cyclic anesthetic circuit. It is encouraged that during one minute the patient will take 8 deep inspiration, followed by equally deep expirations, either by ventilation in continuous positive airway pressure (CPAP) mode with a pressure support of 10 cm H₂O and positive end

tezare respiratorie trebuie asigurată de un specialist de înaltă calificare [1, 9, 27-29], argumente fiind: reducerea la maximum al timpului de apnee, prevenind desaturarea și inserarea tubului endotraheal din prima încercare și în timp record de scurt. La etapa de inducție în anestezie în sala de operație trebuie limitat numărul de persoane [1, 3, 9, 27, 29].

Preoxigenarea se asigură cu un flux minimal (≤ 6 L/min) de oxigen 100% pe masca etanșezată maximal, utilizând circuit de tip Mapleson C (Waters) sau circuitul anestezic ciclic. Se încurajează ca timp de un minut pacientul să facă 8 inspirații profunde, urmate de expirații la fel profunde, fie prin ventilația în regim CPAP (*engl., continuous positive airway pressure*) cu un suport de presiune de 10 cm H₂O și PEEP (*engl., positive end expiratory pressure*) de 5 cm H₂O timp de 3-5 minute [3, 26, 27].

Deși în practica pediatrică inducția în anestezie este preponderent inhalatorie, aceasta va fi evitată pe timp de pandemie cu SARS-CoV-2 deoarece sporește riscul de expunere la aerosoli. Astfel, pentru copiii cooperanți se va da prioritate inducției intravenoase cu secvență rapidă clasică sau modificată. Totuși, în unele subpopulații pediatrică (de ex., nou născuții, copilul ≤ 1 an, copiii cu comorbidități pulmonare severe) inducția cu secvență rapidă ar putea decurge cu hipoxemie periculoasă. În acest grup de pacienți se va aplica o ventilație blândă cu presiune pozitivă cu scopul de a asigura un volum tidal necesar pentru a produce excursii toracice concomitent cu menținerea etanșetății măștii faciale. În cazul în care inducția inhalatorie nu poate fi evitată, se va utiliza o barieră fizică ce constă într-un acoperământ din material plastic transparent așezat peste cotul circuitului anestezic și extremitatea cefalică a pacientului (Figura 3B). Tubul cu balonaș gonflabil este de preferință a fi utilizat, pentru că o oferă o sigilare mai bună a căii aeriene, deși au fost raportate rezultate satisfăcătoare și în studiile care au simulat tusea la pacientul pediatric cu dispozitiv supraglotic. Dispozitivele supraglotice de generația a II-a asigură o sigilare mai bună, comparativ cu cele din generația I [1].

Cu referire la practica anestezică pediatrică, se recomandă evitarea manipulațiilor care ar aduce fața clinicistului sau stetoscopul în preajma pacientului cu scopul de a verifica confirmarea scurgerilor în jurul balonașului tubului endotraheal sau a măștii laringiene. Acest lucru va fi titrat indirect prin prisma parametrilor ventilatori înregistrați (volum tidal la inspir și expir) și cu ajutorul manometrului manual de evaluare a presiunii de umflare a balonașului. Aspirația intraanestezică a secrețiilor din tubul endotraheal se va realiza utilizând circuitul închis [1].

Valabil pentru tot spectrul de vârste, în cazul în care în calitate de analgezic se utilizează Fentanil, administrarea acestuia se va realiza lent (administrare secvențială) în vederea evitării tusei. Cu scop de a reduce necesitatea ventilării pulmonare pe mască facială, este recomandată inducția în secvență rapidă [1, 3, 9, 25-30]. În acest caz, o atenție deosebită se acordă blocului neuro-muscular, cu respectarea timpului de debut al acțiunii, care, odată respectat va preveni tusea în momentul de inserție a tubului endotraheal [27, 29]. Este important ca gradul de dificultate a căilor aeriene să fie evaluat în cadrul eva-

expiratory pressure (PEEP) of 5 cm H₂O during 3-5 minute [3, 26, 27].

Although in pediatric practice the most commonly used is the inhalation induction of anesthesia, this will be avoided during pandemics with SARS-CoV-2 infection, because it increases the risk of exposure to aerosols. Thus, for cooperating children, priority will be given to intravenous induction with classic or modified rapid sequence. However, in some pediatric subpopulations (e.g., newborns, child ≤ 1 year, children with severe pulmonary comorbidities), rapid-sequence induction may result in dangerous hypoxemia. In this group of patients, gentle positive pressure ventilation will be applied in order to ensure a tidal volume necessary to produce thoracic excursions, while maintaining the seal of the facial mask. If inhalation induction cannot be avoided, a transparent plastic barrier around the anesthesia elbow and the patient's cephalic extremity might be used to minimize extensive contamination of the operating room (Figure 3B). Cuffed ETT is the ideal device to secure the airway in children with COVID-19, because it provides better airway sealing, although satisfactory results have been reported in studies that simulated cough in the pediatric patient with supraglottic device (SGA). Second-generation SGA devices have higher leak pressures than first-generation masks and should be considered [1].

Regarding pediatric anesthesia, it is recommended avoiding techniques that bring the clinician's face or stethoscope near the patient to verify leak pressures for ETT and SGA. Clinicians can use the ventilator's measurements of expired and inspired tidal volume and handheld manometers to titrate cuff inflation. Open suctioning may create aerosols, and an in-line closed suction system is preferred [1].

For the whole age spectrum, if Fentanil is used as an analgesic, its administration will be slow (sequential administration) in order to avoid coughing. In an attempt to reduce the need for lung ventilation on the face mask, rapid sequence induction is recommended [1, 3, 9, 25-30]. In this case, a special attention is paid to the neuromuscular block, waiting for the onset of action, which, once respected will prevent coughing at the time of insertion of the ETT [27, 29]. Another point to consider is the degree of airway difficulty assessment. In the presence of certain predictors of difficult airway, the "difficult airway management" trolley will be prepared in advance [1, 30]. Manual ventilation on the face mask of the patient is not recommended until the ETT is inserted and sealed into the airways, unless the patient desaturates or there are difficulties to intubate trachea. In these cases the ventilation of the patient is ensured by means of the facial mask, which, for a maximum sealing, is maintained with 2 hands – in the "VE-grip" position of the hands (Figure 3A), in the same time the second colleague is ventilating manually, using small fresh gas flows and tidal volumes [30]. When the doctor proceeds to tracheal intubation, the anesthesia machine will be switched to the "stand-by" mode, and the fresh gas flows will be closed. The anesthesia machine is restarted with resumption of positive pressure ventilation only after the ETT cuff inflation, thus sealing the airways. The ETT is secured by adhesive tapes. Tra-

luării preoperatorii, iar în cazul prezenței anumitor criterii de predicție, din timp va fi pregătit *trolley*-ul de „management al căilor aeriene dificile” [1, 30]. Nu este recomandată ventilarea manuală pe mască facială până la inserția tubului orotraheal în căile respiratorii, cu excepția cazurilor în care pacientul desaturează sau în cazul imposibilității de a intuba. În aceste cazuri ventilația pacientului se asigură prin intermediul măștii faciale, care, pentru o maximă etanșezare se menține cu 2 mâini – în poziția „*VE-grip*” a mâinilor (Figura 3A), cel de-al doilea coleg ventilând la balon, folosind fluxuri mici și volume curente mici [30]. În momentul în care se recurge la intubarea traheală propriu-zisă, mașina de anestezie se va trece la regimul „*stand-by*”, iar fluxurile de gaze se vor închide. Repornirea mașinii de anestezie cu reluarea ventilării cu presiune pozitivă se inițiază doar în momentul când balonașul tubului orotraheal a fost gonflat, ermetizând în felul acesta căile aeriene. Tubul orotraheal se securizează prin intermediul benzilor adezive. Corectitudinea inserției tubului orotraheal se apreciază prin curba CO₂ la expir, presiunile de vârf în căile respiratorii, excursiile simetrice ale ambilor hemitoraci [25, 29]. Din moment ce căile aeriene au fost securizate, se recomandă înlăturarea primei perechi de mănuși și igienizarea mâinilor [27, 30].

Deși principiile de management ale căii aeriene pediatrice sunt în mare parte similare cu cele ale adultului, totuși vom puncta câteva diferențe: atenția sporită la extubare, copiii fiind mai susceptibili riscului de laringospasm și necesității de a reintuba traheea, precauții duble asupra riscului de dislocare și adâncimii plasării tubului endotraheal, asigurarea că managementul căii aeriene pediatrice este realizat de către un medic ATI pediatru, în pofida faptului că la moment ducem lipsă de personal medical pe mai multe nivele. Echipa chirurgicală va intra în sala de operație numai după finalizarea intubării și nu înainte ca aerul încăperii să se fi schimbat între 3 și 5 ori [1, 9, 31].

cheal intubation should be confirmed with capnography, the peak pressures in the airways and visual observation of bilateral chest rise [25, 29]. Since the airways have been secured, it is recommended to remove the first pair of gloves and perform hand hygiene [27, 30]. Although the principles of pediatric airway management are largely similar to those of adults, we will point out some differences: increased attention to extubation, children being more susceptible to the risk of laryngospasm and the need to re-intubate the trachea, double precautions on the risk of dislocation and the depth of ETT insertion. Despite the fact that we currently lack medical staff on several levels, is imperative to ensure that pediatric airway management is performed by a pediatric anesthesiologist. Finally, the surgical team will enter into the operating room only after the intubation is complete and not before the room air has changed between 3 and 5 times [1, 9, 31].

During the surgery, disconnections from the ventilator are not recommended, and in clinical cases where they are required by the situation (e.g., checking the position of ETT), the conditions mentioned above should be respected: disconnection from the ventilator is allowed only after the anesthesia machine is switched to “Stand-by” mode and the ETT is clamped and disconnected at the point of the circuit after the antiviral filter. In case of need for tracheobronchial suction, it is recommended to use closed circuit suction systems. Positive pressure ventilation is performed using “lung-protective” ventilation (tidal volumes of 5-6 ml/kg, plateau pressure within the breathing circuit <30 cm H₂O, minute volume being adjusted by means of increasing respiratory rate).

As far as possible, post-anesthetic recovery is recommended to be ensured in the operating room conditions. If the patient requires transfer to the intensive care unit, it is important to keep the respiratory circuit closed during the in-hos-

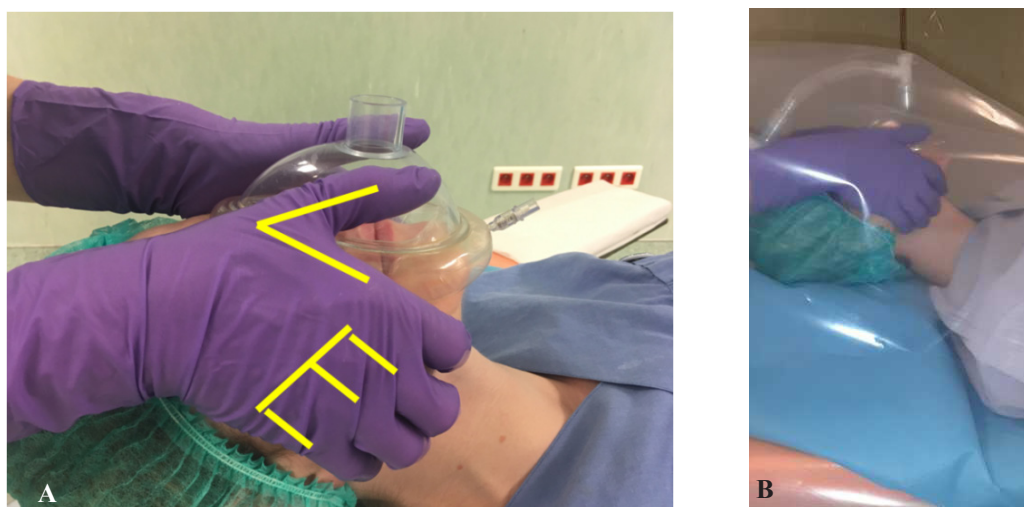


Fig. 3 A. Poziția „*VE-grip*” a mâinilor pentru o etanșezare maximală a măștii faciale; B. Barieră fizică din material plastic transparent așezat peste cotul circuitului anestezic și extremitatea cefalică a pacientului (din arhiva personală a conf. univ. Svetlana Plămădeală).

Fig. 3 A. The „*VE-grip*” position of the hands for maximum sealing of the face mask; B. Physical barrier made of transparent plastic placed over the elbow of the anesthetic circuit and the cephalic extremity of the patient (from the personal archive of Svetlana Plămădeală, PhD, associate professor).

Pe durata intervenției chirurgicale nu se recomandă deconectările de la ventilator, iar cazurile clinice în care acestea sunt impuse de situație (verificarea poziției tubului), se respectă condițiile expuse anterior: deconectarea de la ventilator se face doar după ce mașina de anestezie este plasată în regim „stand-by”, tubul orotraheal se clampează și deconectarea se realizează în punctul circuitului aflat după filtrul antiviral. În cazul necesității de sanare traheo-bronșică, se recomandă utilizarea sistemelor de sanare cu circuit închis. Ventilarea cu presiune pozitivă se asigură în regim de ventilare protectivă (volum curent de 5-6 ml/kg, presiuni plato în contur <30 cm H₂O, minut volumul fiind modelat prin creșterea frecvenței respiratorii).

În măsura în care acest lucru este posibil, recuperarea postanestezică se recomandă a fi asigurată în condițiile sălii de operații. În cazul în care pacientul necesită transfer în salonul de terapie intensivă, este importantă menținerea închisă a circuitului ventilator pe durata transferului intraspitalicesc, cu limitarea maximală a deconectărilor [1, 27-30]. Detubarea pacientului este unul din momentele cheie ale acestei etape. Printre medicamentele care ar putea reduce la minim tusea sunt dexmedetomidina, lidocaina și opioizii [30]. Și pentru pacientul pediatric se vor utiliza tehnici (anestezia totală intravenoasă sau dexmedetomidina) care oferă condiții de extubare în „sedare profundă” pentru a minimaliza tusea și reactivitatea copilului la tubul de intubare. De asemenea, se recomandă minimalizarea numărului de persoane prezente în încăperea în timpul detubării pacientului. Se va acorda timpul necesar curățării, dezinfectării și aerisirii sălii de operație între intervenții [1].

Etapa postanestezică

Controlul infecției. Riscul înalt de contaminare cu infecția SARS-CoV-2 a personalului medical și auxiliar al serviciului ATI persistă și în perioada postoperatorie [1, 3, 32]. De aceea, sistemul de supraveghere și control al infecțiilor instituit va urmări inclusiv și fluxurile funcționale intraspitalicești [33]. Astfel, urmează să fie păstrat un grad înalt de suspiciune cu referire la pacienții testați negativ la infecția COVID-19 în preoperator. Acești pacienți vor fi supravegheați în perioada postoperatorie (t°C corpului, hemoleucograma, proteina-C-reactivă), deoarece în perioada imediat preoperatorie ar fi putut fi în perioada de incubare sau, ar fi putut să se contamineze în perioada perioperatorie [34].

În perioada postoperatorie personalul medical va respecta cu strictețe aceleași rigori față de utilizarea EPP, în conformitate cu zonele de risc de contaminare. Corectitudinea îmbrăcării, dar mai ales a dezbrăcării EPP, constituie elemente esențiale în controlul răspândirii infecției COVID-19. După cum a fost menționat anterior, EPP vor fi utilizate în conformitate cu un check-list instituțional, iar procesul de punere și scoatere a echipamentului va fi supravegheat de către o persoană terță (cu rol de „coach”) pentru a confirma corectitudinea utilizării acestuia [9, 35, 36].

Transferul pacienților. Maximal posibil, va fi evitat transferul/ tranzitul pacientului confirmat sau suspect cu infecția COVID-19 prin sala de trezire postanestezică, acolo unde

se va realiza transferul în sala de recuperare postanestezică, cu un număr minim de deconectări și cu un număr minim de disconectări [1, 27-30]. Extubarea de la trachea este unul din momentele cheie ale acestei etape. Medicamente care ar putea reduce tusea includ dexmedetomidina, lidocaina și opioizii [30]. Pediatric anestezistul ar trebui să considere „deep extubation” folosind tehnici care să minimizeze tusea și bușcălașul în timpul emergenței, cum ar fi anestezia intravenoasă totală sau dexmedetomidina. Totuși, pacienții pot tuse în timpul emergenței și recuperării. Barierile protective pot fi utile în toate etapele de îngrijire, iar WHO recomandă utilizarea acestora pentru a reduce dispersia virală. De asemenea, se recomandă să se minimizeze numărul de HCWs prezenți în timpul extubării pacientului. Timpul rezonabil ar trebui să fie acordat pentru curățarea și filtrarea aerului în sala de operație [1].

Postanesthesia management

Infection control. Riscul ridicat de contaminare cu SARS-CoV-2 virus pentru personalul medical și auxiliar al Unității de Anestezie și Terapie Intensivă persistă în perioada postoperatorie [1, 3, 32]. Prin urmare, sistemul de control și supraveghere al infecțiilor instituit în spital va urmări în mod funcțional aceste aspecte [33]. Astfel, un grad înalt de suspiciune trebuie menținut pentru pacienții testați negativ la infecția COVID-19 în perioada preoperatorie. Acești pacienți vor fi monitorizați în perioada postoperatorie (t°C corpului, hemoleucograma, proteina C-reactivă), deoarece în perioada imediat preoperatorie ar fi putut fi în perioada de incubare sau, ar fi putut fi contaminat în perioada perioperatorie [34].

În perioada postoperatorie, personalul medical va urma strict regulile legate de utilizarea EPP, în conformitate cu riscul de contaminare. Tehnicile adecvate de îmbrăcarea și dezbrăcarea EPP sunt elemente esențiale în controlul răspândirii COVID-19. După cum a fost menționat mai sus, EPP vor fi utilizate în conformitate cu un check-list instituțional, iar procesul de îmbrăcarea și dezbrăcarea EPP va fi supravegheat de către o terță parte (actând ca „coach”) pentru a confirma corectitudinea utilizării echipamentului [9, 35, 36].

Patient transfer. Când este posibil, un pacient confirmat sau suspectat de COVID-19 nu trebuie transferat sau transportat prin unitatea de recuperare postanestezică, unde există această unitate [1, 3]. După extubarea pacientului, acesta poate fi monitorizat pentru 20-30 minute în sala de operație [32]. Dacă un pacient confirmat sau suspectat de COVID-19 nu îndeplinește criteriile pentru admiterea în unitatea de terapie intensivă (ASA score, surgical APGAR score, P-POSSUM score, SORT score, NEWS score etc.), va fi transferat direct în sala de chirurgie [30]. În timpul transferului, personalul medical va utiliza EPP corespunzător zonei de contaminare 2 [35]. În același timp, pacientul va purta o mască facială, fiind acoperit cu un drapaj steril [1, 3].

Un pacient pediatric poate fi ventilat cu un valv bag în timpul transferului de la sala de operație la ICU, dacă un ventilator portabil nu este disponibil. Un filtru antiviral va fi atașat între tubul traheal și valvul bag, la costul de a crește spațiul mort. Necesitatea sedării și relaxării musculare va fi judecată cu grijă în scopul evitării tusei și reacțiilor

această unitate există [1, 3]. După extubare, pacientul poate fi supravegheat timp de 20-30 minute în sala de operație [32]. Dacă pacientul suspect sau confirmat pozitiv COVID-19 nu întrunește criteriile de internare în unitatea de terapie intensivă (scor ASA, scor APGAR chirurgical, scor P-POSSUM, scor SORT, scor NEWS etc.), acesta va fi transferat direct pe secția de profil [30]. Pe durata transferului, personalul medical va purta EPP corespunzătoare zonei 2 de contaminare [35]. Totodată, pacientul va purta mască facială, fiind acoperit cu un câmp chirurgical necontaminat [1, 3].

În lipsa unui ventilator portabil, în cazul pacientului pediatric intubat orotraheal și care necesită a fi transferat din sala de operație pe terapie intensivă, se va atașa un filtru antiviral între tubul de intubare și balonul de ventilare, toate acestea cu prețul măririi spațiului mort. De asemenea, se va reevalua judicios necesitatea de sedare și miorelaxare, cu scopul de a evita tusea și reacția la tubul endotraheal în timpul transportării [1].

Terapia cu oxigen. Este foarte probabil că pacientul confirmat COVID-19 va necesita oxigenoterapie în postoperator. În contextul prevenirii răspândirii virusului SARS-CoV-2 prin aerosoli, oxigenoterapia de rutină va fi evitată. Decizia cu privire la inițierea oxigenoterapiei va fi una individualizată, luându-se în considerație raportul risc-beneficiu. Dacă se va recurge la administrarea oxigenului, acesta trebuie să fie uscat, cu flux minimal posibil, pentru a evita răspândirea virusului [38]. Oxigenoterapia se va iniția prin canulă nazală (CN) cu debitul inițial de 5 L/min, iar pacientul va purta mască. Ulterior, debitul va fi titrat pentru a obține SpO_2 țintă 92-96%. Dacă un pacient necesită oxigen pe CN >6 L/min, se va monitoriza vigilent [39]. În caz de eșec al oxigenoterapiei convenționale la pacientul chirurgical suspect sau confirmat COVID-19, se vor evalua criteriile pentru inițierea oxigeno-terapiei pe canulă nazală cu flux înalt (*engl., high flow nasal canula, HFNC*) sau CPAP/NIPPV [27, 33, 40]. Utilizarea de rutină a HFNC în perioada perioperatorie nu este recomandată [41]. Descrierea detaliată a terapiei cu oxigen la pacientul cu infecția COVID-19 nu face parte din obiectivele acestui articol. Pentru mai multe detalii la acest subiect vă recomandăm să accesați literatura de specialitate.

Tromboprofilaxia. Reacția inflamatorie acută indusă de COVID-19 poate afecta coagularea și fibrinoliza prin mai multe mecanisme patogenetice: scăderea nivelului plasmatic al proteinei C și antitrombinei-III, sensibilizarea („up-regulation”) inhibitorului activatorului plasminogen-1. Astfel, pacientul cu infecția COVID-19 prezintă o coagulopatie pro-coagulantă [43]. Patologia și intervenția chirurgicală sporesc riscul fenomenului de tromboză venoasă [43]. În acest context, pacientul chirurgical suspect sau confirmat COVID-19 reprezintă un pacient cu risc crescut de a dezvolta fenomene de tromboză venoasă. Conform Societății Toracice Britanice (*engl., British Thoracic Society*) un regim adecvat de tromboprofilaxie la pacientul suspect sau confirmat COVID-19 cu risc înalt de tromboză venoasă ar fi dalteparin 5000 UI la fiecare 12 ore sau enoxaparin 4000 UI la fiecare 12 ore, pentru un pacient de 70 kg cu $CrCl >30$ ml/min [44]. Lin L. și colegii [45] recomandă 100 UI/kg de heparină cu masă moleculară mică (HMMM) la fi-

the tracheal tube during transport [1].

Oxygen therapy. It is very likely that the confirmed COVID-19 patient will require postoperative oxygen therapy. In the context of preventing the spread of the SARS-CoV-2 virus by aerosols, routine oxygen therapy should be avoided. The decision on the initiation of oxygen therapy should be an individualized one, taking into account the risk-benefit ratio. If oxygen therapy cannot be avoided the gas must be dry and keep the minimal acceptable flow to avoid the spread of the virus [38]. Oxygen therapy will be initiated through the nasal cannula (NC) with an initial flow of 5 L/min. Patient will wear a surgical mask. Afterwards the flow rate will be titrated to obtain the target SpO_2 92-96%. Patient will be closely monitored, if he requires more than 6 L of oxygen on NC [39]. In case of failure of conventional oxygen therapy in the COVID-19 suspected or confirmed surgical patient, the initiation of oxygen therapy through high flow nasal cannula (HFNC) or CPAP/NIPPV will be considered [27, 33, 40]. Routine use of HFNC in the perioperative period is not recommended [41]. The detailed description of oxygen therapy in the patient with COVID-19 infection is not the objectives of this article. For more details on this topic we recommend to address dedicated papers.

Thromboprophylaxis. The acute inflammatory reaction induced by SARS-CoV-2 virus may affect coagulation and fibrinolysis by several pathogenetic mechanisms: decreased plasma levels of protein C and antithrombin-III, up-regulation of the plasminogen-1 activator inhibitor. Thus, the patient with COVID-19 infection presents a procoagulant coagulopathy [43]. Surgical intervention and surgical pathology increase by default the risk of venous thrombosis [43]. In this context, COVID-19 suspected or confirmed surgical patient is a patient at high risk of developing venous thrombosis. According to the British Thoracic Society, an appropriate thromboprophylaxis regimen in the suspected or confirmed COVID-19 patient at high risk of venous thrombosis would be dalteparin 5000 IU every 12 hours or enoxaparin 4000 IU every 12 hours, for a 70 kg patient with $CrCl >30$ ml/min [44]. Lin L. and colleagues [45] recommend 100 IU/kg of low molecular weight heparin (LMWH) every 12 hours for 3-5 days in the confirmed COVID-19 patient with an increased risk of venous thrombosis. However, in patients with increased risk of postoperative bleeding or acute kidney injury insufficient renal bleeding, LMWH should be used with caution. In case of haemorrhage, tranexamic acid will be considered early [34, 46].

Postoperative nausea and vomiting. Postoperative nausea and vomiting imply an increased potential for aerosol generation. Therefore, this phenomenon must be prevented actively and effectively. It is recommended to implement a multimodal strategy, based on the identification of risk factors (women, non-smokers, history of “motion sickness” and postoperative opioids) [47, 48]. In patients with 0-1 risk factors drug prophylaxis is not recommended. For patients with two or more risk factors, a combination of active substances such as dexamethasone and 5-hydroxytryptamine 3 (5-HT₃) inhibitors is recommended. In patients with multiple risk fac-

Tablel 3. Check-list pentru echipament necesar pentru managementul căii aeriene la pacientul suspectat sau confirmat cu infecția SARS-CoV-2.

ZONA EXTERIOARĂ COVID-19		INTERIOR COVID-19		IEȘIREA DIN ZONA COVID-19
Pregătiți echipa	Pregătiți echipamentul	Echipamentul de protecție personală	Pregătiți pacientul	După instrumentarea căii aeriene și la ieșire
<p><i>Alocați rolurile:</i></p> <input type="checkbox"/> Intubare & leader <input type="checkbox"/> Asistent <input type="checkbox"/> Medicație/monitorizare <input type="checkbox"/> Asistent extern/mobil <p><i>Căi aeriene dificile anticipate?</i></p> <input type="checkbox"/> Nu <input type="checkbox"/> Da, cereți ajutorul unui expert și echipament, discutați planurile: PLAN A: videolaringoscopie – intubare cu secvență rapidă (inclusiv la copii mai mari). PLAN B: laringoscopie directă. PLAN C: ventilare pe mască facială/mască laringiană. PLAN D: cricotiroidotomie. <p><i>Sunt anticipate complicații?</i></p> <input type="checkbox"/> Nu <input type="checkbox"/> Da, discutați tactica Identificați pe cine ați putea chema urgent. Trebuie anunțat din timp? <input type="checkbox"/> Nu <input type="checkbox"/> Da	Vârsta____Masa____ Alergii <input type="checkbox"/> Nu <input type="checkbox"/> Da <p><i>Calea aeriană:</i></p> <input type="checkbox"/> Măști <input type="checkbox"/> Pipe Guedel <input type="checkbox"/> filtre HME ×2 <input type="checkbox"/> Tub cu balonaș (+/- diametru) <input type="checkbox"/> Seringi, emplastru <input type="checkbox"/> Lubrifiant medical <input type="checkbox"/> Videolaringoscop <input type="checkbox"/> Laringoscop direct <input type="checkbox"/> LMA, bujii, stilet, lame alternative <input type="checkbox"/> Cub transparent pentru intubare <input type="checkbox"/> Dispozitiv clampare tub <input type="checkbox"/> Aspirator <input type="checkbox"/> Circuit <input type="checkbox"/> Sondă nazogastrică <input type="checkbox"/> Mască cu oxigen <input type="checkbox"/> Saci pentru deșeuri medicale ×2 <input type="checkbox"/> Ventilator pentru transfer <input type="checkbox"/> Troleu acces intravenos & Medicație <input type="checkbox"/> Agent de inducție/ analgezic <input type="checkbox"/> Miorelaxant <input type="checkbox"/> Resuscitare: adrenalină, atropină, fenilefrină <input type="checkbox"/> Menținerea sedării <input type="checkbox"/> Catetere i.v.	Este VPP: pune EPP înainte de a intra în anticameră. Fără VPP: pune EPP înainte de a intra la pacient. <p><i>Îmbrăcarea EPP:</i></p> <input type="checkbox"/> prezența unui observator <input type="checkbox"/> listă de verificare <input type="checkbox"/> verificare finală față & spate înainte de intrare în zona COVID-19 <p><i>Secvențialitatea îmbrăcării EPP:</i></p> <input type="checkbox"/> igiena mânilor <input type="checkbox"/> halat chirurgical <input type="checkbox"/> mască FFP3 <input type="checkbox"/> ecran facial complet/vizieră <input type="checkbox"/> mănuși ×2 Asigurați-vă că mănușile sunt trase deasupra mânelor halatului chirurgical	<p><i>Atașează monitoringul:</i></p> <input type="checkbox"/> ECG <input type="checkbox"/> TA neinvaziv (ciclu: 1 min) <input type="checkbox"/> SpO ₂ (audio) <input type="checkbox"/> Capnografie <input type="checkbox"/> Confirmă accesul intravenos <input type="checkbox"/> Aspiră din tubul nazogastric <input type="checkbox"/> Preoxigenează <input type="checkbox"/> Optimizează poziția (pernă/sul sub umeri) <input type="checkbox"/> Gata pentru procedură?	<p><i>Management căi aeriene:</i></p> <input type="checkbox"/> Umflarea balonașului înainte de a ventila <input type="checkbox"/> Verifică unda ETCO ₂ <input type="checkbox"/> Evită deconectările inutile <input type="checkbox"/> În caz de deconectare: <input type="checkbox"/> poartă EPP <input type="checkbox"/> pune ventilatorul în „stand-by” <input type="checkbox"/> clampează tubul endotraheal <input type="checkbox"/> deconectează după HME <p><i>Altele:</i></p> <input type="checkbox"/> Eliminați cu grijă echipamentul de uz unic <input type="checkbox"/> Decontaminați echipamentul reutilizabil <p><i>Scoateti EPP:</i></p> <input type="checkbox"/> Sub supravegherea unui coleg <input type="checkbox"/> Utilizează lista de verificare <input type="checkbox"/> Dezbrăcați echipamentul fără grabă și cu meticulozitate <input type="checkbox"/> Spălați-vă pe mâini <input type="checkbox"/> Asigurați-vă că au fost suplinite pachetele cu necesar pentru intubare COVID-19 și EPP

Notă: EPP – echipament de protecție personală; VPP – încăpere ventilată cu presiune pozitivă.

ecare 12 ore, pe o durată de 3-5 zile la pacientul COVID-19 confirmat, cu risc crescut de tromboză venoasă. Totuși, la pacienții cu risc sporit de hemoragie postoperatorie sau insuficiență renală, HMMM se va administra cu precauție. În caz de hemoragie se va considera utilizarea precoce de acid tranexamic [34, 46].

Greața și voma postoperatorie. Greața și voma postoperatorie implică un potențial sporit de generare a aerosolilor. Prin urmare, acest fenomen trebuie prevenit în mod eficient și activ. Este recomandată implementarea strategiei multimodale, bazată pe identificarea factorilor de risc (femei, nefumători, istoric de „rău de mișcare” și utilizarea postoperatorie a opioidelor) [47, 48]. Pentru pacienții care prezintă 0-1 factori de risc profilaxia medicamentoasă nu este recomandată. Pentru cei cu doi sau mai mulți factori de risc, se recomandă utilizarea a unei combinații de substanțe active cum ar fi dexametazona și inhibitorii 5-hidroxitriptaminei 3 (5-HT3). Utilizarea medicamentelor opioide ar trebui restricționată la pacienții cu risc crescut pentru greață și voma postoperatorie.

Analgezia postoperatorie. Analgezia postoperatorie inadecvată ar putea duce la o evoluție postoperatorie trenantă a pacientului, determinată de apariția complicațiilor cardiovasculare, pulmonare, renale etc [49, 50]. Pacientul suspect sau confirmat cu infecția COVID-19 și care din start prezintă

tors for postoperative nausea and vomiting development the use of opioid drugs should be limited and/ or discouraged.

Postoperative analgesia. Inadequate postoperative analgesia will have a negative impact on postoperative recovery of the patient, generating of cardiovascular, pulmonary and renal complications etc [49, 50]. The COVID-19 suspected or confirmation patient by default has a decreased pulmonary function. Due to this he is particularly susceptible for the development of perioperative respiratory complications. In this way an adequate pain management should be an imperative of the patient care. There are diverse options for postoperative analgesia. It is important to mention that pain management should be multimodal, pre-emptive and should be based on repeated pain intensity assessment [50]. For postoperative analgesia can be used neuro-axial blocks, peripheral blocks, wound infiltration with local anesthetics, combination systemic drugs (opioids, paracetamol, NSAIDs). COVID 19 patient might have organ dysfunctions like liver failure and/or acute kidney injury, as well as coagulation disorders indications and contraindication for non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) should be assessed with caution. Due to decreased lung function in COVID-19 patients

Table 3. Check-list for equipment necessary for airway management in patients suspected or confirmed with SARS-CoV-2 infection.

OUTSIDE OF COVID-19 ROOM			INSIDE COVID-19 ROOM	AFTER LEAVING COVID-19 ROOM
Prepare Team	Prepare equipment	PPE	Prepare the patient	Post-procedure
<p><i>Allocate roles:</i></p> <input type="checkbox"/> intubator & team leader <input type="checkbox"/> assistant <input type="checkbox"/> drugs/monitor <input type="checkbox"/> runner (outside) <p><i>Suspected difficulty airway?</i></p> <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes, get expert help and equipment, discuss plans: PLAN A: videolaryngoscopy – consider rapid sequence induction (even in older children). PLAN B: direct laryngoscopy. PLAN C: face mask ventilation/LMA. PLAN D: cricothyrotomy. <p><i>Are complications anticipated?</i></p> <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes, discuss management Identify who to contact in an emergency, do they need to be pre-warned? <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	Age_____ Weight_____ Allergies <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes Airways: <input type="checkbox"/> Mask(s) <input type="checkbox"/> Guedel airway(s) <input type="checkbox"/> HME ×2 <input type="checkbox"/> Cuffed ETT (+/- sizes) <input type="checkbox"/> Syringe, tape <input type="checkbox"/> Lubricant <input type="checkbox"/> Videolaryngoscope <input type="checkbox"/> Laryngoscope <input type="checkbox"/> LMA, bougie, stylet, alternative blade <input type="checkbox"/> Transparent plastic barrier around the anesthesia elbow and the patient's cephalic extremity <input type="checkbox"/> Clamp <input type="checkbox"/> In-line suction <input type="checkbox"/> NGT <input type="checkbox"/> Hudson mask <input type="checkbox"/> Clinical waste bags ×2 <input type="checkbox"/> Transfer ventilator (from PICU) <input type="checkbox"/> IV access tray & drugs <input type="checkbox"/> Induction agent/analgesic <input type="checkbox"/> Muscle relaxant <input type="checkbox"/> Resuscitation (adrenaline, atropine, phenylephrine) <input type="checkbox"/> Maintenance of sedation <input type="checkbox"/> IV peripheral venous catheters	PPVL: put on PPE before entering the ante-room. Not PPVL: put on before entering patient's room. <p><i>Donning PPE:</i></p> <input type="checkbox"/> observed by buddy <input type="checkbox"/> check-list <input type="checkbox"/> final front & back check before entering the room <p><i>Sequence for putting on PPE:</i></p> <input type="checkbox"/> perform hand hygiene <input type="checkbox"/> surgical gown <input type="checkbox"/> FFP3 mask <input type="checkbox"/> full face visor <input type="checkbox"/> gloves ×2 Ensure cuffs are over the top of gown cuffs.	<p><i>Apply monitoring:</i></p> <input type="checkbox"/> ECG <input type="checkbox"/> NIBP (1 min cycle) <input type="checkbox"/> SpO ₂ (audio) <input type="checkbox"/> Capnography <input type="checkbox"/> Confirm i/v access <input type="checkbox"/> Aspirate NGT <input type="checkbox"/> Pre-oxygenate <input type="checkbox"/> Optimize position (pillow/shoulder roll) <input type="checkbox"/> Ready to proceed?	<p><i>Airway management:</i></p> <input type="checkbox"/> Cuff inflation prior to ventilation <input type="checkbox"/> Check waveform ETCO ₂ <input type="checkbox"/> Avoid unnecessary disconnections <input type="checkbox"/> If disconnecting: <ul style="list-style-type: none"> ▪ wear PPE ▪ "stand-by" ventilator ▪ clamp ETT ▪ disconnect after HME <p><i>Other:</i></p> <input type="checkbox"/> Careful equipment disposal <input type="checkbox"/> Decontaminate reusables <p><i>Remove PPE:</i></p> <input type="checkbox"/> Observed by a colleague <input type="checkbox"/> Use check-list <input type="checkbox"/> Meticulous disposal <input type="checkbox"/> Wash hands <input type="checkbox"/> Ensure PPE & COVID intubation bags re-stocked

Note: PPE – personal protection equipment; NGT – nasogastric tube; PPVL – positive pressure ventilated lobby; ETT – endotracheal tube.

o afectare a funcției pulmonare este deosebit de susceptibil la apariția complicațiilor respiratorii perioperatorii. În această ordine de idei, tratamentul adecvat al durerii devine un imperativ. Opțiunile de analgezie postoperatorie sunt diverse. Este important ca programul de analgezie să fie unul multimodal, preempativ și să se axeze pe evaluarea repetată a intensității durerii [50]. Pentru analgezia postoperatorie pot fi aplicate blocuri neuro-axiale, blocuri periferice, infiltrarea cu anestezic local a plăgii, medicație sistemică (opioide, paracetamol, AINS). Deoarece pacienții cu COVID-19 pot avea instalate disfuncții de organ cum sunt insuficiență hepatică și/sau renală, precum și disfuncții de coagulare, contraindicațiile și indicațiile medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) trebuie evaluate cu prudență. Având în vedere funcția pulmonară diminuată la pacienții cu COVID-19, doza de opioide trebuie ajustată pentru a evita aprofundarea depresiei respiratorii sau a retenției de bioxid de carbon. Îngrijorările legate de administrarea AINS la pacienții cu infecția COVID-19 nu au fost confirmate [51, 52]. Cu toate acestea, utilizarea AINS trebuie să fie judicioasă [33].

Anestezia și analgezia obstetricală. Va fi considerată instalarea precoce a cateterului epidural cu scop de analgezie și evitarea anesteziei generale în caz de cezariană urgentă [3,

the dose of opioids should be adjusted to avoid worsening respiratory depression or increases of carbon dioxide retention. Concerns about NSAID administration in COVID-19 patients have not been proved [51, 52]. However, usage NSAIDs must be judicious [33].

Obstetric anaesthesia and analgesia. Early installation of the epidural catheter for analgesia and avoidance of general anaesthesia in case of emergency Caesarean section will be considered [3, 53]. Epidural analgesia/anaesthesia is safe in COVID-19 parturient and should be the technique of choice [53, 56]. Overall, regional anaesthesia/analgesia is considered safe in patients with COVID-19 [54]. In COVID-19 parturient general anaesthesia is associated with increased risks of complications. It should be avoided whenever it is possible. In particular cases when general anaesthesia cannot be avoided the safety requirements for intubation/extubation of COVID-19 patients should be respected. Requirements regarding the use of PPE will be strictly followed in labour units and operating rooms [55].

Consensus recommendations expressed in this article are summarized in Check-lists that are intended to provide support and guidance in airway management in case of SARS-

Tabelul 4. Check-list pentru ghidarea etapelor de management al căilor aeriene la pacientul suspectat sau confirmat cu infecția SARS-CoV-2.

1. Responsabilul de echipă/leaderul: cel cu cea mai mare experiență de a intuba. PLAN A: videolaringoscopie, intubare cu secvență rapidă (inclusiv, la copii mai mari). PLAN B: laringoscopie directă. PLAN C: ventilare pe mască facială/mască laringiană. PLAN D: cricotiroidotomie.	Pregătirea medicației: <i>Tava 1:</i> Fentanil, Ketamină, Propofol, Midazolam, Tracrium, Succinilcolină. <i>Tava 2:</i> Atropină, Fenilefrină, Adrenalină <i>Tava 3:</i> garou, catetere i/v, em-plastru.	Pregătire echipament intubare: ▪ măști. ▪ pipe Guedel. ▪ filtre HME ×2, aspirator. ▪ tuburi endotraheale cu balonaș (dimensiuni +/-). ▪ seringă, lubrifiant medical. ▪ videolaringoscop și laringoscop clasic. ▪ măști laringiene, bujii, stilete, lame. ▪ cub protector transparent din plastic. ▪ instrument de clampare a tubului endotraheal, emplastru, sondă nazogastrică, mască facială. ▪ saci pentru deșeuri medicale ×2. ▪ ventilator pentru transfer (din sala de operație).	Responsabilul de echipă verifică prezența tuturor seturilor, ia legătura și asigură comunicarea cu blocul non-COVID-19.
2. Îmbrăcați echipamentul de protecție personală (EPP) + a doua pereche de		mănuși și intrați în încăperea COVID-19.	Rămâne afară, nu intră.
3. Optimizați poziționarea pacientului (sul sub omoplați, tetieră/pernă sub cap).	Pacientul este cu mască facială. Confirmă accesul i.v. Verifică ventilatorul și setează parametrii.	Plasați cubul protector. Cuplați monitoringul: ECG, TA neinvazivă, SpO ₂ , ETCO ₂ . Verificați funcționalitatea aspiratorului. (!) NU utilizați aspiratorul portabil.	Responsabilul de echipă: ▪ face legătura cu medicul ATI 2. ▪ aduce un set adițional necesar. ▪ asigură comunicarea cu restul spitalului.
4. Preoxigenare: Circuit închis pentru toate vârstele.	Fentanil 1-2 μg/kg. Ketamină 1-2 mg/kg sau Propofol 2-4 mg/kg sau Midazolam 0,1-0,2 mg/kg copii, adult 0,5-5,0 mg. Succinilcolină 1,0-1,5 mg/kg sau Tracrium 0,3-0,6 mg/kg.		▪ acordă asistență în securitatea echipei, îmbăcarea și dezbrăcarea EPP.
5. ! Pacientul NU se ventilează. Ventilați doar dacă nu puteți asigura intubarea cu secvență rapidă. Tehnica „2 mâni – 2 persoane”, etanșezare maximă, minimizați fluxul de gaz, volumele respiratorii și PEEP-ul.			▪ asigură suplینirea stocurilor de EPP și seturi pentru intubare-COVID-19, dar și schimbarea pungilor pentru colectarea EPP sau echipamentului intubării COVID-19.
6. Intubați cu videolaringoscopul.	Atașați filtrul antiviral la capătul tubului de intubare.	Umflați imediat balonașul tubului de intubare (fără a confirma „leak-ul” în pediatrie).	
7. ! Nu porniți ventilatorul înainte de umflarea balonașului tubului. Verificați prezența filtrului antiviral. Conectați ventilatorul.	Confirmați poziția tubului endotraheal: ETCO ₂ , excursiile toracice etc. Conectați în circuit închis aspiratorul.	Stocați în siguranță tot echipamentul de unică folosință utilizat (masca facială, pipa Guedel, bujiul etc.).	
8. După instrumentarea căii aeriene, scoateți a doua pereche de mănuși.			
9. Când este necesară deconectarea: îmbrăcarea EPP, setați ventilatorul în „stand by”, clampați tubul endotraheal (verificați când a fost ultima dată administrat miorelaxantul), deconectați după filtrul antiviral.	Terapie Intensivă: porniți seringă automat cu sedativ. Sala de operație: porniți anestezicul volatil.	Decontaminați echipamentul reutilizabil.	
10. Pe terapie intensivă: scoateți atent EPP (fiind observat de către un coleg, utilizați listele de verificare, stocați cu grijă echipamentul contaminat, spălați-vă pe mâini). Dacă sunteți implicat în transferul pacientului, schimbați complet EPP.			

53]. Analgezia / anestezia epidurală este considerată tehnica de elecție pentru pacienții cu infecția COVID-19 [53, 56]. Anestezia / analgezia regională este considerată sigură la pacienții cu COVID-19 [54]. Anestezia generală este asociată cu riscuri net sporite în populația obstetricală suspectă sau confirmată cu COVID-19. Dacă anestezia generală nu poate fi evitată, în pofida condițiilor clinice particulare, anestezia generală va fi practică cu respectarea cerințelor față de intubarea / extubarea pacienților suspecti sau confirmați cu infecția SARS-CoV-2. În sala de naștere și operații cezariene vor fi respectate cu strictețe cerințele cu privire la utilizarea EPP [55].

Recomandările de consens ale experților sintetizate în acest articol au fost organizate în „check-list”-uri succinte pentru a servi drept ghid în managementul căilor aeriene al pacienților suspectați sau confirmați cu infecția SARS-CoV-2. Acestea sunt disponibile spre a fi imprimate, laminate și plasate la vedere (Tabelele 3 și 4).

CoV-2 suspected or confirmed. The Check-lists are available to be printed, implemented and used (Tables 3 and 4).

Conclusion

Anesthesiology and Intensive Care are specialities at a high risk of SARS-CoV-2 infection exposure. Main risk factors are related to airway management and represent exposure to aerosol-generating procedures. In order to prevent the transmission of pandemic infection among the HCWs of the operating room and intensive care, clinical practice recommendations of airway management in patients suspected or confirmed with SARS-CoV-2 has been developed, which explores the particularities of general and locoregional anesthetic techniques and covers the entire age spectrum of the surgical population which benefits from anesthesia. Further studies are needed to assess the impact of implementing of SARS-CoV-2 transmission prevention measures on the reduc-

Table 5. Check-list guidance steps for airway management in patients suspected or confirmed with SARS-CoV-2 infection.

1.	<p><i>Leads team brief:</i> Most experienced intubator. PLAN A: videolaryngoscopy (consider rapid sequence induction in older children). PLAN B: direct laryngoscopy. PLAN C: face mask ventilation/LMA. PLAN D: front of neck access.</p>	<p><i>Prepare drugs:</i> Tray 1: Fentanyl, Ketamine, Propofol, Midazolam, Atracurium, Succinylcholine. Tray 2: Atropine, Phenylephrine, Adrenaline. Tray 3: peripheral venous catheters, tourniquet, adhesive bands.</p>	<p><i>Prepare airway equipment:</i> ▪ mask(s). ▪ Guedel airway(s). ▪ HME ×2, in-line suction. ▪ cuffed ETT (+/- sizes). ▪ syringe, lubricant. ▪ McGrath videolaryngoscope. ▪ laryngoscope. ▪ laryngeal mask airway, bougie, stylet, alt. blade. ▪ transparent plastic barrier around the anesthesia elbow and the patient's cephalic extremity. ▪ clamp, tapes, NGT, Hudson mask. ▪ clinical waste bags 2 ▪ If intubating on the ward: ▪ T-piece/Water's circuit. ▪ Transfer ventilator (from PICU).</p>	<p><i>Check all kit present and working:</i> maintain outside communication with non-COVID-19 area.</p>
2.	Personal protection equipment (PPE) donning + second pairs of gloves	and enter room COVID-19 zone.		Remain outside.
3.	Optimize patient position (pillow/shoulder roll).	Patient wears a face mask. Confirm IV access if present. Check and set up ventilator.	Prepare the transparent plastic barrier around the anesthesia elbow and the patient's cephalic extremity. Attach monitoring: ECG, NIBP, SpO ₂ , ETCO ₂ . Check suction ready. (!) DO NOT use portable suction.	Liaise with Anaesthetist 2: ▪ provide additional kit requested. ▪ provide communication and logistics with the rest of the hospital. ▪ assist with team safety and donning and doffing. ▪ ensure PPE & COVID intubation bags are restocked.
4.	Pre-oxygenate. Theatre: circle circuit for all ages.	Fentanyl 1-2 µg/kg. Ketamine 1-2 mg/kg or Propofol 2-4 mg/kg or Midazolam 0,1-0,2 mg/kg (children), 0,5-5,0 mg (adults). Succinylcholine 1-1,5 mg/kg or Atracurium 0,3-0,6 mg/kg.		
5.	! Ventilate if not suitable for rapid sequence induction: 2-hands 2-person technique, tight seal, minimise O ₂ flows / tidal volume / PEEP.			
6.	Intubate: videolaryngoscope.	Attach antiviral filter to the end of the ETT.	Inflate cuff immediately (don't listen for air leak in paediatric patients).	
7.	! DO NOT start ventilation until cuff is inflated. Connect to ventilator as soon as possible. Check for the viral filter presence.	Confirm ETT: ETCO ₂ , chest movement. Connect in-line suction.	Dispose all single use equipment safely (face mask, Guedel, bougie etc.).	
8.	Dispose of the second set of gloves after instrumenting airway.			
9.	If disconnection necessary: full PPE, turn off the ventilator in "stand-by", clamp ETT (check paralyzed), disconnect after HME.	Ward: start sedation infusion. Operating room: start volatile agent.	Decontaminate reusable equipment.	
10.	If on ward/ICU: remove PPE (observed by a colleague, use check-list, meticulous disposal, wash hands). Change PPE fully if involved in transfer.			

Concluzii

Medicul anesteziolog-reanimatolog este susceptibil riscului sporit de contractare a infecției SARS-CoV-2. Factorii de risc sunt relaționați cu managementul căii aeriene și reprezintă expunerea la proceduri generatoare de aerosoli. În vederea prevenirii transmiterii infecției pandemice printre personalul medical al sălii de operație și al terapiei intensive a fost elaborat un ghid de practică clinică al managementului căilor aeriene la pacientul suspectat sau confirmat cu SARS-CoV-2, care explorează particularitățile tehnicilor anestezice generale și locoregionale a întregului spectru de vârstă a populației chirurgicale care beneficiază de serviciul anesteziologic. Pentru viitor, sunt necesare studii prospective pentru a cuantifica impactul implementării recomanărilor propuse asupra prevenirii transmiterii și a prevalenței infecției SARS-CoV-2 în rândul lucrătorilor sistemului medical național.

ing its spread among national HCWs.

Authors' contribution

The authors contributed equally to the search for scientific literature, the selection of bibliography, the reading and analysis of biographical references, the writing of the manuscript and its peer review. All authors read and approved the final version of the article.

Declaration of conflict of interests

Nothing to declare.

Contribuția autorilor

Autorii au contribuit în mod egal la căutarea literaturii științifice, selectarea bibliografiei, citirea și analiza referințelor biografice, la scrierea manuscrisului și la revizuirea lui colegială. Toți autorii au citit și au aprobat versiunea finală a articolului.

Declarația conflictului de interes

Nimic de declarat.

Referințe / references :

- Matava T, Kovatsis P, Lee Summers J. *et al.* Pediatric Airway Management in Coronavirus Disease 2019 Patients: Consensus Guidelines From the Society for Pediatric Anesthesia's Pediatric Difficult Intubation Collaborative and the Canadian Pediatric Anesthesia Society. *Anesthesia&Analgesia*, 2020; [doi: 10.1213/ANE.0000000000004872].
- WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. worldometers.info. [https://www.worldometers.info/coronavirus/]. (accesat pe 19.05.2020).
- Tang G., Ming A., Perioperative management of suspected/ confirmed cases of COVID-19. *ATOTW 421*, 2020; 1-13. Wfsahq.org. [www.wfsahq.org/http://www.wfsahq.org/resources/anaesthesia-tutorial-of-the-week]. (accesat pe 19.05.2020).
- https://msmps.gov.md/ro/content/statistica-noilor-cazuri-de-infecție-cu-noul-coronavirus-12-mai (accesat pe 12.05.2020).
- Hughes S., Dailey P., Landers D. *et al.* Parturients infected with human immunodeficiency virus and regional anesthesia: clinical and immunologic response. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 1995; 82(1): 32-7.
- Brown N., Parsons A., Kam P. Anaesthetic considerations in a parturient with varicella presenting for Caesarean section. *Anaesthesia*, 2003; 58(11): 1092-5.
- Dari T., Gulevich S., Shapiro H. *et al.* Epidural Blood Patch in the HIV-positive patient. Review of Clinical Experience. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 1992; 76(6): 943-7.
- Sui A., Sook W., Theodore G., MD, Shin Y. Practical considerations for performing regional anesthesia: lessons learned from the COVID-19 pandemic. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 2020; 1-8 [https://dx.doi.org/10.1007%2Fs12630-020-01637-0].
- American Society of Anesthesiologists. COVID-19. Information for Health Care Professionals Recommendations. ashq.org. [https://www.asahq.org/about-asa/governance-and-committees/asa-committees/committee-on-occupational-health/coronavirus/clinical-faqs]. (accesat pe 14.05.20).
- Tran K., Cimon K., Severn M. *et al.* Aerosol Generating Procedures and Risk of Transmission of Acute Respiratory Infections to Healthcare Workers: A Systematic Review. *PLOS ONE*, 2012; 7(4): e35797.
- Peng P., Ho P., Hota S. Outbreak of a new coronavirus: what anaesthetists should know. *British Journal of Anaesthesia. COVID-19 and the anaesthetist: a special series*, 2020; 124(5): 497-501.
- Yuill G., Gwinnutt C., Postoperative nausea and vomiting. *Update in Anaesthesia*. wfsahq.org [https://www.wfsahq.org/components/com_virtual_library/media/55c0437d11af6f13c7d0c9614e88057c-Postoperative-Nausea-and-Vomiting--Update-17-2003-.pdf]. [accesat pe 19.05.2020].
- Fombon F., Thompson J. Anaesthesia for the adult patient with rheumatoid arthritis. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*, 2006; 6(6): 235-9.
- Kamming D., Gardam M., Chung F. Anaesthesia and SARS. *British Journal of Anaesthesia*, 2003; 90(6): 715-718.
- Christian M., Loutfy M., McDonald L. *et al.* Possible SARS coronavirus transmission during cardiopulmonary resuscitation. *Emerg Infect Dis*, 2004; 10(2): 287-93.
- Chan M., Chow B., Lo T. *et al.* Exhaled air dispersion during bag-mask ventilation and sputum suctioning - Implications for infection control. *Scientific Reports*, 2018; 8(1): 198.
- Hui D., Chow B., Lo T. *et al.* Exhaled air dispersion during high flow nasal cannula therapy versus CPAP via different masks. *European Respiratory Journal*, 2019: 1802339.
- Hui D., Hall S., Chan M. *et al.* Noninvasive Positive-Pressure Ventilation: An Experimental Model to Assess Air and Particle Dispersion. *CHEST*, 2006; 130(3):730-40.
- Marziniak M., Meuth S. Current Perspectives on Interferon Beta-1b for the Treatment of Multiple Sclerosis. *Advances in Therapy*, 2014; 31(9): 915-31.
- Wang M., Cao R., Zhang L. *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*, 2020; 30(3): 269-71.
- Kampf G., Todt D., Pfaender S., Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *Journal of Hospital Infection*, 2020; 104(3):246-51.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Patients with Suspected or Confirmed Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Healthcare Settings. cdc.gov. [https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control-recommendations.html] (accesat pe 14.05.2020).
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim CDC Guidance on Handling Non-COVID-19 Public Health Activities that Require Face-to-Face Interaction with Clients in the Clinic and Field in the Current COVID-19 Pandemic. cdc.gov. [https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/non-covid-19-client-interaction.html]. (accesat pe 14.05.2020).
- World Health Organization. Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease (COVID-19) and considerations during severe shortages. who.int. [https://www.who.int/publications-detail/rational-use-of-personal-protective-equipment-for-coronavirus-disease-(covid-19)-and-considerations-during-severe-shortages]. (accesat pe 14.05.20).
- Mert Ş., Mohamed R., Laszlo L. *et al.* Thoracic anesthesia of patients with suspected or confirmed 2019 novel coronavirus infection: preliminary recommendations for airway management by the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology Thoracic Subspecialty Committee. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2020; 00; 1- 13.
- Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI). Covid 19- Airway management. siarti.it. [http://www.siaarti.it/SiteAssets/News/COVID19%20-%20

- documenti%20SIAARTI/SIAARTI%20%20Covid19%20%20AIRWAY%20MANAGEMENT%20(English%20version).pdf]. (accesat pe 16.05.2020).
27. Walled A., Morten H., Yassen M. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive care med*, 2020. 46; 854-887
 28. Wong J., Goh Q., Tan Z. *et al.* Preparing for a COVID-19 pandemic: a review of operating room outbreak response measures in a large tertiary hospital in Singapore. *Can J Anaesth*. 2020; 06; 67(6):732-745.
 29. Xiangdong C., Yanhong L., Yahong G. *et al.* Perioperative Management of Patients Infected with the Novel Coronavirus Recommendation from the Joint Task Force of the Chinese Society of Anesthesiology and the Chinese Association of Anesthesiologists. *Anesthesiology*, 2020; 132; 1307-16.
 30. Cook T. M., El-Boghdady K., McGuire B. *et al.* Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19. Guidelines from the Difficult Airway Society, the Association of Anaesthetists the Intensive Care Society, the Faculty of Intensive Care Medicine and the Royal College of Anaesthetists. *Anaesthesia*, 2020; 75; 785-799.
 31. Orthopoulos G, Fernandez G., Dahle J. *et al.* Perioperative Considerations During Emergency General Surgery in the Era of COVID-19: A U.S. Experience. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2020; 30(5); 481-484.
 32. Ti L. K. *et al.*, What we do when a COVID-19 patient needs an operation: operating room preparation and guidance. *Canadian Journal of Anesthesia*, 2020; 67:756-758. <https://doi.org/10.1007/s12630-020-01617-4>
 33. Wang D., Hu B., Hu C. *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 2019; DOI: [<https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>]. (accesat pe 19.05.2020).
 34. Yahong G., Xuezhao C., Wei M., *et al.* Anesthesia Considerations and Infection Precautions for Trauma and Acute Care Cases During the COVID-19 Pandemic Recommendations from a Task Force of the Chinese Society of Anesthesiology. *Anesthesia & Analgesia*. [doi:10.1213/ANE.0000000000004913]. (accesat pe 19.05.2020).
 35. Centers for Disease Control and Prevention. What healthcare personnel should know about caring for patients with confirmed or possible 2019-nCoV infection: Centers for Disease Control and Prevention 2020. [cdc.gov](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/caring-for-patients.html). [<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/caring-for-patients.html>]. (accesat pe 19.05.2020).
 36. Wax R.S., Christian M.D. Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients. *Canadian Journal of Anesthesia*, 2020; 67(5):568-576.
 37. World Health Organisation. Epidemic-prone & pandemic-prone acute respiratory disease infection prevention & control in health-care facilities summary guidance 2007. [who.int](https://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_CDS_EPR_2007_8/en/). [https://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_CDS_EPR_2007_8/en/] (accesat pe 19.05.2020).
 38. Tan T. K. How Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Affected the Department of Anaesthesia at Singapore General Hospital. *Anaesthesia and Intensive Care*, 2004; 32(3):394-400.
 39. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. [nih.gov](https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/). [<https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/>]. (accesat pe 19.05.2020).
 40. Arentz M., Yim E., Klaff L., *et al.* Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA*, 2020. jamanetwork.com. []. (accesat pe 19.05.2020).
 41. Australian Society of Anaesthesiology. Anaesthesia and caring for patients during the COVID-19 outbreak. [asa.org](https://asa.org.au/covid-19-updates/). [<https://asa.org.au/covid-19-updates/>] (accesat la 19.05. 2020).
 42. Pulmonary embolism and pulmonary vascular disease group of Chinese Thoracic Society, Pulmonary embolism and pulmonary vascular disease Committee of CACP, National Cooperation Group of pulmonary embolism and pulmonary vascular disease. Recommendations for Novel coronavirus pneumonia associated venous thromboembolism prevention. *Natl Med China*, 2020, 100(00): E007-E007.
 43. Afshari A., Ageno W., Ahmed A. *et al.* European Guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis. *European Journal of Anaesthesiology*, 2018; 35(2), p. 77-83.
 44. BTS Guidance on Venous Thromboembolic Disease in patients with COVID-19. Updated on May, 2020. [brit-thoracic.org](https://brit-thoracic.org.uk/about-us/covid-19-information-for-the-respiratory-community/). [<https://brit-thoracic.org.uk/about-us/covid-19-information-for-the-respiratory-community/>] (accesat pe 19.05. 2020).
 45. Lin L., Lu .F., Cao W. *et al.* Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect*, 2020; 9(1):727-732.
 46. Kozek S., Ahmed A., Afshari A. Management of severe perioperative bleeding. *European Journal of Anaesthesiology*, 2017; 34 (6), p.332-395.
 47. Chao Z., Paul W., Ma H. An Update on the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. *J Anesth*, 2017, 31(4): 617-626.
 48. Gan J., Diemunsch P., Habib S. Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesthesia & Analgesia*, 2014; 118 (1), p.85-113.
 49. Garimella V., Cellini C. Postoperative pain control. *Clin Colon Rectal Surg*. 2013; 26(3):191-196.
 50. Chou R., Gordon B., de Leon-Casasola A. *et al.* Guidelines on the Management of Postoperative Pain Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *The Journal of Pain*, 2016; 17(2), p. 131-157.
 51. WHO. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with COVID-19 Scientific brief, 19 April 2020. [who.int](https://www.who.int/publications-detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-(nsaids)-in-patients-with-covid-19). [[https://www.who.int/publications-detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-\(nsaids\)-in-patients-with-covid-19](https://www.who.int/publications-detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-(nsaids)-in-patients-with-covid-19)]. (accesat pe 19.05. 2020).
 52. Giollo A., Adami G., Gatti D. *et al.* Coronavirus disease 19 (Covid-19) and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2020. [doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217598].
 53. Management of pregnant women with known or suspected COVID-19 2020. [static1.squarespace.com](https://static1.squarespace.com/static/5e6613a1dc75b87df82b78e1/t/5e7201706f15503e9ebac31f/1584529777396/OAA-RCoA-COVID-19-guidance_16.03.20.pdf). [https://static1.squarespace.com/static/5e6613a1dc75b87df82b78e1/t/5e7201706f15503e9ebac31f/1584529777396/OAA-RCoA-COVID-19-guidance_16.03.20.pdf] (accesat la 19.05. 2020).
 54. Xia H., Zhao S., Wu Z. *et al.* Emergency Caesarean delivery in a patient with confirmed coronavirus disease 2019 under spinal anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, 2020; 124(5): e216-e218.
 55. Centers for Disease Control and Prevention. Interim considerations for infection prevention and control of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in inpatient obstetric healthcare settings 2020. [cdc.gov](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/inpatient-obstetric-healthcare-guidance.html). [<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/inpatient-obstetric-healthcare-guidance.html>] (accesat pe 19.05.2020).
 56. Bauer M., Bernstein K., Dinges E. *et al.* Obstetric Anesthesia During the COVID-19 Pandemic. *Anesthesia & Analgesia Journal*, 2020. [doi: 10.1213/ANE.0000000000004856].

ARTICOL DE SINTEZĂ

Suportul respirator la pacienții COVID-19 în terapia intensivă: articol de sinteză narativă

Ruslan Baltaga^{2†}, Ivan Cîvîrjic^{1,2†*}, Ion Grabovschi^{1†},
Oleg Arnaut^{1,2†}, Serghei Cobilețchi^{3†}, Serghei Șandru^{2†}

¹Catedra de fiziologie a omului și biofizică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

²Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

³Departamentul de anestezie și terapie intensivă, Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 20.05.2020

Data acceptării spre publicare: 09.06.2020

Autor corespondent:

Ivan Cîvîrjic, asist. univ.

Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg”
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: civirjic.ivan@gmail.com

Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat

Nu este stabilit un consens asupra eficacității, metodologiei și aspectului tehnic, timpului și securității pentru personalul medical al diferitor tehnici de suport respirator aplicat în cazul pacienților critici COVID-19.

Ipoteza de cercetare

Analiza și sinteza literaturii va permite identificarea procedurilor, timing-ului, metodologiei și eficacității utilizării acestora în suportul respirator al pacientului critic COVID-19.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Optimizarea managementului suportului respirator în cazul pacientului critic COVID-19 și identificarea elementelor cheie în aplicarea acestuia.

Rezumat

Introducere. Aproximativ 12-15% din pacienții COVID-19 necesită ventilație asistată prin intubație endotraheală, o parte din ei (0-5%) fiind traheostomizați. Fiecare din aceste tipuri de suport respirator au o anumită eficacitate terapeutică, categorii de pacienți la care pot fi aplicate, dar și un anumit risc de contaminare prin formare de aerosoli pentru personalul medical. În rezultat, aceste proceduri prezintă provocări suplimentare.

REVIEW ARTICLE

Respiratory support in COVID-19 patients in intensive care: narrative review

Ruslan Baltaga^{2†}, Ivan Cîvîrjic^{1,2†}, Ion Grabovschi^{1†},
Oleg Arnaut^{1,2†}, Serghei Cobilețchi^{3†}, Serghei Șandru^{2†}

¹Chair of human physiology and biophysics, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

²Chair of anesthesiology and reanimatology no. 1 “Valeriu Ghereg”, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

³Department of anesthesia and intensive care, Institute of Emergency Medicine, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 20.05.2020

Accepted for publication: 09.06.2020

Corresponding author:

Ivan Cîvîrjic, asst. prof.

Chair of anesthesiology and reanimatology no. 1 “Valeriu Ghereg”
Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: civirjic.ivan@gmail.com

What is not known yet, about the subject

No consensus is established on the efficiency, methodology and technical aspect, timing and personal protection safety of different respiratory support techniques applied to COVID-19 critical patients.

Research hypothesis

The literature analysis will allow the identification of the procedures, timing, methodology and effectiveness of their use in the respiratory support of the critically ill COVID-19 patient.

Article’s added novelty on this scientific topic

Optimization of respiratory support management in the case of the critical COVID-19 patient and identification of key elements in its application.

Abstract

Introduction. Approximately 12-15% of COVID-19 patients require assisted ventilation by tracheal intubation and a part of them (0-5%) being tracheostomized. Each of the above-named types of respiratory support has a certain therapeutic efficacy, a certain type of patient to whom they may be applied, and a certain risk of contamination, through the formation of aerosols, for medical staff. On the other hand, these

mentare pentru personalul medical de la care se cere atenție sporită în timpul monitorizării, comunicării și implică necesitatea utilizării echipamentelor/măsurilor speciale de protecție pentru reducerea riscului de contaminare.

Material și metode. Studiu de tip revistă narativă de literatură. Căutare bibliografică în baza de date *PubMed*, aplicând cuvintele cheie: „SARS-CoV-2”, „COVID-19”, „invasive ventilation”, „non-invasive ventilation”, „CPAP”, „HFNC”, „personal protection equipment”, „percutaneous tracheostomy”, „prone position” care au fost combinate între ele. Au fost selectate publicațiile de limbă engleză, *in extenso*, publicate în reviste recunoscute până în mai 2020. Prioritate în analiză s-a dat articolelor de sinteză critică de literatură, studiilor randomizate, cu eșantioane mari de pacienți. Bibliografia finală a inclus 70 de referințe.

Rezultate. Pandemia de COVID-19 a dus la suprasolicitația sistemelor medicale și, inclusiv, a unităților de terapie intensivă din întreaga lume din cauza manifestărilor respiratorii specifice. Manifestările respiratorii la pacienții COVID-19 pot prezenta anumite particularități. Din această cauză, este oportună abordarea unor strategii noi de suport respirator pentru a garanta siguranța căilor respiratorii în tratamentul pacienților COVID-19. Publicațiile noi apărute de la începutul pandemiei identifică particularitățile manifestărilor la pacienți, ridică problema siguranței personalului medical și propun metode noi de soluționare a provocărilor apărute prin elaborarea ghidurilor/protocoalelor de suport respirator al pacienților COVID-19 și a checklist-urilor de siguranță a personalului medical.

Concluzii. Terapia de suport respirator (oxigenoterapia, poziționarea în decubit ventral, suportul respirator neinvaziv și invaziv cu ventilare pulmonară artificială) rămâne a fi remediul indispensabil de tratament. Particularitățile manifestărilor respiratorii ale COVID-19 necesită abordarea strategiilor particularizate de ventilare.

Cuvinte cheie: COVID-19, SARS-CoV-2, ventilație mecanică, traheostomie percutană apneustică, *aerosol box*, siguranță pacient, protecție personală, terapie intensivă, fenotip.

Introducere

Pandemia COVID-19 a dus la creșterea enormă a numărului de pacienți critici care necesită terapie intensivă și suport respirator. Din totalul de 3.092.726 cazuri active la data de 02 iunie 2020, 53.406 (1,73%) erau în stare critică. Cel mai afectat organ al unei persoane infectate în cazuri grave sunt plămânilor, din cauza implicării enzimei de conversie a angiotensinei 2 (ACE 2), care are expresie crescută în alveolocitele de tip II [1], insuficiența respiratorie acută și ARDS fiind manifestări clinice dominante la pacienții cu forme severe de COVID-19 [2, 3]. Suportul respirator al acestor pacienți, la fel ca și al altor pacienți critici, este complex și cuprinde mai multe elemente precum decubitul ventral (*prone position*), oxigenoterapia, NIV, HFNC [4] și ventilația pulmonară artificială. Necesitatea celei din urmă la pacienții critici este înaltă, variind între 12 și 15% [5]. În afară de aceasta, progresele tehnologice în ventilația asistată au permis păstrarea *pattern*-ului respirator fizio-

procedures present additional challenges for medical staff by requiring increased attention during monitoring, communication and involve the need to use special protective equipment / measures to reduce the risk of contamination.

Material and methods. Review article. Bibliographic search in the *PubMed* database, applying the keywords: “SARS-CoV-2”, “COVID-19”, “mechanical ventilation”, “personal protection equipment”, “patient safety”, “percutaneous tracheostomy”, “critical care”, “outcomes”, “aerosol box”, “phenotype” which were combined with each other. The English-language publications, *in extenso*, published in recognized journals before June 2020 were selected. Priority in the analysis was given to articles of critical literature, randomized studies, those with large samples of patients. The final bibliography included 70 references.

Results. COVID-19 pandemic, due to specific respiratory manifestations, has led to overload of medical systems including intensive care units all around the world. Respiratory manifestations in COVID-19 patients may have certain peculiarities. Therefore, it is appropriate to identify new respiratory support strategies to ensure airway safety in the treatment of COVID-19 patients. New articles published since the beginning of the pandemic highlight the particularities of the manifestations in patients and raise the issue of medical staff safety, propose new methods to solve the new challenges by the development of guidelines / protocols for respiratory support of COVID-19 patients and medical staff safety checklists.

Conclusions. Respiratory support therapy (oxygen therapy, prone position, non-invasive and invasive respiratory support with mechanical lung ventilation) remains the indispensable treatment option in intensive care settings. The peculiarities of the respiratory manifestations of COVID-19 require customized ventilation strategies.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, mechanical ventilation, apneustic percutaneous tracheostomy, aerosol boxing, patient safety, personal protection, intensive care, phenotype.

Introduction

The COVID-19 pandemic has led to a significant increase in the number of critically ill patients requiring intensive care and respiratory support. Out of the total of 3,092,726 active cases (June 2 2020), 53,406 (1.73%) were in critical condition. The most affected are the lungs due to the involvement of the Angiotensin 2 conversion enzyme (ACE2), which has increased expression in type II alveocytes [1], acute respiratory failure and ARDS being the main clinical manifestations in patients with severe forms of COVID-19 [2, 3]. Respiratory support in these patients, as well as other critically ill patients, is complex and includes several elements such as prone position [4], non-invasive ventilation (NIV), high flow oxygen through nasal canula (HFNC) and assisted ventilation. The need for the last mentioned in critically ill patients is high, ranging from 12% to 15% [5]. Besides, technical progresses in assisted ventilation brought close respiratory pattern to physiological one

logic al pacienților critici ventilați mecanic. Totuși, în prezent, nu există un consens asupra suportului respirator al acestor pacienți, iar măsurile stricte de protecție sunt o provocare în plus pentru personalul medical.

Material și metode

Studiu de tip revistă narativă de literatură. Căutare bibliografică în baza de date *PubMed*, aplicând cuvintele cheie: „SARS-CoV-2”, „COVID-19”, „invasive ventilation”, „non-invasive ventilation”, „CPAP”, „HFNC”, „personal protection equipment”, „percutaneous tracheostomy”, „prone position” care au fost combinate între ele. Au fost selectate publicațiile de limbă engleză, *in extenso*, publicate în reviste recunoscute până în iunie 2020. Prioritate în analiză s-a dat articolelor de sinteză critică de literatură, studiilor randomizate, cu eșantioane mari de pacienți. Bibliografia finală a inclus 68 de referințe.

Rezultate

Protecția personală

În condițiile actualei pandemii de COVID-19, este imperativ să protejăm sănătatea și siguranța personalului implicat în gestionarea pacienților COVID-19. S-a identificat faptul că virusul de tip nou SARS-CoV-2 se răspândește prin picături, contact și aerosoli naturali de la om la om [6]. S-a emis ipoteza că procedurile generatoare de aerosoli expun personalul medical la agenți patogeni, crescându-le astfel riscul de a contacta bolile infecțioase [7]. Aceasta a impus adoptarea unor măsuri suplimentare de protecție (costume, ochelari, ecran de protecție etc.) în timpul procedurii de suport respirator producătoare de aerosoli (masca de oxigen, HFNC, NIV, intubarea traheală, sanarea căilor respiratorii și traheostomia) la pacienții COVID-19 cu funcție respiratorie compromisă [8]. Este evident că atât instruirea în domeniul echipării, cât și practicarea utilizării echipamentului personal de protecție este esențială pentru siguranța personalului medical și a pacienților [9]. Spre exemplu, condensatul părții interioare a ochelarilor de protecție poate fi evitat prin prelucrarea cu săpun lichid sau iodoform până la îmbrăcarea ochelarilor.

Un element important care va crește siguranța personalului medical și a pacientului este utilizarea videolaringoscopului. În perioada pre-pandemică, acesta a fost aplicat preponderent în cazul intubațiilor dificile, actualmente fiind o alegere de primă linie în cazul pacienților COVID-19. Tehnica permite diminuarea contactului apropiat, reușita intubației traheale fiind verificată ulterior prin monitorizarea excursiei toracice sau prin capnografie. Tubul endotraheal după inserare ar trebui să fie conectat prin filtru viral la circuitul respirator, alt tub fiind plasat la portul de expir al ventilatorului [10]. Toate instrumentele contaminate trebuie introduse într-un sac transparent pentru eliminare imediată și/sau decontaminare. Un ecran din plastic transparent poate fi plasat peste capul și pieptul pacientului pentru a preveni răspândirea picăturilor [11].

O inovație în protecția personalului care intubează este *aerosol box* inventată de cercetătorii din Taiwan [12]. A fost descrisă în *The New England Journal of Medicine* ca având utilitate posibilă în prevenirea dispersiei particulelor către persoana

in mechanically ventilated critically ill patients. However, currently there is no consensus on respiratory support in these patients and rigorous protection measures are an additional challenge for medical staff.

Material and methods

Narrative review. Bibliographic search in the *PubMed* database, applying the keywords: “SARS-CoV-2”, “COVID-19”, “mechanical ventilation”, “personal protection equipment”, “patient safety”, “percutaneous tracheostomy”, “critical care”, “outcomes”, “aerosol box”, “phenotype” which were combined with each other. English-language publications, *in extenso*, published in recognized journals until June 2020 were selected. Priority in the analysis was given to articles of critical literature synthesis, randomized studies, with large samples of patients. The final bibliography included 68 references.

Results

Personal protection

In the current COVID-19 pandemic, it is imperative to protect the health and safety of staff involved in the management of COVID-19 patients. It has been identified that the new type SARS-CoV-2 virus spreads through droplets, contact and natural aerosols from human to human [6]. It has been hypothesized that aerosol-generating procedures expose medical staff to pathogens, thus increasing their risk of contracting infectious diseases [7]. This conditioned the adoption of additional protective measures (suits, goggles, protective shield etc.) during the aerosol-producing respiratory support procedures (oxygen mask, HFNC, NIV, tracheal intubation, airway sanitation and tracheostomy) in COVID-19 patients with impaired respiratory function [8]. It is clear that training in protective equipment as well as the practice of using personal protective equipment is essential for the medical staff and patient’s safety [9]. For example, condensation on the inside of protective glasses can be avoided by applying some liquid soap or iodoform before the glasses are worn.

An important element that will increase the safety of medical staff and patients is the use of the video laryngoscope. This, in the pre-pandemic period, was applied mainly in case of difficult intubations, currently being a first-line choice in the case of COVID-19 patients. The technique allows to reduce the close contact, the success of the tracheal intubation being verified by monitoring the thoracic excursion or by capnography. The endotracheal tube after insertion should be connected through viral filter to the respiratory circuit, another one being placed at the expiratory port of the ventilator [10]. All contaminated instruments should be placed in a clear bag for immediate disposal and/or decontamination. A clear plastic screen can be placed over the patient’s head and chest to prevent the drops from spreading [11].

An innovation in the protection of intubating personnel is the *aerosol box* invented by Taiwanese researchers [12]. It has been described in the *New England Journal of Medicine* as having possible utility in preventing the dispersion of particles

care face laringoscopia [13]. În Republica Moldova, tehnica a fost preluată la Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg”, în colaborare cu fundația medicală „Valeriu Ghereg”, care a livrat dispozitivele necesare, confecționate de către o companie din industria medicală. *Aerosol box*-urile au fost distribuite mai multor secții de ATI din țară, implicate în tratamentul pacienților critici COVID-19 [14].

Poziționarea în decubit ventral. Aspecte generale

Poziționarea în decubit ventral cu scopul gestionării hipoxiei la pacienții critici cu ARDS a fost aplicată la începutul anilor '70 [15, 16], iar pe parcursul ultimilor ani a devenit indispensabilă, fiind un element cheie în tratamentul non-ventilator și non-medicamentos. Multiple studii clinice și meta-analize au demonstrat eficacitatea acestei manevre asupra îmbunătățirii parametrilor de oxigenare [17-21]. Efectele principale ale decubitului ventral sunt datorate distribuției volumelor alveolare cu uniformizarea dimensiunilor alveolare și creșterea raportului ventilație/perfuzie (V_a/Q) [22, 23].

Metoda are cel mai mare impact terapeutic în cazul aplicării precoce în stadiile inițiale COVID-19, iar utilizarea acesteia mărește șansele de supraviețuire în cazul unui ARDS moderat-sever ($PaO_2/FiO_2 < 150$ mmHg) la pacienții ventilați artificial [19] cât și la cei cu respirație spontană [18, 24-26].

În același timp, este important de luat în calcul riscurile asociate, cele mai vizibile și importante din punct de vedere clinic fiind răspunsul din partea sistemului circulator. Cel mai des, poziționarea pe burtă provoacă hipotonie din cauza scăderii returului venos și compresiei venei cave inferioare. Această scădere nu este semnificativă la subiecți stabili hemodinamic înaintea poziționării, în schimb, este mai accentuată la pacienții cu antecedente de boală cardiacă ischemică sau infarct de miocard [19]. De asemenea, atenție deosebită necesită riscurile asociate extubării accidentale, deplasării sau extragerii accidentale a cateterului central, creșterii nivelului de sedare, edemățierii pronunțate a feței cu apariția leziunilor de presiune.

Poziționarea în decubit ventral în COVID-19

Primele date cu referire la utilizarea poziționării în decubit ventral în cazul pacienților critici COVID-19 au fost raportate de medicii din China [27]. Tehnica de poziționare pe burtă a fost aplicată în stadiile inițiale ale bolii, chiar și la pacienții non-intubați (*self proning*), bazându-se pe experiența de utilizare a acesteia în timpul epidemiilor de gripă sezonieră [28]. Ulterior, câteva studii retrospective pe loturi mici de pacienți au confirmat eficacitatea acestei manevre [29-31]. Mai mult decât atât, este menționat efectul pozitiv mai accentuat la combinarea poziționării în decubit ventral cu ventilarea non-invazivă [32] sau HFNC [33]. O provocare importantă în condițiile pandemiei COVID-19 o reprezintă solicitarea fizică adițională asupra personalului medical pentru poziționarea în decubit ventral a unui pacient intubat.

Analiza surselor literare de specialitate a evidențiat următoarele recomandări practice referitor la poziționarea în decubit ventral [18, 19, 21, 32, 33]:

- inițierea *self proning*-ului cât mai devreme în stadiile inițiale ale bolii;

to the person doing laryngoscopy [13]. In the Republic of Moldova, the technique was taken by the *Chair of anesthesiology and reanimatology no. 1 “Valeriu Ghereg”* in collaboration with the “Valeriu Ghereg” Medical Foundation, which delivered the necessary devices made by a medical industry company. *Aerosol boxes* were distributed to several departments that were involved in the COVID-19 critical patients’ treatment [14].

Prone position. General aspects

Prone position for hypoxia management in critically ill patients with ARDS was applied in the early 1970's [15, 16] and in recent years has become indispensable as a key element in non-ventilatory and non-pharmacologic treatment. Multiple clinical studies and meta-analyses have demonstrated the effectiveness of this maneuver on improving oxygenation parameters [17-21]. The main effects of prone position are related to the distribution of alveolar volumes with uniformization of alveolar dimensions and increased ventilation/perfusion ratio (V/Q) [22, 23].

The method has the greatest therapeutic impact in case of early application in COVID-19, and its use increases the survival chances in artificially ventilated patients with moderate-severe ARDS ($PaO_2/FiO_2 < 150$ mmHg) [19] and in those with spontaneous breathing [18, 24-26].

At the same time, it is important to consider the associated risks, the most visible and clinically important, being the circulatory system response. Most often, prone position causes systemic hypotension due to decreased venous return and compression of the inferior vena cava. This decrease is not significant in hemodynamically stable subjects before positioning, but is more pronounced in patients with a history of ischemic heart disease or myocardial infarction [19]. Also, special attention is required to the risks associated with accidental extubation, accidental displacement or removal of the central venous catheter, increased sedation, pronounced edema of the face and the risk of pressure lesions.

Prone position in COVID-19

Early data on the use of prone positioning in critical patients with COVID-19 have been reported by physicians from China [27]. The technique has been applied in the early stages of the disease, even in non-intubated patients (*self proning*), based on the experience of using it during seasonal flu epidemics [28]. Subsequently, several retrospective studies on small groups of patients confirmed the effectiveness of this maneuver [29-31]. Moreover, the more pronounced positive effect when combining prone positioning with non-invasive ventilation [32] or HFNC [33] is mentioned. An important challenge in pandemic COVID-19 conditions is the additional physical stress on the medical staff to position an intubated patient in a prone position.

The analysis of some literature sources highlighted the following practical recommendations regarding the prone positioning as follows [20, 21, 23, 32, 33]:

- initiating of *self proning* as early as possible in the initial stages of the disease;

- durata minimă a poziționării pe burtă este 16 ore din 24;
- este recomandată utilizarea acestei manevre în cazul pacienților intubați sau traheostomizați la un raport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg;
- se recomandă reevaluarea pacientului critic înaintea poziționării în aspectul antecedentelor de boală ischemică a cordului, statusului hemodinamic, mental și a riscului pentru o eventuală intubație dificilă;
- utilizarea poziționării în decubit ventral în combinație cu ventilația non-invazivă și canula nazală cu flux mare.

Canula nazală cu flux înalt în COVID-19

Canula nazală cu flux ridicat încălzit și umidificat sau, așa cum o numesc cei mai mulți, canula nazală cu flux mare (HFNC), nu este doar o canulă nazală standard capabilă să furnizeze fluxuri mari. Dispozitivul prelevează amestecul gazos, este capabil să-l încălzească la 37°C cu o umiditate relativă de 100% și poate furniza FiO_2 0,21-1,0 la debite de până la 60 l/min [34]. Mecanismele de acțiune ale HFNC sunt (1) spălarea spațiului mort nazofaringian; (2) atenuarea rezistenței inspiratorii asociată cu nazofaringele și, astfel, eliminarea efortului respirator aferent (work of breathing); (3) îmbunătățirea conductanței și complianței pulmonare de către gazul încălzit și umidificat în comparație cu gazul rece și uscat; (4) reducerea activității metabolice asociate condiționării gazelor; (5) debitul mare prin nazofaringe poate fi titrat pentru a asigura o presiune pozitivă de distensie pentru recrutarea plămânilor [35].

Într-o meta-analiză recentă, HFNC s-a dovedit a fi mai benefică în comparație cu dispozitivele convenționale de oxigen în evitarea intubației la pacienții cu insuficiență respiratorie hipoxemică acută [36]. Cu toate acestea, se pare că există o incertitudine și o tendință de evitare a HFNC în rândul pacienților COVID-19, din cauza preocupării că această tehnică poate crește dispersia bio-aerosolului în mediu din cauza fluxului mare de gaz utilizat. Pentru a verifica aceasta, au fost făcute studii de comparație a dispersiei utilizând diferite dispozitive. Rezumând rezultatele a fost stabilit că distanța de dispersie a fumului (aerosol de particule solide $< 1 \mu\text{m}$) expirat de un manechin cu HFNC cu debitul de 60 l/min a fost similară cu cea observată la o mască simplă de oxigen la 15 l/min și chiar mai mică decât în cazul altor dispozitive de oxigenare, în special măști de oxigen de tip non-reinhalare și *Venturi* [37]. Pentru reducerea formării aerosolului în timpul HFNC se recomandă, pe lângă măsurile de protecție standard/izolarea pacientului, includerea și purtarea măștii de către pacient în timpul tratamentului cu HFNC [38].

De asemenea, sursele bibliografice menționează unele recomandări privind ameliorarea eficienței [39] și recomandări clinice pentru HFNC [40]:

- selectarea dimensiunii corespunzătoare a cateterului nazal, pentru a-l plasa la locul potrivit și pentru a confirma lipsa obstrucției nasului și a căilor respiratorii superioare;
- administrarea unui flux inițial de 60 l/min și 37°C pentru pacienții cu tulburări respiratorii evidente sau cu o capacitate slabă de tuse;
- în restul cazurilor, trebuie asigurat un flux mai mic, cu creșterea graduală;

- the minimum recommended duration of prone positioning should be 16 h per 24 h;
- it is recommended to use this maneuver in intubated or tracheostomized patients at a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio < 150 mmHg;
- it is recommended to re-evaluate the critically ill patient before positioning on the history of ischemic heart disease, hemodynamic status, mental status and the risk of possible difficult intubation;
- use of prone position in combination with NIV and HFNC.

High-flow nasal cannula (HFNC) in COVID-19

Heated and humidified air high flow nasal cannula or, as most call it, HFNC, is not just a standard nasal cannula able to provide large air flows. The device takes the gaseous mixture and is able to heat it up to 37°C with a relative humidity of 100% and can supply FiO_2 0.21-1.0 at flows up to 60 L/min [34]. The mechanisms of action of HFNC are multiple: (1) washing the nasopharyngeal dead space; (2) attenuating the inspiratory resistance associated with the nasopharynx and thus eliminating the related respiratory effort (work of breathing); (3) improving the conductance and compliance of the lung ventilated with heated and humidified gas compared to cold and dry gas; (4) reducing metabolic activity associated with inspired air conditioning; (5) high nasopharyngeal flow can be titrated to ensure a positive alveolar pressure for lung recruitment [35].

In a recent meta-analysis, HFNC has been shown to be beneficial compared to conventional oxygen devices in avoiding intubation in patients with acute hypoxemic respiratory failure [36]. However, it appears that there is uncertainty and a tendency to avoid HFNC among COVID-19 patients, due to the concern that this technique may increase the dispersion of bio-aerosol in the environment due to the large gas flow used. To verify this, dispersion comparison studies were performed using various devices. Summarizing the results, it was established that the distance of smoke dispersion (solid particle aerosol $< 1 \mu\text{m}$) expired from the mannequin with HFNC at 60 L/min was similar to that observed with a simple oxygen mask at 15 L/min and even lower than in the case of other oxygenation devices, especially *Venturi* and non-rebreathing oxygen masks [37]. In order to reduce the aerosol formation during HFNC, it is recommended, in addition to the standard protection measures, to include and wear the mask by the patient during the treatment with HFNC [38].

Bibliographic sources also mention some recommendations for efficiency improvement [39] and clinical recommendations for HFNC [40]:

- selection of the appropriate size of the nasal catheter to place it in the right place and to confirm that there is no obstruction of the nose and upper respiratory tract;
- administration of an initial flow of 60 L/min and 37°C for patients with obvious respiratory distress or poor cough capacity;
- in all other cases, a smaller, gradually increasing flow must be ensured;

- pentru evitarea hipoxiei sau hipoxemiei, obiectivul de tratament al HFNC trebuie să fie menținerea saturației de oxigen (SaO_2) >95% pentru pacienții fără BPOC;
- pacienții trebuie să poarte o mască chirurgicală în timpul tratamentului cu HFNC pentru a reduce riscul de transmitere a virusului prin picături sau aerosoli.
- HFNC aparte sau împreună cu poziția ventrală (*prone position*) ar putea fi oferit pentru cazuri ușoare ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = 200-300$);
- ventilația neinvazivă (NIV) cu sau fără poziție ventrală poate funcționa în cazuri moderate ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = 100-200$);
- aplicarea intermitentă și strategia cuplată (HFNC/NIV) pot fi benefice;
- o fereastră de oportunitate de 1-2 ore. Dacă $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ crește semnificativ, iar rata respiratorie scade cu un volum mare exhalat, strategia non-invazivă ar putea funcționa și intubația ar fi evitată.

Ventilația non-invazivă în COVID-19

Cum a fost menționat anterior, suportul respirator prin ventilație non-invazivă (inclusiv presiunea pozitivă continuă a căilor aeriene, CPAP) sau HFNC reprezintă o procedură generatoare de aerosoli cu risc ridicat, care pune în pericol personalul medical și necesită utilizarea echipamentelor de protecție personală [7]. Acesta este un motiv pentru care unii autori nu recomandă NIV sau HFNC până când pacienții nu sunt tratați de COVID-19 și nu mai sunt contagioși [40]. În plus, aplicarea ventilației non-invazive (NIV) la pacienții cu sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS) în urma pneumoniei virale (H1N1) nu a schimbat cursul clinic al bolii [41].

Cu toate acestea, NIV a fost utilizat la pacienții spitalizați cu COVID-19. Astfel, în China, rata aceasta a variat de la 4,9 la 56%, în Italia – 11% și în SUA de la 0 la 19%. Mai mult decât atât, unele date din China sugerează că ventilarea NIV aplicată precoce, combinată sau nu cu decubitul ventral, poate reduce mortalitatea [402].

O opțiune pentru diminuarea efectelor potențial negative ale NIV/CPAP la pacienții COVID-19 este utilizarea căștii CPAP, care, cel puțin în prezent, poate fi considerată o alternativă eficientă la recrutarea alveolară și ameliorarea hipoxemiei. Conform datelor D. Radovanovic *et al.*, există câteva argumente pentru a utiliza casca CPAP în pneumonia severă COVID-19 [42]:

- aplicarea căștii CPAP a îmbunătățit semnificativ oxigenarea arterială în comparație cu oxigenoterapia standard la pacienții cu pneumonii comunitare;
- a redus contaminarea în încăperea;
- a redus atât frecvența respirației, cât și a riscul de deschidere și ocluzie a căilor respiratorii;
- recrutează alveolele neventilate, stabilizează căile respiratorii și reduce neomogenitatea distribuției volumului respirator;
- casca CPAP aplicată la pacienții cu insuficiență respiratorie hipoxică severă din cauza pneumoniei reduce riscul de a înfrunți criteriile de intubație endotraheală în com-

- to avoid hypoxia or hypoxemia, the treatment goal of HFNC should be to maintain oxygen saturation (SaO_2) >95% in non-COPD;
- patients should wear a surgical mask during treatment with HFNC to reduce the risk of transmitting the virus through droplets or aerosols;
- HFNC separately or combined with the prone position could be used for mild cases ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ between 200-300);
- NIV with or without prone position may be efficient in moderate cases ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ between 100-200);
- intermittent application and combined strategy (HFNC / NIV) can be beneficial;
- allow a window of opportunity of 1-2-hour. If $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ increases significantly and the respiratory rate decreases with a large exhaled volume, the non-invasive strategy could work and the intubation avoided.

Non-invasive ventilatory support in COVID-19

As mentioned above, non-invasive ventilatory support (including CPAP or HFNC) presents as a high-risk aerosol generating procedure that exposes to risk the medical staff and requires the use of personal protective equipment [7]. This is why some authors do not recommend NIV or HFNC until patients are treated from COVID-19 and are no longer contagious [40]. In addition, the application of non-invasive ventilation (NIV) in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) following viral pneumonia (H1N1) has not changed the clinical course of the disease [41].

However, according to the literature, NIV has been used in patients hospitalized with COVID-19. Thus, in China this rate has varied from 4.9 to 56%, in Italy – 11% and in USA – from 0 to 19%. Moreover, some data from China suggest that early application of NIV combined or not with prone position may decrease mortality [40].

One option to reduce the potentially virus dissemination by using NIV/CPAP in COVID-19 patients is to use the CPAP helmet, which, at least for the moment, can be considered as an effective alternative to alveolar recruitment and improves hypoxemia. According to D. Radovanovic *et al.*, there are several arguments for using the CPAP helmet in severe COVID-19 pneumonia [42]:

- the non-invasive application of CPAP with the helmet significantly improved arterial oxygenation compared with standard oxygen therapy in patients with community acquired pneumonia.
- reduced room contamination.
- reducing both the work of breathing and the risk of tidal opening and closure of the airways;
- recruits non-aerated alveoli in dependent pulmonary regions, stabilizes the airways, and reduces the inhomogeneity of lung volume distribution.
- moreover, the helmet CPAP applied in patients with severe hypoxic respiratory failure due to pneumonia demonstrated to reduce the risk of meeting the criteria for endotracheal intubation compared with the *Venturi*

parație cu masca *Venturi*. Rezultatele sunt similare cu cele după operația abdominală;

- casca CPAP este în general mai tolerată în comparație cu masca facială, mai ales dacă terapia CPAP trebuie extinsă pentru câteva zile, deoarece crește confortul pentru pacienți, reduce riscul leziunilor faciale de compresiune, permite administrarea medicamentelor per os, alimentarea și hidratarea enterală a pacienților.

Ventilația mecanică invazivă în COVID-19

În condițiile pandemice de COVID-19, personalul medical din terapie intensivă întâmpină mai multe dificultăți legate de gestionarea pacienților cu ventilație mecanică pulmonară prelungită, din cauza numărului crescut de pacienți bolnavi critici și, în special, al celor care necesită suport ventilator. Pentru aceștia, ventilația mecanică invazivă este deseori o tehnică salvatoare și o ultimă speranță. Mai mult decât atât, progresele tehnologice în ventilația mecanică prin complexitatea noilor moduri de ventilator au oferit personalului medical oportunități de îmbunătățire continuă a managementului respirator al pacienților critici pentru a crește maxim posibil fidelitatea ventilației mecanice cu *pattern*-ul respirator fiziologic. Au existat chiar tentative de ventilare a doi pacienți cu un singur ventilator, însă ele au fost criticate la întruniri de consens [43].

O mare parte din pacienții COVID-19 cu afectarea pulmonară severă întrunesc caracteristicile ARDS și necesită suport respirator invaziv. Din această cauză, s-a recomandat utilizarea protocolului *ARDSnet* în cazul ventilației artificiale. În cazul raportului $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$, pacientul se poziționează în decubit ventral [18]. Se permite hipercapnia permisivă ($\text{pH} > 7,2$), dacă hemodinamica rămâne stabilă [44, 45]. Nu se administrează bolusuri de fluide și se menține pacientul în echilibru hidric negativ [10, 46]. Dacă este necesar de corectat presiunea arterială, se va instala acces venos central pentru administrarea vasopresorilor.

Totuși, s-a observat că ARDS la pacienții COVID-19 (CARDS), are anumite particularități. Au fost descrise două fenotipuri distincte ale ARDS: tipul L și tipul H. Primul este caracterizat prin (1) elastață scăzută (compliance ridicată); (2) raport scăzut de ventilație-perfuzie; (3) greutate pulmonară scăzută; (4) recrutabilitate scăzută. Tipul H se încadrează pe deplin în criteriile clasice de ARDS și se caracterizează prin (1) elastață ridicată; (2) șunt dreapta-stânga accentuat; (3) greutatea pulmonară ridicată; (4) recrutabilitate crescută [47]. Diferențele menționate fac evidentă ideea că decizia de intubație ar putea fi uneori argumentată prin criterii mai mult clinice decât prin datele analizei gazoase, iar strategiile de ventilație ar trebui să fie diferite. Unele surse recomandă câteva momente cheie în această direcție [48-51]:

- Decizia de a intuba se bazează pe judecata clinică a medicului care va monitoriza factori cum ar fi hipoxemia, tahipneea, efortul respirator crescut și indicatorii schimbului de gaze.
- Primul pas pentru inversarea hipoxemiei este creșterea FiO_2 la care pacientul de tip L răspunde bine, în special dacă nu este încă apneic.
- La pacienții de tip L cu dispnee, sunt disponibile mai mul-

mask. Similar results are presented after abdominal surgery.

- the helmet is generally more tolerated compared with the face mask, especially if CPAP therapy must be extended for several days, as it increases the comfort for the patients, reduces the risk of facial decubitus, allows patients to be fed and hydrated orally, and therapy to be administered without removing the helmet.

Invasive mechanical ventilation in COVID-19

In the pandemic conditions of COVID-19, the medical staff in intensive care encounters several difficulties related to the management of patients with prolonged mechanical pulmonary ventilation, due to the increased number of critically ill patients and especially those who need ventilatory support. For them, invasive mechanical ventilation is often a life-saving technique and sometimes the last resort. Moreover, technological advances in mechanical ventilation through the complexity of new ventilator modes have provided to the medical staff new opportunities to continuously improve the respiratory management of critically ill patients to maximize the fidelity of mechanical ventilation to the physiological respiratory pattern. During initial phase of pandemic, when large of ventilator was needed, there were even attempts to ventilate two patients with a single ventilator, but they have been criticized at consensus meetings [43].

A large proportion of COVID-19 patients with severe lung injury meet the characteristics of an ARDS and require invasive respiratory support. For this reason, it has been recommended to use the *ARDSnet* protocol in case of artificial ventilation. If $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio is below 150, the patient is placed in a prone position [18]. Permissive hypercapnia ($\text{pH} > 7.2$) is allowed, if the hemodynamics remain stable [44, 45]. No fluid boluses are administered and the patient is kept in a negative fluid balance [12, 46]. If it is necessary to correct the blood pressure, central venous access will be installed for the administration of vasopressors.

However, it has been observed that ARDS in COVID-19 (CARDS) patients has certain peculiarities. Two distinct ARDS phenotypes have been described: type L and type H. The first is characterized by (1) low elastance (i.e. high compliance); (2) low ventilation-perfusion ratio; (3) low lung weight; (4) low recruitability. Type H fully meets the classic ARDS criteria and is characterized by (1) high elastance; (2) accentuated right to left shunt; (3) high lung weight; (4) increased recruitment [47]. These differences highlight the idea that the intubation decision could be often argued by clinical criteria rather than by gas analysis data, and ventilation strategies should be different. Some sources recommend a few key moments in this direction [48-51]:

- The decision to intubate is based on the clinical judgment of the doctor who will monitor factors such as hypoxemia, tachypnea, increased respiratory effort and indicators of gas exchange.
- The first step in reversing hypoxemia is to increase the FiO_2 to which the L-type patient responds well, especially if not apneic.

te opțiuni de ventilație neinvazivă: canulă nazală cu flux mare (HFNC); presiune continuă pozitivă a căilor respiratorii (CPAP); ventilație non-invazivă prin mască (NIV). La această etapă, măsurarea (sau estimarea) modificărilor presiunii esofagiene la inspir este crucială. În absența manometriei esofagiene, trebuie monitorizați alți parametri cum ar fi modificările presiunii venoase centrale sau detectarea clinică a efortului inspirator excesiv. La pacienții intubați, presiunea de ocluzie a căilor aeriene, de asemenea, trebuie să fie determinată. PEEP ridicat, la unii pacienți, poate scădea amplitudinea oscilării presiunii pleurale și poate opri cercul vicios care agravează leziunile pulmonare. Cu toate acestea, PEEP ridicat la pacienții cu complianță normală poate avea efecte dăunătoare asupra hemodinamicii. În orice caz, opțiunile non-invazive sunt discutabile, deoarece pot fi asociate cu rate mari de eșec și intubație întârziată, într-o boală care poate necesita câteva săptămâni de ventilație asistată.

- Creșterea amplitudinii oscilațiilor presiunii pleurale inspiratorii poate determina trecerea de la fenotipul L la fenotipul H. Pe măsură ce variația de presiune esofagiană crește de la 5-10 cmH₂O (care sunt în general bine tolerate) la peste 15 cmH₂O – riscul de leziune pulmonară crește și, prin urmare, intubația ar trebui să fie efectuată cât mai curând posibil.
- Odată intubați și sedați profund, pacienții cu ARDS de tip L, dacă sunt hipercapnici, pot fi ventilați cu volume mai mari de 6 ml/kg (până la 8-9 ml/kg), întrucât complianța ridicată scade riscul de VILI. Ventilarea în decubit ventral ar trebui să fie utilizată doar ca o manevră de salvare, deoarece condițiile pulmonare sunt prea bune pentru eficacitatea poziției predispușe, care se bazează pe îmbunătățirea redistribuirii tensionării parenchimului pulmonar. PEEP ar trebui redus la 8-10 cm H₂O, având în vedere că recrutabilitatea este scăzută și riscul hemodinamic crește. O intubație timpurie poate evita tranziția la fenotipul de tip H.
- Pacienții de tip H trebuie tratați ca ARDS sever, inclusiv PEEP mai mare, dacă este compatibil cu hemodinamica, poziționarea predispușă și suportul extracorporeal.

O evaluare corectă a căilor aeriene înainte de protezarea lor este de o importanță vitală. Utilizarea checklist-urilor pentru procedurile medicale este recunoscută pe larg în sporirea siguranței pacienților. Exemplu binecunoscut este aplicarea Checklist-ului OMS de Siguranță Chirurgicală [52, 53]. În combaterea COVID-19, pe lângă asigurarea pacientului, este importantă utilizarea checklist-urilor pentru securitatea/protecția personală. Modele de checklist-uri de intubare a pacientului cu COVID-19 sunt propuse de WFSA în colaborare cu *Lifebox* și alții [54, 55]. Societatea de Anestezologie și Reanimatologie din Republica Moldova, de asemenea, oferă suport metodologic în managementul pacientului critic COVID-19 [56].

Preoxygenarea poate fi efectuată prin mască cu valvă expiratorie și un filtru antiviral, dacă este disponibil. Se recomandă etanșarea măștii cu ambele mâini pe fața pacientului [54]. Medicamentele de inducție și de miorelaxare trebuie administrate în doze maxime pentru a preveni reflexul de tuse sau sughiț în timpul procedurii [6]. Pentru pacienții ai căror căi

- In L-type patients with dyspnea, several non-invasive ventilation options are available: HFNC, CPAP or NIV. At this stage, measuring (or estimating) changes in esophageal pressure on inspiration is crucial. In the absence of esophageal manometry, other parameters such as changes in central venous pressure or clinical detection of excessive inspiratory effort should be monitored. In intubated patients, airway occlusion pressure should also be determined. Elevated PEEP, in some patients, may decrease the amplitude of the pleural pressure oscillation and may stop the vicious circle that aggravates lung injury. However, high PEEP in patients with normal compliance may have detrimental effects on hemodynamics. Anyway, noninvasive options are debatable because they can be associated with high failure rates and delayed intubation in a disease that may require several weeks of assisted ventilation.
- Increasing the amplitude of inspiratory pleural pressure swing can cause phenotype L to H transition. As the esophageal pressure swing increases from 5-10 cmH₂O, which are generally well tolerated, to over 15 cmH₂O, the risk of lung injury increases and therefore, intubation should be performed as soon as possible.
- Once intubated and deeply sedated, patients with L-type ARDS, if they are hypercapnic, may be ventilated with volumes greater than 6 mL/kg (up to 8-9 mL/kg), because their high compliance decreases the risk of VILI (ventilator-induced lung injury). Ventilation should be used only as a rescue maneuver, as the lung conditions are “too good” for the effectiveness of the prone position, which is based on improving the redistribution of tension in the lung parenchyma. PEEP should be reduced to 8-10 cmH₂O, given that recruitment is low and the risk of hemodynamics increases. Early intubation can avoid the transition to the H-type phenotype.
- Type H patients should be treated as severe ARDS, including higher PEEP, if compatible with hemodynamics, prone positioning and extracorporeal support.

Airway assessment before intubation is important. The use of checklists is widely recognized in increasing patient safety. A well-known example is the application of the *WHO Surgical Safety Checklist* [52, 53]. In combating COVID-19, in addition to patient safety, it is also important to use checklists for personal safety/protection. Models of intubation checklists for patients with COVID-19 are proposed by WFSA in collaboration with *Lifebox et al.* [54, 55]. *The Society of Anesthesiology and Resuscitation of the Republic of Moldova* also provides methodological support in the management of the critical patient COVID-19 [56].

Preoxygenation can be performed using an exhalation valve mask and an antiviral filter, if available. It is recommended to seal the mask with both hands on the patient's face [54]. Induction and agents should be administered in maximum doses to prevent cough or gag reflexes during the intubation procedure [6]. For patients without risk of difficult intubation, rapid sequence induction is mandatory. For patients with dif-

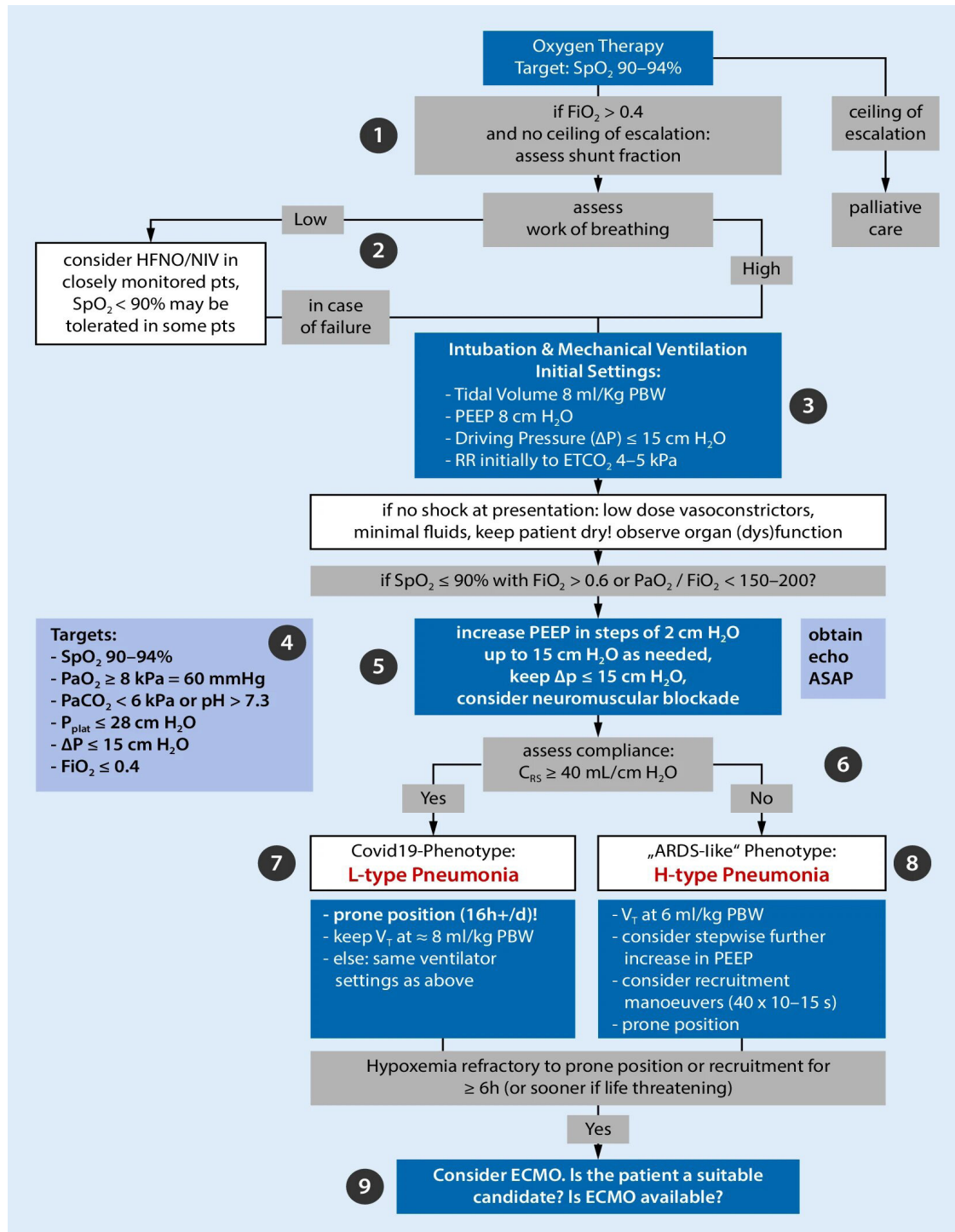


Fig. 1 Ilustrarea strategiei de ventilare a pacienților COVID-19.

SpO₂ – saturația hemoglobinei cu O₂, NIV – ventilație non-invazivă, MV – ventilație mecanică, PBW – masa prezisă a corpului, pts – pacienți, HFNO – canulă nazală cu flux crescut de oxigen, ΔP – diferența de presiune, RR – frecvența respiratorie, ETCO₂ – concentrația de CO₂ la sfârșitul expirului, V_T – volumul curent, PEEP – presiune pozitivă la sfârșitul expirului, CRS – complianța sistemului respirator, kPa – kiloPascal (pentru a converti în mm Hg, utilizați coeficientul 7,5), (vv-)ECMO – membrană de oxigenare extracorporală veno-venoasă [53].

Fig. 1 Illustration of a ventilation strategy for COVID-19 patients.

SpO₂ – O₂ hemoglobin saturation, NIV – noninvasive ventilation, MV – mechanical ventilation, PBW – predicted body weight, pts – patients, HFNO – high-flow nasal oxygen, ΔP – driving pressure, RR – respiratory rate, ETCO₂ – end-tidal CO₂, VT – tidal volume, PEEP – positive end-expiratory pressure, CRS – compliance of the respiratory system, kPa – kilopascal (to convert to mmHg, use factor 7.5), (vv-)ECMO – veno-venous extracorporeal membrane oxygenation [53].

respiratorii sunt fără risc de intubație dificilă, este imperativă inducția în secvență rapidă. Înainte de intubație, trebuie asigurată o miorelaxare suficientă. Pentru pacienții cu căi respiratorii dificile este necesară o verificare minuțioasă prealabilă a dispozitivelor de acces la căile respiratorii și a planului detaliat de intubație [6]. Cel mai experimentat medic ar trebui să dirijeze procesul legat de siguranța căilor respiratorii la pacienții COVID-19 pentru a asigura succesul de intubație din prima. Cu toate acestea, în caz de eșec, ar trebui să se planifice securizarea imediată a căilor aeriene pe cale chirurgicală [57]. Tubul endotraheal (ETT) trebuie poziționat la o adâncime predeterminată și fixat corespunzător. Înaintea conectării și inițierii ventilației asistate, la tubul endotraheal se conectează un sistem de aspirație închisă ce preîntâmpină deconectarea pacientului, riscul de contaminare și eliminare de aerosoli [58]. După intubație și ventilație inițială, se recomandă trecerea imediată la transferul pacientului la unitatea de terapie intensivă, după care se efectuează decontaminarea zonei inițiale și a echipamentului folosit. Se elimină cu precauție echipamentul personal de protecție și resturile biologice. Doar personalul cu experiență ar trebui să aibă grijă de pacient, pentru a asigura contaminarea minim posibilă [57].

Odată intubați, perioada de ventilație a pacienților COVID-19 este adesea relativ lungă [59]. Problemele legate de intubarea îndelungată sunt descrise pe larg și pot fi imediate sau pot avea manifestări tardive, legate de sedare, de menținerea îndelungată a tubului, dificultăți de sanare eficientă a tractului traheobronșic. Ventilarea mecanică a pacientului critic COVID-19 ar fi factorul negativ care ar putea induce leziune pulmonară secundară – VILI (*ventilator-induced lung injury*) [26]. Pornind de la această afirmație, constatările studiilor în care s-a încercat de a identifica o metodă cu daune minime sugerează că ventilarea mecanică prin tub traheostomic, în comparație cu tubul endotraheal, are efecte dinamice pozitive și reproduce cu fidelitate maximă un *pattern* respirator fiziologic, evident cu unele particularități [27]. O altă problemă legată de menținerea tubului de intubare este tolerarea lui dificilă de către pacient, având în vedere că se traversează orofaringele și corzile vocale, ceea ce poate iniția reflexe pronunțate de tuse și vomă care interferează cu *pattern*-ul respirator fiziologic. Din aceste considerente, este nevoie de sedare mai profundă pentru tolerare și sincronizare cu ventilatorul. Problema profunzimii sedării, de asemenea, este una complexă. Supradozarea sedativelor poate induce hipotensiune, iar sedarea superficială cauzată de lipsa unui control riguros din partea personalului medical suprasolicitat crește riscul de agitare și extubare accidentală a pacientului sau de alte evenimente legate de actul medical [28].

Traheostomizarea

Încercându-se optimizarea maxim posibilă a procesului curativ, la pacienții cu perspectiva ventilației mecanice prelungite, se optează pentru traheostomie [60]. Aceasta este o procedură tehnologică complexă, des întâlnită, care comportă în sine riscuri inerente legate de tehnică (chirurgicală versus percutană) și întreținere. Există strategii de aplicare precoce versus tardivă a traheostomiei, în dependență de evoluția stă-

ficult airways, a complete check of the airway access devices and the detailed intubation plan is required [6]. The most experienced physician should manage the process related to airway safety in COVID-19 patients to ensure the success of intubation from the the first attempt. However, in case of failure, immediate airway safety should be planned surgically [57]. The endotracheal tube (ETT) must be positioned at a predetermined depth and properly secured. Before connecting and initiating assisted ventilation, a closed suction system is connected to the endotracheal tube, which prevents the patient from disconnecting and decreases the contamination risk and aerosol removal [58]. After intubation and initial ventilation, it is recommended to transfer of the patient to the intensive care unit, after which the decontamination of the initial area and the used equipment is performed. PPE and biological waste should be disposed carefully. Only experienced staff should look after the patient to ensure the least possible contamination [57].

Once intubated, the ventilation period of COVID-19 patients is relatively long [59]. Problems related to prolonged intubation are described in detail and may be immediate or may have late manifestations, related to sedation, prolonged maintenance of the tube, difficulties in efficient sanitation of the tracheobronchial tree. Based on the statement that mechanical ventilation of the critically ill patient COVID-19 would be the negative factor that could induce secondary lung injury – VILI, the findings of studies that have attempted to identify a method with minimal damage suggest that mechanical ventilation through the tracheostomy tube, compared to the endotracheal tube, has positive dynamic effects and reproduces with maximum fidelity a physiological respiratory pattern, obviously with some peculiarities [27]. Another problem with maintaining the intubation tube is its difficult tolerance by the patient, given that it crosses the oropharynx and vocal cords, which can initiate pronounced cough and vomiting reflexes that interfere with the physiological respiratory pattern. For this reason, deeper sedation is needed for tolerance and ventilator synchronization. The issue of the depth of sedation is also a complex one. Overdose of sedatives can induce hypotension, and superficial sedation caused by lack of rigorous control by overworked medical staff increases the risk of accidental agitation and extubation of the patient or other events [28].

Tracheostomy

Trying to maximum possible optimize the therapeutical process, in patients with the potentially prolonged mechanical ventilation, tracheostomy is recommended [60]. This is a common complex technological procedure that involves inherent risks related to technique (surgical versus percutaneous) and maintenance. There are strategies for early versus late application of tracheostomy, depending on the evolution of the disease and the predicted duration of the period of need for respiratory support.

Tracheostomy allows enteral nutrition, gradual mobilization of the patient, communication etc. [61]. Moreover, tracheostomy facilitates ventilator weaning and reduces prima-

rii patologice și durata prognozată a perioadei de necesitate a suportului respirator.

Traheostomia permite nutriția enterală, mobilizarea graduală a pacientului, comunicarea etc [61]. Mai mult decât atât, traheostomia facilitează sevrajul de la ventilator și reduce rezultatele primare pe durata ventilației mecanice, cel puțin la traumatisme și pacienți chirurgicali, date obținute în studiile randomizate controlate, când traheostomia a fost plasată precoce (până la 7 zile) [62-64] și rata de supraviețuire, raportul riscului fiind de 0,83 (CI95: 0,7% – 0,98%), date obținute în analizele *Cochrane* [62]. Rezultate similare au fost arătate în cercetările de la Departamentul de Anestezie și Terapie Intensivă din cadrul Institutului de Medicină Urgentă. Traheostomia precoce (până la 5 zile) și strategia „*Golden hour*” utilizate împreună, au fost asociate cu o rată de supraviețuire mai mare atât la pacienții cu politraumă [60], cât și la populația totală din ATI [65]. Pe de o parte, traheostomia poate îmbunătăți situația ținând cont de beneficiile descrise mai sus, inclusiv, de disponibilitatea paturilor ICU. Pe de altă parte, nu există dovezi că aceste beneficii continuă să funcționeze în condițiile COVID-19. Mai mult, noul tip de coronavirus are o infecțiozitate și o rată de transmitere mai mare [66], traheostomia fiind o procedură de generare a aerosolului [67], ce prezintă un risc crescut de dispersie a infecției, inclusiv în cadrul echipei medicale. Un grup de lucru internațional format din experți în domeniul traheostomiilor a realizat un *review* al rezultatelor actuale descrise, au adoptat un consens și au elaborat o listă de recomandări asupra tehnicilor și abordărilor traheostomiei la pacienții COVID-19 [68]. În această listă, se includ criteriile privind selecția pacienților, termenul de efectuare a traheostomiei, procedura de instalare precum și managementul ulterior al pacientului traheostomizat. Astfel, pe lângă indicațiile tradiționale, se va evalua și riscul pentru lucrătorii medicali sau alți pacienți precum și resursele medicale disponibile. Totodată, se recomandă traheostomia tardivă, după a 10-a zi de ventilație asistată. Odată decisă, procedura se va efectua cu măsuri sporite de protecție a personalului medical și a celorlalți pacienți. De asemenea, se recomandă utilizarea tehnicilor și echipamentului la care sunt obișnuiți membrii echipelor medicale, minimizarea hemoragiilor și doar după preoxigenare urmată de apnee. După instalarea traheostomei, se recomandă scăderea frecvenței verificărilor presiunii în balonul traheostomei și utilizarea preferențială a filtrelor simple, decizia utilizării nebulizatoarelor sau altor dispozitive de condiționare a aerului inspirat urmând a fi luată individual fiecărui caz.

Concluzii

Pandemia cu virusul de tip nou COVID-19 (SARS-CoV-2) produce multiple controverse în plan epidemiologic, de diagnostic și de tratament, cu o rată de mortalitate înaltă asociată ventilației asistate.

Poziționarea în decubit ventral, în special în stadiile inițiale, reprezintă o tehnică eficientă, relativ sigură, cu risc minim de infectare pentru personalul medical. Îmbunătățirea parametrilor de oxigenare plasează tehnica dată în topul manevrelor respiratorii aplicate pacientului critic COVID-19.

ry outcomes during mechanical ventilation, at least in trauma and surgical patients, data obtained in randomized controlled trials, when tracheostomy was placed early (up to 7 days) [62-64] and survival rate, the risk ratio being 0.83 (CI95: 0.7% to 0.98%), data obtained by *Cochrane* analysis [62]. Similar results were shown in research at the *Department of Anesthesia and Intensive Care, Institute of Emergency Medicine*. Early tracheostomy (up to 5 days) and the “*Golden hour*” strategy used together were associated with a higher survival rate in both polytrauma patients [60] and the total ICU population [65]. On the one hand, tracheostomy can improve the situation considering the benefits described above, including the availability of ICU beds. On the other hand, there is no evidence that these benefits continue to operate under COVID-19 conditions. Moreover, the new type of coronavirus has a high contagiousness and rapid spread rates [66], tracheostomy being an aerosol generation procedure [67], which presents an increased risk of spreading the infection, including the medical team. An international working group of tracheostomy experts reviewed the current results described and adopted a consensus developing a list of recommendations on tracheostomy techniques and approaches in COVID-19 patients [68]. This list includes criteria for the patient’s selection, the tracheostomy performing deadline, the installation procedure and the subsequent management of the tracheostomized patient. For example, in addition to traditional indications, the risk to medical staff or other patients as well as the available medical resources will be assessed. At the same time, late tracheostomy (after the 10th day of assisted ventilation) is recommended. Once decided, the procedure will be performed with increased medical staff and other patient’s protection measures. It is also recommended to use the techniques and equipment to which medical team members are habitual, minimize bleeding and only after preoxygenation followed by apnea. After the installation of the tracheostomic tube, it is recommended to decrease the frequency of cuff pressure checks and preferential use of simple filters, the decision to use nebulizers or other inspired air conditioners will be taken individually in each case.

Conclusions

In the context of the pandemic with the new type of virus COVID-19 (SARS-CoV-2) which produces multiple controversies in terms of epidemiology, diagnosis and treatment, with a high mortality rate associated with assisted ventilation.

Prone position, especially in the early stages, is an effective, relatively safe technique with minimal risk of medical staff infection. The improvement of the oxygenation parameters places the given technique in the top of the respiratory maneuvers applied to the critical patient COVID-19.

NIV and HFNC should be reserved for patients with mild ARDS until additional data is available, with close monitoring, protective precautions and, preferably, the use of individual rooms. The intubation threshold in case of injury and absence of individual rooms should be kept low.

NIV și HFNC trebuie rezervate pacienților cu ARDS ușor până când vor fi disponibile date suplimentare, cu monitorizare atentă, precauții de protecție și, de preferință, utilizarea camerelor individuale. Pragul pentru intubație în caz de deteriorare și absență a camerelor individuale trebuie menținut jos.

La ora actuală, casca CPAP, care reduce riscul de contaminare, este interfața preferabilă măștii faciale pentru CPAP. În același timp, nu sunt studii mari cu privire la efectele pozitive ale NIV asupra rezultatelor tratamentului primar și secundar la pacienții COVID-19.

Afectarea pulmonară poate avea diferite fenotipuri care necesită abordări particularizate.

Tehnica de intubație trebuie să includă inducție în secvență rapidă și măsuri de siguranță crescute din cauza formării aerosolilor.

Durata ventilației mecanice este prelungită, din care cauză, traheostomia este o opțiune care trebuie luată în calcul.

Contribuția autorilor

Autorii au contribuit în mod egal la căutarea literaturii științifice, selectarea bibliografiei, citirea și analiza referințelor biografice, la scrierea manuscrisului și la revizuirea lui colegială. Toți autorii au citit și au aprobat versiunea finală a articolului.

Declarația conflictului de interese

Nimic de declarat.

Referințe / references

- Hogan C. Respiration. *Encycl. Earth. Natl. Coun. Sci. Environ.*, 2011.
- Arentz M., Yim E., Klaff L. *et al.* Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, 2020.
- Goyal P., Choi J., Pinheiro L. *et al.* Clinical characteristics of Covid-19 in New York City. *N. Engl. J. Med.*, 2020; NEJMc2010419.
- Slessarev M., Cheng J., Ondrejicka M., Arntfield R. Patient self-proning with high-flow nasal cannula improves oxygenation in COVID-19 pneumonia. *Can. J. Anesth. Can. J. d'Anesthésie*, 2020.
- Bhatraju P., Ghassemieh B., Nichols M. *et al.* Covid-19 in critically ill patients in the Seattle Region: case series. *N. Engl. J. Med.*, 2020.
- Zuo M., Huang Y., Ma W. *et al.* Expert Recommendations for Tracheal Intubation in Critically ill Patients with Noval Coronavirus Disease 2019. *Chinese Med. Sci. J.*, 2020.
- Tran K., Cimon K., Severn M. *et al.* Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to health-care workers: a systematic review. *PLoS One*, 2012; 7.
- Anon COVID-19.
- Cook T, El-Boghdady K, McGuire B *et al.* Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19. *Anaesthesia*, 2020.
- Peng P, Ho P, Hota S. Outbreak of a new coronavirus: what anaesthetists should know. *Br. J. Anaesth.*, 2020; 124: 497-501.
- Anon COVID-19: The Novel Coronavirus 2019 - REBEL EM - Emergency Medicine Blog.
- Anon Aerosol Box.
- Canelli R., Connor C., Gonzalez M. *et al.* Enclosure during Endotracheal Intubation. *N. Engl. J. Med.*, 2020.
- Anon Fundația Medicală "Valeriu Ghereg".
- Douglas W., Rehder K., Beynen F., Sessler A., Marsh H. Improved oxygenation in patients with acute respiratory failure: the prone position. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1977; 115 (4): 559-566.
- Piehl M., Brown R. Use of extreme position changes in acute respiratory failure. *Crit. Care Med.*, 1976; 4: 13-14.
- Du Y., Li Y., Sun R. *et al.* Meta analysis of observing prone position ventilation role in the oxygenation of severe pneumonia patients. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2018;30: 327-331.
- Guérin C., Reignier J., Richard J. *et al.* Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2013; 368: 2159-2168.
- Kallet R. A comprehensive review of prone position in ARDS. *Respir. Care*, 2015; 60: 1660-1687.
- Mancebo J., Fernández R., Blanch L. *et al.* A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2006; 173: 1233-1239.
- Taccone P, Pesenti A., Latini R. *et al.* Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *J. Am. Med. Assoc.*, 2009; 302: 1977-1984.
- Gattinoni L., Busana M., Giosa L., Macri M., Quintel M. Prone positioning in Acute Respiratory Distress Syndrome, 2019.

Currently, CPAP helmet, which reduces the risk of contamination, is preferable to the CPAP facial mask. At the same time, there are no large studies on the positive effects of NIV on primary and secondary outcomes in COVID-19 patients.

Lung injury in COVID-19 can have different phenotypes that require customized approaches.

The intubation technique should include rapid sequence induction and increased safety measures due to aerosol formation.

The duration of mechanical ventilation is prolonged, and for this reason tracheostomy is an option to be considered.

Authors' contribution

The authors contributed equally to the search for scientific literature, the selection of bibliography, the reading and analysis of biographical references, the writing of the manuscript and its peer review. All authors have read and approved pour united final article.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

23. Benson A, Albert R. Prone positioning for acute respiratory distress syndrome. *Clin. Chest Med.*, 2014; 35: 743-752.
24. L'Her E, Renault A, Oger E, Robaux M., Boles J. A prospective survey of early 12-h prone positioning effects in patients with the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.*, 2002; 28: 570-575.
25. Lim C., Kim E., Lee J. *et al.* Comparison of the response to the prone position between pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.*, 2001; 27: 477-485.
26. Scaravilli V, Grasselli G., Castagna L. *et al.* Prone positioning improves oxygenation in spontaneously breathing nonintubated patients with hypoxemic acute respiratory failure: a retrospective study. *J. Crit. Care*, 2015; 30: 1390-1394.
27. Sun Q., Qiu H., Huang M., Yang Y. Lower mortality of COVID-19 by early recognition and intervention: experience from Jiangsu Province. *Ann. Intensive Care*, 2020; 10: 33.
28. Xu Y, Deng X., Han Y. *et al.* A multicenter retrospective review of prone position ventilation (PPV) in treatment of severe human H7N9 avian flu. *PLoS One*, 2015; 10.
29. Barrasa H., Rello J., Tejada S. *et al.* SARS-CoV-2 in Spanish Intensive Care Units: early experience with 15-day survival in Vitoria. *Anaesth. Crit. Care Pain Med.*, 2020.
30. Carsetti A., Damia Paciarini A., Marini B. *et al.* Prolonged prone position ventilation for SARS-CoV-2 patients is feasible and effective. *Crit. Care*, 2020; 24: 225.
31. Roesthuis L., van den Berg M., van der Hoeven H. Advanced respiratory monitoring in COVID-19 patients: use less PEEP! *Crit. Care*, 2020; 24: 230.
32. Sartini C., Tresoldi M., Scarpellini P. *et al.* Respiratory parameters in patients with COVID-19 after using noninvasive ventilation in the prone position outside the intensive care unit. *JAMA*, 2020.
33. Xu Q., Wang T., Qin X. *et al.* Early awake prone position combined with high-flow nasal oxygen therapy in severe COVID-19: a case series. *Crit. Care*, 2020; 24: 250.
34. Lodeserto F., Lettich T., Rezaie S. High-flow Nasal Cannula: mechanisms of action and adult and pediatric indications. *Cureus*, 2018; 10.
35. Dysart K., Miller T., Wolfson M., Shaffer T. Research in high flow therapy: mechanisms of action. *Respir. Med.*, 2009; 103: 1400-1405.
36. Rochweg B, Granton D, Wang D X, Helviz Y, Einav S, Frat J P, Mekontso-Dessap A, Schreiber A., Azoulay E., Mercat A. *et al.* High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.*, 2019; 45: 563-572.
37. Li J., Fink J., Ehrmann S, High-flow nasal cannula for COVID-19 patients: low risk of bio-aerosol dispersion, *Eur. Respir. J.*, 2020; 55: 2000892.
38. Respiratory Care Committee of Chinese Thoracic Society. Expert consensus on preventing nosocomial transmission during respiratory care for critically ill patients infected by 2019 novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2020; 43: 288-296.
39. He G., Han Y., Fang Q. *et al.* Clinical experience of high-flow nasal cannula oxygen therapy in severe corona virus disease 2019 (COVID-19) patients. *Zhejiang Da Xue Xue Bao. Yi Xue Ban*, 2020; 49.
40. Winck J, Ambrosino N. COVID-19 pandemic and non invasive respiratory management: every Goliath needs a David. An evidence based evaluation of problems. *Pulmonology*, 2020.
41. Namendys-Silva S., Hernández-Garay M., Rivero-Sigarroa E. Non-invasive ventilation for critically ill patients with pandemic H1N1 2009 influenza A virus infection. *Crit. Care*, 2010; 14: 407.
42. Radovanovic D., Rizzi M., Pini S. *et al.* Helmet CPAP to treat acute hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19: a management strategy proposal. *J. Clin. Med.*, 2020; 9: 1191.
43. Anon *Joint Statement on Multiple Patients Per Ventilator*, 2020.
44. Eastwood G., Nichol A., Wise M. Targeted therapeutic mild hypercapnia after cardiac arrest. *Crit. Care*, 2017; 21.
45. Nin N., Muriel A., Peñuelas O. *et al.* Severe hypercapnia and outcome of mechanically ventilated patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.*, 2017; 43: 200-208.
46. Upadhyaya V, Shariff M., Mathew R. *et al.* Management of acute kidney injury in the setting of acute respiratory distress syndrome: review focusing on ventilation and fluid management strategies. *J. Clin. Med. Res.*, 2020; 12: 1-5.
47. Gattinoni L., Chiumello D., Caironi P. *et al.* COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med.*, 2020; 1-4.
48. Tobin M. Basing respiratory management of coronavirus on physiological principles. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2020; 201: 1319.
49. Gattinoni L., Giosa L., Bonifazi M. *et al.* Targeting transpulmonary pressure to prevent ventilator-induced lung injury. *Expert Rev. Respir. Med.*, 2019; 13: 737-746.
50. Walling P, Savege T. A comparison of oesophageal and central venous pressures in the measurement of transpulmonary pressure change, 1976; 48.
51. Anon ESICM. The intensive connection.
52. de Jager E., Gunnarsson R., Ho Y. Implementation of the World Health Organization surgical safety checklist correlates with reduced surgical mortality and length of hospital admission in a high-income country. *World J. Surg.*, 2019; 43: 117-124.
53. Kim R., Kwakye G., Kwok A. *et al.* Sustainability and long-term effectiveness of the WHO surgical safety checklist combined with pulse oximetry in a resource-limited setting: two-year update from Moldova. *JAMA Surg.*, 2015; 150: 473-479.
54. Orser B. Recommendations for endotracheal intubation of COVID-19 patients. *Anesth. Analg.*, 2020; 130: 1109-1110.
55. Anon *COVID-19 Surgical Patient Checklist to minimize healthcare provider exposure when operating on COVID+ or suspected patient.*
56. Anon Societatea de Anesteziologie-Reanimatologie din Republica Moldova.
57. Rigatelli G., Zuin M., Rigatelli A., Zuliani G., Roncon L. Intubation and ventilation amid COVID-19: comment. *Anesthesiology*, 2020.
58. Anon *Prevenirea pneumoniei asociată cu ventilarea pulmonară artificială Protocol clinic standardizat.*
59. Anesi G. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Critical care and airway management issues. *UpToDate*, 2020.
60. Arnaut O. *et al.* "Golden hour strategy" and "early tracheostomy" as prognostic factors for critical trauma patients. *Arch. Balk. Med. Union*, 2012; 43: 53-54.

61. Breckenridge S., Chlan L., Savik K. Impact of tracheostomy placement on anxiety in mechanically ventilated adult ICU patients. *Heart Lung*, 2014; 43: 392-398.
62. Andriolo B., Andriolo R., Saconato H., Atallah Á., Valente O. Early versus late tracheostomy for critically ill patients. *Cochrane database Syst. Rev.*, 2015; 1: CD007271-CD007271.
63. Boudierka M., Fakhir B., Bouaggad A. *et al.* Early tracheostomy versus prolonged endotracheal intubation in severe head injury, 2004.
64. Rodriguez J., Steinberg S., Luchetti F. *et al.* Early tracheostomy for primary airway management in the surgical critical care setting. *Br. J. Surg.*, 1990; 77: 1406-1410.
65. Clim A. *et al.* Early tracheostomy in the intensive care unit. *Congress of the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine and 63rd Italian National Congress of SIAARTI*, 2009; 159.
66. Tay J., Khoo M., Loh W. Surgical considerations for tracheostomy during the COVID-19 pandemic: lessons learned from the Severe Acute Respiratory Syndrome outbreak. *JAMA Otolaryngol. Neck Surg.*, 2020.
67. Tran K., Cimon K., Severn M. *et al.* Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to health-care workers: a systematic review, 2012; 7: e35797-e35797.
68. McGrath B., Brenner M., Warrillow S. *et al.* Tracheostomy in the COVID-19 era: global and multidisciplinary guidance. *Lancet Respir. Med.*, 2020.

ARTICOL DE CERCETARE

Rolul feritinei în determinarea gradului de severitate al pacienților critici, suferinzi de COVID-19, plasați în Unitățile de Terapie Intensivă

Emil Ceban^{1†}, Victor Cojocaru^{1*}, Dinu Condrea^{2†},
Sergiu Ursul^{1†}, Doriană Cojocaru^{1†}, Andrei Uncuța^{2†},
Corina Gutium^{2†}, Victoria Rusu^{1†}, Mihail Todiraș^{1†}

¹Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 2, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova;
²Spitalul Clinic Republican, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 25.05.2020
Data acceptării spre publicare: 30.05.2020

Autor corespondent:

Victor Cojocaru, dr. hab. șt. med., prof. univ.
Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 2
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: cojocaruv@mail.ru

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Nu este cunoscut rolul feritinei în corelarea cu gradul de severitate a pacienților cu COVID-19.

Ipoteza de cercetare

Nivelul feritinemiei corelează cu severitatea stării pacientului COVID-19.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Nivelele serice ale feritinei par să coreleze cu severitatea stării pacienților COVID-19, fapt ce o poate face candidat pentru rolul de biomarker.

Rezumat

Introducere. Pandemia de Coronavirus 2019 (COVID-19), cauza sindromului respirator acut sever coronavirus 2019 (SARS-CoV-2) indus, continuă să reprezinte o amenințare uriașă pentru sănătatea publică mondială. Există dovezi că feritina este un marker-cheie în determinarea afectării celulare, dar rolul său potențial în infecția cu Coronavirus 2019 (COVID-19) nu este elucidat suficient. Scopul nostru a fost să evaluăm dacă hiperferitinemia poate fi un marker al prognosticului negativ la pacienții gravi cu infecție COVID-19.

RESEARCH ARTICLE

The role of ferritin in determining the severity of critical patients with COVID-19 admitted in Intensive Care Units

Emil Ceban^{1†}, Victor Cojocaru^{1*}, Dinu Condrea^{2†},
Sergiu Ursul^{1†}, Doriană Cojocaru^{1†}, Andrei Uncuța^{2†},
Corina Gutium^{2†}, Victoria Rusu^{1†}, Mihail Todiraș^{1†}

¹Chair of anesthesiology and reanimatology no. 2, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.
²Clinical Republican Hospital, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript submitted on: 25.05.2020
Accepted for publication on: 30.05.2020

Corresponding author:

Victor Cojocaru, PhD, univ. prof.
Chair of anesthesiology and reanimatology no. 2
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Stefan cel Mare si Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: cojocaruv@mail.ru

What is not known yet, about the topic

The role of ferritin in correlation with the severity of COVID-19 patients is unknown.

Research hypothesis

The level of blood ferritin correlates with the COVID-19 patient's severity.

Article's added novelty on this scientific topic

Serum ferritin levels appear to correlate with the severity of COVID-19 patients, which may make them a candidate for the role of biomarker.

Abstract

Introduction. The pandemic of Coronavirus 2019 disease, the cause of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2019 (SARS-CoV-2) induced, continues to pose a huge threat to global public health. There is evidence that ferritin is a key marker in determining cell damage, but its potential role in COVID-19 infection is not sufficiently elucidated. Our aim was to evaluate whether hyper ferritinemia may be a marker of the negative prognosis in severe patients with COVID-19 infection.

Material și metode. Studiul a inclus 106 pacienți adulți, de ambele genuri, cu vârsta cuprinsă între 29 și 88 de ani (vârsta medie 63,6±12,6 ani), diagnosticați cu COVID-19. Nivelurile de feritină serică au fost măsurate la momentul diagnosticului, folosind tehnica de chemiluminiscență. Monitoringul pacienților a inclus: evaluarea statutului neurologic (oximetria cerebrală, gradul de afectare a cunoștinței, alte semne clinice și paraclinice), sistemul respirator (SpO_2 , FiO_2 , indicele oxigenării, bucla respiratorie, radiografia cutiei toracice, CT pulmonar etc.), statutul hemodinamic (PiCCO, monitorizarea invazivă și non-invazivă, ECG, ECO Doppler), echilibrele gazos, acido-bazic și electrolitic, analize biologice ale sângelui (ureea, creatinina, glicemia, coagulograma, ALT, AST, bilirubina), analiza generală a urinei etc., proteina C reactivă, lactat dehidrogenaza, acidul lactic și feritina serică.

Rezultate. Feritina serică a avut valori crescute la 102 (96,23%) pacienți. Din cei 17 bolnavi care aveau feritina serică la valori moderate, ARDS faza I s-a înregistrat la 10 (52,82%) pacienți, ARDS faza II - la 5 (52,82%) și ARDS faza III - la 2 (11,77%) bolnavi. La pacienții cu valorile feritinei severe, ARDS faza I s-a constatat la 19 (43,18%) pacienți, ARDS faza II și III - la câte 16 (31,37%) bolnavi. La bolnavii cu valorile feritinei critice, ARDS faza I nu s-a înregistrat, ARDS faza II a fost determinat la 14 (41,18%) și faza III - la 20 (51,82%) de bolnavi. La cei 15 pacienți monitorizați prin PiCCO, a fost stabilită creșterea indicelui ELWI de 2-3 ori. La un ELWI peste 18 ml/kg nu au fost supraviețuitori. Menționăm că la cei decedați, valorile feritinei serice au avut un nivel critic.

Concluzii. Feritina serică este un marker important în determinarea severității și a riscului crescut de dezvoltare a MODS-ului la pacienții cu COVID-19.

Cuvinte cheie: COVID-19, feritină, ARDS, lactatacidemie, grad de severitate.

Introducere

Pandemia bolii COVID-19, care cauzează sindromul respirator acut sever coronavirus SARS-CoV-2 indus, continuă să reprezinte o amenințare uriașă pentru sănătatea publică mondială. Spectrul clinic larg al infecției cu SARS-CoV-2 variază de la evoluție asimptomatică, usoară, până la pneumonie virală severă, cu insuficiență respiratorie, sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS), complicații la distanță de organul primar afectat, unele severe, inclusiv, decesul [1, 2, 3, 7, 9, 10, 15].

Cauza plasării majorității pacienților suferinzi de COVID-19 în unitățile de terapie intensivă este ARDS. ARDS este o patologie severă, cu un tablou clinic morfopatologic unitar, care se caracterizează prin evoluție fulminantă, hipoxemie, micșorarea complianței pulmonare, prezența infiltratelor pulmonare și insuficiență respiratorie acută [9]. Hipoxia tisulară, cauzată de ARDS, este principala cauză de declanșare a complicației COVID-19 la distanță de organul primar afectat, plămânii. În unitățile de terapie intensivă (UTI) se atestă și celelalte complicații provocate de hipoxia tisulară severă: sindromul CID, disfuncție hepatică acută, insuficiență renală acută etc., finalul fiind șocul care induce sindromul disfuncției

Material and methods. The study included 106 adult patients, aged 29 and 88 years (mean age 63.6±12.6 years), diagnosed with COVID-19. Serum ferritin levels were measured at the time of diagnosis using a chemiluminescence technique. Patient monitoring included: assessment of neurological status (brain oximetry, knowledge impairment, other clinical and paraclinical signs), respiratory system (SpO_2 , FiO_2 , respiratory rate, oxygenation index, respiratory loop, chest x-ray, pulmonary CT etc.), hemodynamic status (PiCCO, invasive and non-invasive monitoring, ECG, echo-Doppler), gas, acid-base and electrolyte balances, biological blood tests (urea, creatinine, blood glucose, coagulation tests, ALT, AST, bilirubin), general urinalysis, C-reactive protein, lactate dehydrogenase, lactic acid and serum ferritin.

Results. Serum ferritin had increased values in 102 (96.23%). In 17 patients with moderate ferritin values, phase I ARDS was recorded in 10 (52.82%), phase II ARDS in 5 (52.82%) and phase III ARDS in 2 (11.77%) patients. In patients with severe ferritin values, phase I ARDS was found in 19 (43.18%), phase II and III ARDS in 16 (31.37%) patients. In patients with critical ferritin values, phase I ARDS was not recorded, phase II ARDS was determined in 14 (41.18%) and phase III in 20 (51.82%) patients. In the 15 patients monitored by PiCCO, we determined the increase of the ELWI index for 2-3 times. At ELWI values over 18 ml/kg, there were no survivors. We mention that in those who died, the ferritin had a critical level.

Conclusions. Serum ferritin is an important marker in determining the severity and increased risk of developing MODS in patients with COVID-19.

Key words: COVID-19, ferritin, ARDS, lactic acidemia, disease severity.

Introduction

The COVID-19 disease pandemic, which causes severe acute respiratory syndrome SARS-CoV-2-induced, continues to pose a huge threat to global public health. The broad clinical spectrum of SARS-CoV-2 infection ranges from mild, asymptomatic to severe viral pneumonia with respiratory failure, acute respiratory distress syndrome (ARDS), distant complications of the affected primary organ, some of them severe, including death [1, 2, 3, 7, 9, 10, 15].

The cause of most COVID-19 patients being placed in intensive care units is ARDS. ARDS is a severe pathology with a unitary morphopathological clinical picture, which is characterized by fulminate evolution, hypoxemia, decreased lung compliance, the presence of pulmonary infiltrates and acute respiratory failure [9]. Tissue hypoxia caused by ARDS is the main cause of COVID-19 complication at the distance from the affected primary organ, the lungs. In the intensive care units (ICUs) other complications caused by severe tissue hypoxia are also attested: CID syndrome, acute liver dysfunction, acute renal failure etc., the end being the shock that induces multiple organ dysfunction syndrome (MODS) [5, 6, 7, 20]. One of

multiple de organ (MODS) [5, 6, 7, 20]. Una din misiunile de bază ale intensivștilor este stabilirea gradului obiectiv de severitate a stării pacientului, multiplele măsuri de monitoring și terapie intensivă.

Studiile recente au subliniat prezența frecventă la pacienții cu COVID-19 a mai multor markeri ai procesului inflamator: proteina C reactivă serică (CRP), lactat dehidrogenaza, rata de sedimentare a eritrocitelor (ESR) etc. [2, 4, 13]. În cazuri severe, se atestă o avalanșă masivă de citokine (IL-1, IL-6, IL-17 etc.), asociată cu niveluri sporite ale feritinei serice care, în mare parte, prezintă o imagine clinică similară cu cea a sindromului de activare a macrofagelor [4, 11, 12, 14, 16].

Feritina serică este un complex globular proteic, care provine din celulele deteriorate, fiind considerată un marker al afectării celulare. Fiind stocată, preponderent, în celulele sistemului reticuloendotelial, nivelul ei seric reflectă și starea morfo-funcțională a stratului endotelial, care este responsabil de menținerea homeostazei circulatorii. Acest fenomen argumentează importanța evaluării feritinei în COVID-19 deoarece, cu certitudine, poate fi declarat că hipoxia severă, anoxia, deteriorează structura celulară [8].

Toate încercările de a estima gradul de severitate, prognosticul și letalitatea predictivă a pacienților cu COVID-19 plasați în terapia intensivă, utilizând scorurile APACHE II, MODS, SOFA etc., nu au avut rezultatul scontat, deoarece scorurile calculate sunt foarte mici și nu reflectă realitatea severității procesului patologic.

În situația excepțională, stabilirea gradului de severitate al pacienților cu COVID-19 este absolut necesară, deoarece va ajuta în luarea deciziilor referitor la gestionarea forțelor, mijloacelor și manevrelor, precum și eficientizarea volumului de lucru și succesiunii efectuării măsurilor de terapie intensivă.

Alți autori consideră că, coronavirusul atacă hemoglobina, determinând disocierea hemului în fier și porfirină, iar apoi proteinele virale captează porfirina. Prin urmare, conținutul de oxihemoglobină scade, iar organismul va acumula o cantitate mare de ioni de fier dăunători, care vor iniția procese inflamatorii, inclusiv, la nivelul țesutului pulmonar. Din această cauză, celulele produc cantități mari de feritină serică pentru a lega ioni liberi de fier, diminuând, astfel, leziunile inflamatorii [3].

În acest context, scopul lucrării a fost estimarea rolului valorilor feritinei în plasma pacienților cu forme severe de COVID-19, plasați în unitățile de terapie intensivă, în estimarea gradului de severitate a evoluției maladiei, pronosticului și letalității predictive.

Material și metode

Studiul a inclus 106 pacienți adulți, de ambele genuri, cu vârsta cuprinsă între 29 și 88 de ani (vârsta medie 63.6 ± 12.6 ani), diagnosticați cu COVID-19 și spitalizați în Clinica ATI a Spitalului Clinic Republican „Timofei Moșneaga” (perioada 07 martie – 04 mai 2020). Referința standard pentru diagnostic, clasificare clinică și tratament COVID-19 a fost elaborată conform Ghidului practic „Managementul complicațiilor severe, cauzate de infecția provocată de coronavirus (COVID-19)”.

Nivelurile de feritină serică au fost măsurate la momentul

the basic missions of ICU doctors is to establish the degree of severity of the patient's condition, multiple monitoring measurements and intensive care treatment.

Recent studies have highlighted the frequent presence in patients with COVID-19 of several markers of the inflammatory process: serum C-reactive protein (CRP), lactate dehydrogenase, erythrocyte sedimentation rate (ESR) etc. [2, 4, 13]. In severe cases, there is a massive avalanche of cytokines (IL-1, IL-6, IL-17 etc.), associated with elevated serum ferritin levels, which largely show a clinical picture similar to that of activation of macrophages [4, 11, 12, 14, 16].

Serum ferritin is a globular protein complex that comes from damaged cells, considered a marker of cell damage. Being stored mainly in the cells of the reticuloendothelial system, its serum level also reflects the morpho-functional state of the endothelial layer, which is responsible for maintaining circulatory homeostasis. This phenomenon argues the importance of evaluating ferritin in COVID-19, because it can certainly be stated that severe hypoxia, anoxia, damages the cell structure [8].

All our attempts to establish the severity, prognosis and predictive lethality of COVID 19 patients placed in intensive care, using APACHE II, MODS scores. SOFA etc., did not have the expected result, because the calculated scores are very low and do not reflect the real severity of the pathological process.

In this exceptional state, determining the severity of patients with COVID 19 is absolutely necessary, as it will help in making decisions regarding the management of forces, means and maneuvers, as well as streamlining the workload and the sequence of intensive care measures.

Other authors believe that the coronavirus attacks hemoglobin, causing the hem to dissociate into iron and porphyrin, and then viral proteins capture porphyrin. Therefore, the content of oxyhemoglobin decreases and the body will accumulate a large amount of harmful iron ions, which will initiate inflammatory processes, including in the lung tissue. Because of this, the cells produce large amounts of serum ferritin to bind free iron ions, thus reducing inflammatory lesions [3].

In this context, the purpose of the study was to estimate the role of ferritin values in the plasma of patients with severe forms of COVID-19, placed in intensive care units in the context of establishing the severity of disease progression, prognosis and predictive lethality.

Material and methods

This study included 106 adult patients, of both genders, aged 29 to 88 years (mean age 63.6 ± 12.6 years), diagnosed and confirmed positive with COVID-19 that were hospitalized in the Anesthesiology and Intensive Care Clinic of the Clinical Republican Hospital “Timofei Moșneaga”, between March 7 and May 4, 2020. The standard reference for diagnosis, clinical classification and treatment COVID-19 was conducted according to the Practical Guidelines “Management of severe complications caused by coronavirus infection (COVID-19)”.

Serum ferritin levels were measured at diagnosis, us-

diagnosticului, folosind tehnica de chemiluminiscență (Immulite 2000, DPC/M'dlab; *Diagnostics Products Corp.*). Un indice de feritină (FI) a fost calculat folosind raportul dintre feritina observată și limita superioară normală pentru vârstă și sex. Pacienții cu feritinemie serică au fost repartizați în trei grupuri: cu feritinemie serică moderată (de la 300 ng/ml până la 1000 ng/ml la femei și de la 500 ng/ml până la 1000 ng/ml la bărbați), feritinemie serică severă (de la 1000 ng/ml până la 2000 ng/ml), feritinemie serică nivel critic (mai mari de 2000 ng/ml).

Monitoringul pacienților a inclus: evaluarea statutului neurologic (oximetria cerebrală, gradul de afectare a cunoaștinței, alte semne clinice și paraclinice), sistemul respirator (SpO_2 , FiO_2 , indicele oxigenării, bucla respiratorie, radiografia cutiei toracice, CT pulmonar etc), statutul hemodinamic (PiCCO, monitorizarea invazivă și non-invazivă, ECG, ecocardiografia Doppler), echilibrele gazos, acido-bazic și electrolitic, analize biologice ale sângelui (ureea, creatinina, glicemia, coagulograma, ALT, AST, bilirubina), analiza generală a urinei etc., proteina C reactivă, lactat dehidrogenaza, acidul lactic și feritina serică.

Terapia intensivă a inclus: terapia antivirală și antibacteriană prin metoda de deescaladare, terapia respiratorie cu aplicarea oxigenoterapiei prin masca facială, aplicarea suportului ventilator cu presiune pozitivă la expir prin masca CPAP și ventilația mecanică prin sonda oro-traheală cu aplicarea diverselor regimuri ventilatorii, vitaminoterapia cu utilizarea vitaminelor C, B1, B6, B12, corticosteroizi (metilprednisolon), heparinoterapia (heparina nefracționată), componente și preparate sanguine (albumină umană, plasmă proaspăt congelată, plasma antistafilococică, plasmă convalescentă, eritrocite deleucocitizate), terapia eferentă (plasmaferenza izooncotică, izovolemică, afereză prin exfuzie de sânge cu restituirea de eritrocite deleucocitizate), insulinoterapia, protecția gastrică, terapia inoasotropă.

Datele sunt prezentate drept valori absolute și relative. Statistică descriptivă.

Rezultate

Inițial, au fost studiate valorile feritinei serice la 106 pacienți gravi cu COVID-19, plasați în UTI, care au întrunit criteriile de internare. Feritina serică a avut valori crescute la 102 (96,23%) pacienți, dintre care, la 17 (16,67%) bolnavi – feritinemie serică moderată, la 51 (50,0%) – feritinemie serică severă și la 34 (33,33%) dintre ei – feritinemie serică critică, fiind statistic semnificativă diferența dintre valorile moderate și severe ($p < 0,001$) și cea critică ($p < 0,01$).

Este cunoscut faptul că cea mai frecventă și severă complicație a COVID-19 este ARDS, sindromul care prezintă o mare provocare terapeutică pentru intensivisti, prin evoluția fulminantă a insuficienței pulmonare, cu dereglări poliorganice și polisistemice, incidență înaltă a complicațiilor severe, costuri fabuloase de tratament, rezultate frecvent nefavorabile. În contextul determinării rolului valorilor feritinei în stabilirea severității procesului patologic la pacienți cu COVID-19, au fost cercetate valorile ei serice, în corelare cu fazele ARDS.

Din Tabelul 1 reiese că detresa respiratorie acută a fost pre-

ing the chemiluminescence technique (Immulite 2000, DPC/M'dlab; *Diagnostics Products Corp.*). A ferritin index (FI) was calculated using the ratio of observed ferritin to the normal upper limit for age and sex. Patients with serum ferritinemia were divided into three groups: moderate serum ferritinemia (300 ng/ml to 1000 ng/ml in women and 500 ng/ml to 1000 ng/ml in men), severe serum ferritinemia (from 1000 ng/ml to 2000 ng/ml), and critical serum ferritinemia (greater than 2000 ng/ml).

Patient monitoring included: assessment of neurological status (brain oximetry, impairment of knowledge, other clinical and paraclinical signs), assessment of respiratory system (SpO_2 , FiO_2 , oxygenation index, respiratory loop, chest x-ray, lung CT etc.), hemodynamic status (PiCCO, invasive and non-invasive monitoring, ECG, Doppler echocardiography), gas, acid-base and electrolyte balances, biological blood tests (urea, creatinine, blood glucose, coagulation tests, ALT, AST, bilirubin), urinalysis, C-reactive protein, lactate dehydrogenase, lactic acid and serum ferritin.

Treatment in the ICU included: antiviral and antibacterial therapy by de-escalation method, respiratory therapy with the application of oxygen therapy by facial mask, application of ventilator support with positive exhalation pressure by CPAP mask and mechanical ventilation by tracheal intubation with the application of various ventilator regimens, vitamin therapy with use of vitamins C, B1, B6, B12, corticosteroids (methylprednisolone), heparin therapy, blood components and preparations (human albumin, fresh frozen plasma, antistaphylococcal plasma, convalescent plasma, washed red cells), efferent therapy (plasmapheresis, blood exfusion with restitution of washed red cells), insulin therapy, gastric protection, inoasotropic therapy.

Data are presented as absolute and relative values. Descriptive statistics.

Results

Initially, serum ferritin values were studied in 106 severe patients with COVID-19 placed in the ICU, who met the admission criteria. Serum ferritin had elevated values in 102 (96.23%) patients, of which in 17 (16.67%) patients – moderate serum ferritinemia; in 51 (50.0%) – severe serum ferritinemia and in 34 (33.33%) patients – critical serum ferritinemia, being statistically significant the difference between moderate and severe values ($p < 0.001$) and critical ($p < 0.01$).

It is known that the most common and severe complication of COVID-19 is ARDS, the syndrome that presents a great therapeutic challenge for ICU specialists by sudden evolution of lung failure, with poly organic and polysystemic disorders, high incidence of severe complications, fabulous treatment costs, frequent unfavorable results. In the context of determining the role of ferritin values in establishing the severity of the pathological process in patients with COVID-19 we investigated its serum values in correlation with ARDS phases.

Table 1 show that acute respiratory distress was present in all patients with the elevated serum ferritin levels, with severe phases of ARDS II and III occurring in more than 2/3 of pa-

Tabelul 1. Nivelul feritinei serice la pacienții infectați cu SARS-COV-2 (Covid-19) în funcție de faza ARDS.
Table 1. Serum ferritin levels in patients infected with SARS-COV-2 (Covid-19) depending on the ARDS phase.

Feritina serică Serum ferritin	Faza ARDS // ARDS phase				p
	Total	Faza I // Phase I	Faza II // Phase II	Faza III // Phase III	
Moderată Mild	17 (16,67%)	10 (52,82%)	5 (29,41%)	2 (11,77%)	<0,01*
Severă Severe	51 (50,0%)	19 (43,18%)	16 (31,37%)	16 (31,37%)	ns
Critică Critical	34 (33,33%)	0 (0%)	14 (41,18%)	20 (51,82%)	<0,01* <0,001**
Total	102 (100%)	29 (28,43%)	35 (34,31%)	38 (37,26%)	-

Notă: *- faza I vs faza III; ** - faza I vs faza II; faza I vs faza III.

Note: *- phase I vs phase III; ** - phase I vs phase II; phase I vs phase III.

zentă la toți pacienții cu feritina serică crescută, fazele severe ale ARDS II și III înregistrându-se la peste 2/3 din bolnavi. Din cei 17 bolnavi care aveau feritina serică la valori moderate, ARDS faza I s-a înregistrat la 10 (52,82%) pacienți, ARDS faza II – la 5 (52,82%) și ARDS faza III – doar la 2 (11,77%) bolnavi, fiind statistic semnificativă diferența dintre cei cu faza I vs faza II ($p < 0,01$). La pacienții cu valorile feritinei severe, ARDS faza I s-a constatat la 19 (43,18%) pacienți, ARDS faza II și III – la câte 16 (31,37%) bolnavi, fără diferențe statistic semnificative între grupuri. La bolnavii cu valorile feritinei critice, ARDS faza I nu s-a înregistrat, ARDS faza II a fost determinat la 14 (41,18%) și faza III la 20 (51,82%) bolnavi, fiind statistic semnificativ, comparativ cu faza I ($p < 0,001$ faza I vs faza II; $p < 0,001$ faza I vs faza III).

Sunt binecunoscute consecințele nocive ale acidozei asupra homeostaziei pacientului critic prin perturbarea permeabilității membranelor vasculare și celulare, dezvoltarea edemului endotelialului capilar și a elementelor figurate ale sângelui, neurogliei, sistemului conductor al inimii (declanșarea dereglărilor de excitabilitate, conductibilitate și contractilitate), dereglarea mecanismelor de coagulare ale sângelui, hemolizei, creșterii vâscozității sanguine, producerea schimbărilor severe în sistemul microcirculator (agregarea eritrocitelor cu sludge), într-un final, producându-se modificări funcționale și structurale celulare ireversibile, cu declanșarea multiplelor disfuncții de organe [13, 19].

Dintre cei 102 pacienți cu COVID-19, formă gravă, cu feritina serică crescută, incluși în studiu, la 97 (95,1%) pacienți s-au înregistrat niveluri crescute în sânge ale acidului lactic: la 37 (38,14%) de pacienți – lactacidemie moderată, la 42 (43,3%) de bolnavi – severă și la 18 (18,56%) pacienți – lactacidemie cu valori critice, fiind statistic semnificativă diferența dintre cei cu valori moderate vs critică ($p < 0,01$) și valori severe vs critice ($p < 0,001$).

S-a constatat o corelare direct proporțională dintre valorile înalte ale feritinei serice și gradul de severitate al lactacidemiei: dintre cei 18 pacienți cu lactacidemie severă (4-6 mmol/l), la 11 (61,11%) pacienți, feritina serică avea valori

tients. Of the 17 patients with moderate serum ferritin, ARDS phase I was recorded in 10 (52.82%) patients, ARDS phase II – in 5 (52.82%) and ARDS phase III – in only 2 (11.77%) patients, being statistically significant the difference between those with phase I vs. phase II ($p < 0.01$). In patients with severe ferritin values, ARDS phase I, was found in 19 (43.18%) patients, ARDS phases II and III – in 16 (31.37%) patients, without statistically significant differences between stratified groups according to the degree of ARDS. In patients with critical ferritin values, ARDS phase I was not recorded, ARDS phase II was determined in 14 (41.18%) and phase III – in 20 (51.82%) patients, being statistically significant compared to phase I ($p < 0.001$ phase I vs. phase II; $p < 0.001$ phase I vs. phase III).

The harmful consequences of acidosis on the critical patient's homeostasis are well known by disturbing the permeability of vascular and cell membranes, developing edema of the capillary endothelium and figurative elements of blood, neuroglia, conductive system of the heart (triggering disorders of excitability, conductivity and contractility), dysfunction in blood coagulation mechanisms, hemolysis, increased blood viscosity, severe changes in the microcirculatory system (aggregation of erythrocytes with sludge), eventually producing irreversible functional and structural changes in cells, with the onset of multiple organ dysfunctions [13, 19].

Of the 102 patients with severe serum ferritin COVID-19 included in the study, 97 (95.1%) patients had elevated lactic acid levels: 37 (38.14%) patients presented moderate lactic acidemia, 42 (43.3%) patients presented severe lactic acidemia, and 18 (18.56%) were found with critical values of lactate levels, being statistically significant the difference between those with moderate vs. critical values ($p < 0.01$), values severe vs. critical ($p < 0.001$).

We found a directly proportional correlation between high serum ferritin values and the severity of lactate levels: of the 18 patients with severe lactic acidemia (4-6 mmol/l), in 11 (61.11%) patients, serum ferritin had critical values (over 2000 ng/ml), in 6 (33.33%) patients severe ferritin values and

Table 2. Nivelul feritinei serice la pacienții cu forme severe de Covid-19 în funcție de lactatacidemie.**Table 2.** Serum ferritin levels in patients with severe forms of Covid-19 according to lactatacidemia.

Feritina serică Serum ferritin	Nivelele serice de lactat, mmol/l // Seric lactate levels, mmol/l					p
	normal	total	2≤4	4≤6	6<	
Moderată // mild	5 (29,41%)	12 (70,59%)	8 (47,07%)	3 (17,64%)	1 (5,88%)	<0,05*
Severă // severe	0 (0%)	51 (100%)	24 (47,06%)	21 (41,17%)	6 (11,77%)	<0,001**
Critică // critical	0 (0%)	34 (100%)	5 (14,70%)	18 (52,95%)	11 (32,35%)	<0,001***
Total	5 (4,90%)	97 (95,10%)	37 (38,14%)	42 (43,30%)	18 (18,56%)	-

Notă: *- gr. I vs gr. III; **- gr. I vs gr. III și/and IV; ***- gr. I vs gr. II.

Note: *- gr. I vs gr. III; **- gr. I vs gr. III și/and IV; ***- gr. I vs gr. II.

critice (peste 2000 ng/ml), la 6 (33,33%) – valori severe și doar la un pacient (5,56%) s-au determinat valori moderate ale feritinei.

După cum se vede din Tabelul 2, pacienții care au avut valori moderat crescute ale feritinei serice, au prezentat cel mai frecvent (47,07%) valori moderate de lactatacidemie, fiind statistic semnificativ, comparativ cu subgrupul cu valori critice ($p < 0,05$). Pacienții care au avut valori sever crescute ale feritinei serice, au prezentat cel mai frecvent atât valori moderate (47,06%), cât și severe crescute (41,17%) de lactatacidemie, fiind statistic semnificativ, comparativ cu cei cu valori critice crescute de acid lactic în plasmă ($p < 0,001$ gr. I vs gr. III; $p < 0,001$ gr. I vs gr. IV). Pacienții cu valori critice crescute de feritină serică au prezentat, mai frecvent, valori severe și critice crescute de acid lactic, fiind statistic semnificative pentru valori severe ($p < 0,001$ gr. I vs gr. II).

Anterior a fost constatat că toți pacienții cu COVID-19, plasați în terapia intensivă, sunt suferinzi de ARDS, deci, prezintă hipoxie tisulară decompensată. Acest fenomen ne-a sugerat cercetarea semnelor clinice neurologice, în dependență de nivelul feritinei în sânge, pentru a stabili gradul de afectare al sistemului nervos, în corelare cu valorile feritinei serice (Tabelul 3).

Cefaleea, semn clinic relevant în clinica COVID-19, s-a înregistrat în cazul a 76 (74,51%) de pacienți, la care feritina serică a fost crescută, dintre care: la pacienții cu nivel moderat de feritină, cefaleea a fost înregistrată la 16 (20,05 %) dintre ei; cu nivel sever de feritină – la 48 (63,16%) și la cei cu nivel critic de feritină – doar la 12 (15,75%) bolnavi, fiind statistic semnificativă diferența dintre cei cu valori severe și moderate ($p < 0,001$) și critică ($p < 0,001$). De menționat că explorarea acestui semn clinic a fost imposibilă la pacienții cu nivelul critic de feritinemie, deoarece majoritatea se aflau în somn anesteziat, fiind la ventilație artificială.

Un indice al hipoxiei tisulare cerebrale decompensate este afectarea cunoștinței, care a fost înregistrată la 20 (19,61%) de bolnavi, manifestată la 3/4 dintre ei prin obnubilare, iar 1/4 au fost în stare de comă. Important e că starea de comă s-a înregistrat doar la pacienții cu un nivel critic al feritinei serice.

Amnezia, un semn tardiv, indirect, dar cert de afectare a

only in one patient (5.56%) moderate ferritin values were determined.

As can be seen from Table 2, the patients who had moderately elevated serum ferritin values showed the most frequent (47.07%) moderate values of lactic acidemia, being statistically significant compared to critical values ($p < 0.05$). Patients who had severely elevated serum ferritin values most frequently had both moderate (47.06%) and severely elevated (41.17%) lactic acidemia, being statistically significant compared to those with critical elevated lactic acid levels in plasma ($p < 0.001$ gr. I vs gr. III; $p < 0.001$ gr. I vs gr. IV). Patients with elevated critical serum ferritin values more frequently showed severe and elevated critical lactic acid values, being statistically significant for severe values ($p < 0.001$ gr. I vs gr. II).

We found above, that all patients with COVID-19 placed in intensive care were suffering from ARDS, so they have damaging tissue hypoxia. This phenomenon suggested the research of neurological clinical signs depending on the level of ferritin in the blood, to determine the degree of damage to the nervous system in correlation with serum ferritin values (Table 3).

Headache, a clinically relevant sign in the COVID-19 clinic, was reported in 76 (74.51%) patients in whom serum ferritin was elevated, of which: in patients with moderate ferritin levels, headache was 16 (20.05%) of them; with severe ferritin level – at 48 (63.16%) and in those with critical ferritin level – only in 12 (15.75%) patients, being statistically significant the difference between those with severe and moderate values ($p < 0.001$) and critical values ($p < 0.001$). It should be noted that the exploration of this clinical sign was impossible in patients with critical level of ferritinemia, because most of these patients were in anesthetic sleep with artificial ventilation.

An index of deteriorating cerebral tissue hypoxia is impaired consciousness, which was recorded in 20 (19.61%) patients, manifested in 3/4 of them by numbness, and 1/4 were in a coma. Importantly, the coma was recorded only in patients with critical serum ferritin levels.

Amnesia, a late, indirect but definite sign of impaired consciousness, occurred in 93 (91.18%) patients. We mention that the frequency of amnesia is 3-5 times higher in patients

Tablelul 3. Simptomele afectării sistemului nervos central în corelare cu nivelul feritinei serice la bolnavii critici COVID-19 (n = 102).
Table 3. Symptoms of central nervous system involvement correlated with serum ferritin levels in critically ill patients COVID-19 (n = 102).

Semnele clinice <i>Clinical signs</i>	Feritina serică // <i>Serum ferritin</i>				p
	Total <i>Total</i>	Moderată <i>Mild</i>	Severă <i>Severe</i>	Critică <i>Critical</i>	
Cefalee <i>Headache</i>	76 (74,51%)	16 (21,05%)	48 (63,16%)	12 (15,79%)	<0,001*; <0,001**
Dereglări comportamentale <i>Behavioral disorders</i>	22 (21,57%)	2 (9,90%)	8 (36,36%)	12 (54,55%)	<0,05*; <0,001***
Obnubilare <i>Dizziness</i>	15 (14,71%)	2 (13,33%)	8 (53,33%)	5 (33,34%)	<0,05*
Coma I	3 (2,94%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (100%)	NA
Coma II	2 (0,49%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (100%)	NA
Coma III	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NA
Amnezie <i>Amnesia</i>	93 (91,18%)	11 (11,83%)	48 (51,61%)	34 (36,56%)	<0,001*; <0,05**; <0,001***
Meningism	1 (0,98%)	0 (0,0%)	1 (100%)	0 (0,0%)	NA
Vertij <i>Vertigo</i>	31 (30,39%)	7 (22,58%)	18 (58,07%)	6 (19,35%)	<0,01*; <0,01**
Atacuri de panică <i>Panic attacks</i>	7 (6,86%)	0 (0,0%)	3 (42,86%)	4 (57,14%)	NA

Notă: *- moderat vs sever; ** - critic vs sever; *** - moderat vs critic.

Note: *- mild vs severe; ** - critical vs severe; *** - mild vs critical.

cunoștinței, s-a înregistrat la 93 (91,18%) de pacienți. Menționăm că frecvența amneziei este de 3-5 ori mai mare la pacienții cu nivel sever și critic al feritinei în sânge. Astfel, circa 11% dintre pacienții care au prezentat amnezie, aveau nivelul moderat crescut al feritinemiei; aproximativ 1/2 aveau un nivel sever și circa 1/3 – un nivel critic crescut, fiind statistic semnificativă diferența.

Dereglările comportamentale au fost determinate la 22 de pacienți, dintre care, în două cazuri, s-a atestat un nivel moderat crescut al feritinemiei; la 8 pacienți, nivelul a fost sever crescut și la 12 (55%) bolnavi, feritina serică a atins valori critice. Deci, pacienții cu nivel critic crescut de feritină au prezentat, statistic semnificativ, mai frecvent dereglări de comportament.

Majoritatea indicilor hemodinamici ai pacienților plasați în UTI cu COVID-19 au înregistrat valori corespunzătoare stărilor critice. Monitorizarea hemodinamicii centrale prin utilizarea metodei PiCCO ne-a confirmat creșterea la toți pacienții a markerului ARDS-ului – indicele apei extravasculare pulmonare (ELWI). La cei 15 pacienți monitorizați prin această metodă, s-a constatat creșterea indicelui respectiv de 2-3 ori. La valorile ELWI peste 18 ml/kg, supraviețuitori nu au fost. Menționăm, că la cei decedați valorile feritinei au avut un nivel critic.

Discuții

Războaiele contemporane, calamitățile naturale și artificiale, cataclismele sociale creează premise reale de apariție a noilor focare endemice cu evoluție periculoasă. COVID-19, boala

with severe and critical levels of ferritin in the blood. Thus, about 11% of patients with amnesia had moderately high levels of ferritinemia, about 1/2 had severe levels and about 1/3 increased critical levels, the statistical difference being significant.

Behavioral disorders were determined in 22 patients, of which in two cases there was a moderately high level of ferritinemia, in 8 patients the level was severely increased and in 12 (55%) patients, serum ferritin reached critical values. So patients with critically elevated ferritin had statistically significantly more frequent behavioral disorders.

Most of the hemodynamic indexes of the patients placed in the ICU with COVID-19 registered values corresponding to the critical conditions. Monitoring of central hemodynamics using the PiCCO method confirmed the increase in all patients, in whom PiCCO was installed, of the ARDS marker – extra lung water index (ELWI). In the 15 patients monitored by this method, we established the increase of this index, ELWI, by 2-3 times. At ELWI values over 18 ml/kg there were no survivors. We mention that in the deceased, ferritin values had a critical level.

Discussion

Contemporary wars, natural and artificial calamities, social cataclysms create real premises for the emergence of new endemic outbreaks with dangerous evolution. COVID-19, an infectious disease caused by the coronavirus SARS-CoV-2, discovered in Wuhan, China, which causes a severe acute respira-

infecțioasă, cauzată de coronavirusul SARS-CoV-2, descoperit în Wuhan, China, care provoacă sindromul respirator acut sever, a creat multiple probleme sistemului medical. Acestea se răsfrâng asupra întregului sistem economico-social global [3, 10, 15, 21]. Organizarea procesului curativ al bolnavilor cu forme severe după principiile clasice duce la crearea unui cerc vicios: pe de o parte, măsurile curative incomplete și ineficace în unitățile de terapie intensivă duc la sporirea numărului de bolnavi cu forme severe și complicații, iar pe de altă parte, capacitatea insuficientă a secțiilor de reanimare și terapie intensivă nu permite internarea tuturor bolnavilor care necesită tratament intensiv [7, 9, 16].

Ponderea înaltă a pacienților cu evoluție severă, multiple complicații pulmonare, inclusiv, la distanță, au creat probleme în organizarea activităților unităților de terapie intensivă în majoritatea țărilor. Pentru a stabili algoritmul de tratament al bolnavului cu COVID-19 și insuficiență respiratorie, este esențială cuantificarea severității afectării pulmonare, interpretarea adecvată a răspunsului fiziologic general și al comorbidităților asociate [5, 7, 10, 16].

O complicație majoră a infecției cu coronavirusul SARS-CoV-2 este declanșarea ARDS-ului, cauzat de multiple leziuni inflamatorii la nivelul membranelor alveolo-capilare, cu stabilirea infiltrațiilor pulmonare bilateral și hipoxemie severă. ARDS-ul este un eveniment devastator, indus, în mare parte, de „furtuna de citokine”, cu o mortalitate înaltă, asociată cu vârsta >65 ani, diabetul zaharat și hipertensiunea arterială, care poate apărea într-o varietate de situații clinice, cu caracteristici asemănătoare celor întâlnite în șocul septic de etiologie bacteriană sau în limfocitopenia hemofagocitică [3, 5, 6].

Una din misiunile de bază ale intensivștilor este stabilirea gradului de severitate al ARDS-ului prin aplicarea măsurilor de monitoring în timpul progresiei leziunilor pulmonare, pentru ca algoritmul tratamentului intensiv să fie cât mai rentabil. Aceste postulate au stat la baza lucrării noastre în contextul studierii valorilor feritinei serice, ca marker al gradului de severitate al pacientului critic plasat în unitățile de terapie intensivă. Frecvența feritinemiei la pacienții plasați în UTI este înaltă și ajunge la 95,1%, cu o creștere proporțională gradului de severitate a stării pacientului. Corelând valorile feritinei serice cu gradul de severitate al ARDS-ului, sindrom clasic în COVID-19, am stabilit o legătură direct proporțională dintre feritinemia crescută și gravitatea ARDS-ului. Astăzi, la dispoziția cercetătorilor sunt insuficiente informații, care să includă analiza feritinemiei la bolnavii cu COVID-19, iar cele prezente sunt fragmentare sau incomplete. Recent, specialiștii Institutului de Nefrologie, Marseille, Franța, unde analiza feritinei este un examen de rutină, au raportat că dintr-un lot de 270 de pacienți supuși hemodializei, au identificat 22 de bolnavi de COVID-19 și la toți concentrațiile feritinei serice erau, cel puțin, triplate, comparativ cu analizele prelevate precedent infectării. Astfel, autorii se întrebă dacă feritina serică poate fi folosită ca marker de screening pentru COVID-19 [17]. Concentrația serică crescută a feritinei este, deseori, asociată cu răspunsul imun și inflamator în diverse infecții. Unele studii au arătat că pacienții cu infecție bacteriană aveau un nivel mai mare de feritină în comparație cu infecția virală [4, 13],

tor syndrome, has created multiple problems for the medical systems. These affect the entire global economic and social system [3, 10, 15, 21]. The organization of the treatment processes of patients with severe forms according to the classical principles leads to the creation of a vicious circle: incomplete and ineffective treatment measures in intensive care units increase the number of patients with severe forms and complications, on the other hand, insufficient capacity of intensive care units does not allow the placement of all patients in need of intensive treatment [7, 9, 16].

The high share of patients with severe development and multiple pulmonary and distant complications have created problems in organizing the activities of intensive care units in most countries. To establish the treatment algorithm of the patients with COVID-19, in respiratory failure, it is essential to quantify the severity of lung damage, proper interpretation of the general physiological response and associated morbidities [5, 7, 10, 16].

A major complication of SARS-CoV-2 coronavirus infection is the onset of ARDS, caused by multiple inflammatory lesions in the alveoli-capillary membranes, with the establishment of bilateral pulmonary infiltrations and severe hypoxemia. ARDS is a devastating event, largely induced by the “cytokine storm”, with a high mortality associated with age >65 years, diabetes and hypertension, which can occur in a variety of clinical situations, with characteristics similar to those of encountered in septic shock of bacterial etiology or in hemophagocytic lymphohistiocytosis [3, 5, 6].

One of the basic missions of the ICU doctors is to establish the degree of severity of the ARDS by applying monitoring measures during the progression of the lung lesions so that the intensive treatment algorithm is as cost-effective as possible. These postulates were the basis of our work in the context of studying the values of serum ferritin as a marker of the severity of the critically ill patient placed in intensive care units. The frequency of ferritinemia in patients placed in the ICU is high and reaches 95.1%, with an increase proportional to the severity of the patient's condition. By correlating serum ferritin values with the severity of ARDS, a classic syndrome in COVID-19, we established a directly proportional link between increased ferritinemia and the severity of ARDS.

Today, there is insufficient information available to researchers, including the analysis of ferritinemia in patients with COVID-19, and those present are fragmentary or incomplete. Recently, specialists from the Institute of Nephrology, Marseille, France, where ferritin analysis is a routine examination, reported that out of a group of 270 patients undergoing hemodialysis, they identified 22 patients with COVID-19 and in all, serum ferritin concentrations were at least tripled compared to analyzes taken prior to infection. Thus, the authors question whether serum ferritin can be used as a screening marker for COVID-19 [17]. Elevated serum ferritin is often associated with the immune and inflammatory response in various infections. Some studies have shown that patients with bacterial infection have a higher level of ferritin compared to viral infection [4, 13], specifying that the inclusion of ferritin plasma examination in the set of laboratory investigations in

specificând că includerea examinării concentrației plasmatice a feritinei în setul investigațiilor de laborator la pacienții cu septicemie este justificată [18].

Ulterior, am comparat nivelul feritinemiei cu lactacidemia, care este un biomarker binecunoscut al stărilor de șoc și al sindromului disfuncției multiple de organe cauzat de perfuzia tisulară scăzută, cu tulburări ale funcțiilor mitocondriale. De asemenea, valorile severe și critice ale feritinei au corelat cu nivelul înalt și foarte înalt al lactatului seric, ceea ce ne argumentează că feritina este un marker obiectiv al gradului de severitate al pacienților cu COVID-19.

Estimarea apei extravasculare pulmonare, indice cunoscut ca marker al letalității înalte la bolnavii critici, ne-a demonstrat că nivel critic al feritinemiei era însoțit de un indice ELWI foarte înalt (circa 16), ceea ce reflectă starea extrem de gravă a pacientului cu COVID-19, pronosticul, în aceste cazuri, fiind rezervat, cu o înaltă rată de exituri letale.

Concluzii

- 1) ARDS-ul, înregistrat la toți pacienții în UTI, reflectă o stare gravă/critică generală a pacientului cu COVID-19 prin declanșarea multiplelor leziuni hipoxice secundare, care induc disfuncții și insuficiențe la distanță, frecvent determinând tabloul unei stări de MODS. Este prea simplist de a categorisi starea generală critică doar după ARDS. Parametrii incluși în calcularea scorurilor stabilirii gradului de severitate la pacienții critici plasați în UTI, cu patologii non COVID-19, nu ne reflectă obiectiv starea critică, prognosticul și mortalitatea predictivă la pacienții studiați.
- 2) Feritinemia serică, fiind un semn cert de detresă celulară și mitocondrială, precum și un indiciu al leziunii endoteliale severe, poate servi drept marker al unui grad avansat de severitate a patologiei. Feritinemia serică severă este un indicator al consecințelor grave ale hipoxiei tisulare, care argumentează aplicarea metodelor contemporane de terapie intensivă eferentă: plasmafereza izooncotică, izovolemică, afereza prin exfuzie de sânge cu restituția de eritrocite deleucocitizate etc.
- 3) Lactatacidemia, fiind un biomarker al șocului și sindromului de disfuncție multiplă de organe, este cunoscută ca un criteriu în stabilirea diagnosticului de șoc sau MODS, iar nivelul lactatacidemiei ne determină stadiile șocului și ale MODS-ului. Studiul nostru a demonstrat o corelare direct proporțională a valorilor feritinemiei serice și ale lactatacidemiei.

Declarația conflictului de interese

Nimic de declarat.

Contribuția autorilor

Toți autorii au contribuit la elaborarea și scrierea manuscrisului. Versiunea finală a manuscrisului a fost aprobată de toți autorii.

patients with sepsis is justified [18]. Subsequently, we compared the level of ferritinemia with lactic acidemia, which is a well-known biomarker of shock and multiple organ dysfunction syndrome, caused by low tissue perfusion with mitochondrial function disorders. Also, severe and critical ferritin values correlated with high and very high serum lactate levels, which argue that ferritin is an objective marker of the severity of COVID-19 patients.

Estimation of pulmonary extravascular water, an index known as a marker of high lethality in critically ill patients, showed that the critical level of ferritinemia was accompanied by a very high ELWI index (about 16), which argues the extremely serious condition of the patient with COVID-19, the prognosis being reserved, with a high rate of lethal outcome.

Conclusions

- 1) ARDS recorded in all patients in the ICU argues a serious / critical general condition of the patient with COVID-19 by triggering multiple secondary hypoxic lesions, which induce distant dysfunctions and insufficiencies, frequently determining the picture of a MODS condition. It is too simplistic to categorize the general critical and / or ultra-critical state only after ARDS. The parameters included in the calculation of severity scores in critically ill patients placed in the ICU, with non-COVID-19 pathology, do not objectively reflect the critical condition, prognosis and predictive mortality in patients included in our study.
- 2) Serum ferritinemia, being a sure sign of cellular and mitochondrial distress, as well as an indication of severe endothelial injury, can serve as a marker of an advanced degree of the severity of the disease. Severe serum ferritinemia is an indicator of the serious consequences of tissue hypoxia, which argues for the application of contemporary methods of efferent intensive care: isooncotic, isovolemic plasmapheresis, apheresis by blood exfusion with restitution of washed erythrocytes etc.
- 3) Lactic acidemia, being a biomarker of shock and multiple organ dysfunction syndrome, is known as criteria in establishing the diagnosis of shock or MODS, and the level of lactic acidemia, determines the stages of shocks and MODS. Our study demonstrated a directly proportional correlation of serum ferritinemia and lactic acidemia.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

Authors' contribution

All authors contributed to the elaboration and writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors.

Referințe / references

1. Cojocaru V, Holban T, Cușnir O, Cojocaru D, Ursul S, Cojocaru S, Coșpormac V. Ghid practic. Managementul complicațiilor severe cauzate de infecția provocată de coronavirus (COVID-19). 2020 [https://msmps.gov.md/ro/file/16407].
2. Zhou B, She J, Wang Y, Ma X. Utility of ferritin, procalcitonin, and C-reactive protein in severe patients with 2019 Novel Coronavirus Disease. *Researchsquare*, 2020. doi.org/10.21203/rs.3.rs-18079.
3. Chen N, Zhou M, Dong X. *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 2020 Feb 15; 395 (10223): 507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
4. Lalueza A, Ayuso B, Arrieta E. *et al.* Elevation of serum ferritin levels for predicting a poor outcome in hospitalized patients with influenza infection. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2020 Feb 28. doi:10.1016/j.cmi.2020.02.018.
5. Li Q, Guan X, Wu P. *et al.* Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N. Engl. J. Med.*, 2020 Mar 26; 382 (13): 1199-1207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
6. Rodríguez-Morales A, Cardona-Ospina J, Gutiérrez-Ocampo E. *et al.* Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med. Infect. Dis.*, 2020; pii/S1477893920300910.
7. Wang D, Hu B, Hu C. *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 2020; Feb 7. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
8. Senjo H, Higuchi T, Okada S, Takahashi O. Hyperferritinemia: causes and significance in a general hospital. *Hematology*, 2018; 23: 817-822.
9. Liu Y, Gayle A, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J. Travel Med.*, 2020; Mar 13; 27 (2). doi: 10.1093/jtm/taaa021.
10. Wu F, Zhao S, Yu B. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 2020; 579 (7798): 265-269.
11. Slaats J, Ten Oever J, van de Veerdonk F, Netea M. IL-1beta/IL-6/CRP and IL-18/ferritin: distinct inflammatory programs in infections. *PLoS Pathog.*, 2016; 12: e1005973.
12. Kernan K, Carcillo J. Hyperferritinemia and inflammation. *Int. Immunol.*, 2017; 29: 401-409.
13. Sanaei Dashti A, Alizadeh S, Karimi A. *et al.* Diagnostic value of lactate, procalcitonin, ferritin, serum C-reactive protein, and other biomarkers in bacterial and viral meningitis: a cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*, 2017; 96: e7637.
14. Kawamata R, Yokoyama K, Sato M. *et al.* Utility of serum ferritin and lactate dehydrogenase as surrogate markers for steroid therapy for *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *J. Infect. Chemother.*, 2015; 21: 783-9.
15. Eurosurveillance Editorial T. Note from the editors: World Health Organization declares novel coronavirus (2019-nCoV) sixth public health emergency of international concern. *Euro Surveill.* 2020; 25.
16. Shoenfeld Y. Corona (COVID-19) time musings: our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning. *Autoimmun Rev.*, 2020 Apr 5: 102538. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102538.
17. Bataille S, Pedinielli N, Bergougnioux J. Could ferritin help the screening for COVID-19 in hemodialysis patients? *Kidney Int.*, 2020; Apr 22. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.017.
18. Lachmann G, Knaak C, Vorderwülbecke G. *et al.* Hyperferritinemia in critically ill patients. *Crit. Care Med.*, 2020 Apr; 48 (4): 459-465. doi:10.1097/CCM.0000000000004131.
19. Rocco P, Dos Santos C, Pelosi P. Pathophysiology of ventilator-associated lung injury. *Curr. Opin. Anaesthesiol.*, 2012 Apr; 25 (2):123-30.
20. Cojocaru D. Sindromul de disfuncție multiplă de organe (monografie). CEP USM, Chișinău 2018; 60 p. ISBN: 978-9975-142-11-3
21. Cojocaru V. Concepția terapiei intensive a patologiei infecțioase severe în condiții extreme (teză de doctor habilitat în științe medicale). Sankt-Peterburg, 1996 263 p.

ARTICOL DE SINTEZĂ

Strategiile de prevenire și limitare a răspândirii pandemiei COVID-19

Dumitru Cheptea^{1*}, Svetlana Cociu¹,
Angela Cazacu-Stratu¹, Raisa Deleu¹

¹Catedra de igienă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 12.05.2020

Data acceptării spre publicare: 04.06.2020

Autor corespondent:

Dumitru Cheptea, asist. univ.

Catedra de igienă

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165 Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: dumitru.cheptea@usmf.md

REVIEW ARTICLE

Strategies of prevention and control of COVID-19 pandemic

Dumitru Cheptea^{1*}, Svetlana Cociu¹,
Angela Cazacu-Stratu¹, Raisa Deleu¹

¹Chair of hygiene, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 12.05.2020

Accepted for publication on: 04.06.2020

Corresponding author:

Dumitru Cheptea, assist. prof.

Chair of hygiene

Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Ștefan cel Mare și Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: dumitru.cheptea@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Până în prezent, nu s-a estimat influența metodelor de prevenție și protecție asupra sănătății populației; de asemenea, rămâne loc de discuții referitor la eficacitatea fiecărei metode de protecție împotriva răspândirii SARS-CoV-2.

Ipoteza de cercetare

Complexitatea aplicării metodelor de prevenire și protecție scade rata îmbolnăvirilor și menține sub supraveghere pandemia de COVID-19.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Articolul conține o sinteză a publicațiilor recente despre metodele de prevenire și control al pandemiei de COVID-19.

What is not known yet, about the topic

At the moment, the influence of prevention and protection methods on the health of the population has not been demonstrated. Also, the effectiveness of each method against the capabilities this new virus also remains to be discussed.

Research hypothesis

The complexity of applying prevention and protection methods reduces the disease rate and keeps the COVID-19 pandemic under surveillance.

Article's added novelty on this scientific topic

The article summarizes recommendations from recently published articles regarding the methods of prevention and control of COVID-19 pandemic.

Rezumat

Introducere. Măsurile de prevenție și de minimalizare a răspândirii infecției sunt esențiale în rândul populației generale. Echipamentele de protecție personală (EPP) sunt un subiect, probabil, cel mai discutat și cel mai emoționant pentru personalul de asistență medicală din prima linie, care lucrează cu pacienții infectați cu coronavirus (COVID-19), dar și pentru populația de rând.

Material și metode. Pentru realizarea obiectivului trasat, a fost efectuată o căutare avansată a literaturii de specialitate, folosind motorul de căutare *Google Scholar*, precum și în bazele de date *PubMed*, *Research for Life* și *Medline*. În această

Abstract

Introduction. The measures for prevention and minimizing the spread of infection are essential among the general population. Personal protective equipment (PPE) is probably the most discussed and touching topic for the first-line health-care staff working with patients with coronavirus (COVID-19) and for the general population.

Material and methods. To achieve the proposed goal, it was performed an advanced search of the literature using the *Google Scholar* search engine and the *PubMed*, *Research for Life* and *Medline* databases. In this review were included 44 articles published before 10 May 2020. All made state-

sinteză, au fost incluse 44 de articole publicate înainte de 10 mai 2020. Toate constatările și declarațiile făcute se bazează pe informații publicate, listate în referințe.

Rezultate. În majoritatea cazurilor, au fost folosite măsuri de prevenție sanitaro-epidemiologică tip carantina de 14 zile a contactilor. De asemenea, s-a indicat dezinfectarea suprafețelor cu soluție de clorură de var sau soluție alcoolică de 70% și practicile de igienă a mâinilor. Distanța socială s-a indentificat ca fiind o metodă foarte eficientă. În locurile unde nu a fost posibil de respectat distanța socială, s-a indicat folosirea echipamentelor individuale de protecție.

Cuvinte cheie: COVID-19, masuri de prevenție, echipament de protecție.

Introducere

La sfârșitul anului 2019, un nou coronavirus, denumit, ulterior, SARS-CoV-2, a fost identificat ca fiind cauza de un focar de boli respiratorii acute la Wuhan, un oraș din provincia Hubei din China. În februarie 2020, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a desemnat boala COVID-19, care reprezintă boala coronavirus 2019. Prezentarea clinică a infecției 2019-nCoV variază de la o pneumonie asimptomatică până la una foarte severă, cu sindrom de detresă respiratorie acută, șoc septic și insuficiență poliorganică, care poate duce la deces [1-3]. La 30 ianuarie 2020, OMS a declarat focarul COVID-19 o urgență de sănătate publică de îngrijorare internațională, iar în martie 2020, a început să o caracterizeze drept o pandemie, pentru a sublinia gravitatea situației și a îndemnat toate țările să ia măsuri în diagnosticarea infecției și prevenirea răspândirii.

Orientările provizorii, publicate de OMS la 7 martie 2020, „*Responding to community spread of COVID-19: interim guidance*” [4], afirmă că prevenirea răspândirii COVID-19 se face prin dezvoltarea de mecanisme de coordonare nu doar în sănătate, ci și în domenii precum transport, comerț, finanțe, securitate și alte sectoare, care cuprind întreaga societate.

COVID-19 generează un număr mare de probleme și întrebări, prezentând provocări severe societății, nu doar legate de transmiterea bolii. Fiecare necesită o abordare complexă, multifactorială și intersectorială, pentru a găsi cea mai bună soluție, bazată pe dovezi. Un rol important, în perioada actuală, este de a conștientiza urmările pandemiei, inclusiv, pe termen lung și de a lua măsuri eficiente de prevenție și minimalizare a impactului. Educația pentru sănătate publică cu crearea de abilități, schimbarea de comportament, cultivarea unei culturi igienice în rândul populației necesită timp, iar eficiența ei, în măsură decisivă, este determinată și de complianța cetățenilor, dar nu este imposibil de realizat [4-6].

Fiecare țară implementează diferite măsuri comunitare de prevenție și minimalizare a răspândirii infecției, atât în rândul populației generale, cât și în cel al personalului medical.

Cele mai eficiente măsuri de prevenție, care au fost recomandate în comunitate, includ: spălarea frecventă a mâinilor cu apă și săpun, dezinfectarea lor cu soluții pe bază de alcool; evitarea atingerii ochilor, nasului și gurii cu mâinile murdare; practicarea corectă a igienei tusei și strănutului în cot sau

ments are based on the published information listed in references.

Results. In most cases, it were used sanitary-epidemiological prevention measures such as 14-days quarantine for contacts, also, it were indicated surface disinfection with lime chloride solution or 70% alcoholic solution and hand hygiene practices. Social distancing has proven to be a very effective method. In place where it was not possible to respect these measures, it was indicated to use personal protective equipment.

Key words: COVID-19, preventive measures, protecting equipment.

Introduction

At the end of 2019, a new coronavirus, later called SARS-CoV-2, was identified as the cause of an outbreak of acute respiratory disease in Wuhan, a city in Hubei Province, China. In February 2020, the World Health Organization (WHO) designated COVID-19 disease, which represents coronavirus disease 2019. The clinical presentation of 2019-nCoV infection varies from asymptomatic to very severe pneumonia with acute respiratory distress syndrome, septic shock and polyorganic insufficiency, which can lead to death [1-3]. On 30 January 2020, the WHO declared the outbreak of COVID-19 a public health emergency of international concern and in March 2020 began to characterize it as a pandemic to highlight the seriousness of the situation and urged all countries to take measures to diagnose the infection and to prevent the spread.

Provisional guidelines published by WHO on 7 March 2020, “*Responding to community spread of COVID-19: interim guidance*” [4], states that preventing the spread of COVID-19 can be done by developing coordination mechanisms not only in health, but also in areas such as transport, trade, finance, security and other sectors that encompass society as a whole.

COVID-19 generates a large number of problems and questions, presenting severe challenges to society, not only related to the transmission of the disease, and each requires a complex, multifactorial and cross-sectoral approach to find the best, evidence-based solution. An important role in the current period is to raise awareness of the consequences of the pandemic, including the long term, and to take effective measures to prevent and minimize the impact. Public health education with the development of skills, behavior changes and promoting a hygienic culture among the population take time, and its effectiveness to a decisive extent is also determined by the compliance of citizens [4-6].

Each country implements different community measures to prevent and minimize the spread of infection, both among the general population and medical staff.

The most effective prevention measures that have been recommended in the community include: frequent hand hygiene with soap and water and their disinfection with alcohol-based solutions; avoid touching eyes, nose and mouth with dirty hands; the correct practice of cough and sneezing hygiene in

folosirea șervețelilor de unică folosință; purtarea unei măști medicale, dacă aveți simptome și efectuarea igienei mâinilor după înlăturarea măștii; menținerea distanței sociale (minim de 1 m).

Deși există unele cunoștințe despre modul în care o criză pandemică poate avea impact asupra sănătății publice, societății și economiei, rezultatele cercetărilor privind focarele de boli infecțioase anterioare (focarul SARS în 2002/2003 și focarul MERS din 2015) [6-8] sugerează că măsurile de control a infecției, cu toate efectele lor socio-economice negative profunde, asigură capacitatea sistemului de sănătate pentru a face față numărului crescut de persoane grav bolnave, ce necesită spitalizare și salvarea vieților omenesti [4-6].

Una dintre recomandările de bază la nivel mondial și, anume, utilizarea măștii, nu este susținută de dovezi științifice suficiente. Eficacitatea și acceptabilitatea diferitelor tipuri de mască de față în prevenirea infecțiilor respiratorii în timpul epidemiilor este redusă și contestată [7-11].

Echipamentul de protecție personală (EPP) este un subiect, probabil, cel mai discutat și cel mai emoționant pentru personalul de asistență medicală din prima linie care lucrează cu pacienți potențial infectați cu coronavirus (COVID-19), dar și pentru populația de rând.

Material și metode

Pentru realizarea obiectivului trasat, a fost efectuată o căutare avansată a literaturii de specialitate, folosind motorul de căutare *Google Scholar*, precum și în bazele de date *PubMed*, *Research for Life* și *Medline*. Criteriile de selectare a articolelor au inclus cuvintele cheie: „*igiiena mâinilor*”, „*mască*”, „*respiratoare*”, „*echipamente individuale de protecție*”, „*infecții respiratori*”, „*măsuri preventive în școli*”, „*masuri preventive în transport*”, „*măsuri de prevenție la locul de muncă*”.

Căutarea avansată în bazele de date a inclus articole cu text integral, capitole de carte, lucrări prezentate la conferințe, scrise în limba engleză și publicate în acces deschis în perioada februarie-mai a anului 2020. După analiza minuțioasă a titlurilor, au fost incluse doar articole originale, ce conțineau informație relevantă referitor la măsurile de prevenție și la metodele de protecție personală. Adicional, a fost efectuată o analiză a bibliografiei acestor lucrări pentru a identifica surse adiționale, care corespund obiectivelor studiului dat. Dintr-un total inițial de 2548 de rezultate de căutare, 44 de articole unice și relevante au fost, ulterior, analizate conform a patru criterii de excludere, specifice obiectivelor prezentei sinteze de literatură.

Informația din aceste surse a fost selectată, clasificată, evaluată și sintetizată, evidențiind principalele măsuri sanitaro-epidemiologice aplicate în diferite țări și circumstanțe în cadrul pandemiei COVID-19. La necesitate, pentru precizarea unor noțiuni, au fost consultate surse adiționale de informație. Publicațiile duplicate, articolele care nu au corespuns cu scopul lucrării și care nu au fost publicate în text integral, au fost excluse din lista publicațiilor generate de motorul de căutare.

the elbow or the use of disposable wipes; wearing a medical mask if you have symptoms and performing hand hygiene after removing the mask; maintaining social distance (minimum 1 m).

Although there is some knowledge about how a pandemic crisis can impact public health, society and the economy, research results on previous outbreaks of infectious diseases (SARS outbreak in 2002/2003 and MERS outbreak in 2015) [6-8] suggest that infection control measures with all the profound negative socio-economic effects, ensure the capacity of the health system to cope with the increased number of seriously ill people, who need hospitalization and to save human lives [4-6].

One of the basic recommendations worldwide, namely the use of the mask, is not supported by sufficient scientific evidence. The effectiveness and acceptance of different types of face mask for the prevention of respiratory infections during epidemics is reduced and disputed [7-11].

Personal protective equipment (PPE) is probably the most discussed and touching topic for the first-line healthcare staff working with patients with coronavirus (COVID-19) and for the general population.

Material and methods

In order to achieve the goal, an advanced search of the literature was performed using the *Google Scholar* search engine, in the databases *PubMed*, *Research for Life* and *Medline*. The selection criteria for the articles included prevention methods as well as modern personal protective equipment for medical staff and general population, according to the keywords: “*hand hygiene*”, “*mask*”, “*respirators*”, “*personal protective equipment*”, “*respiratory infections*”, “*preventive measures for schools*”, “*preventive measures in transportation services*”, “*preventive measures at workplace*”.

Advanced search of databases included full-text articles, book chapters, papers presented at conferences written in English and published in open access between February and May 2020. After a thorough analysis of the titles, where selected only the originals works containing relevant information on preventive measures as well as methods of personal protection. Additionally, the bibliography of selected sources, also, was performed to find other additional sources that correspond to the study aim. The initial search gave us more than 2548 results, only 44 unique and relevant articles were subsequently analyzed according to four exclusion criteria specific to the objectives of this review.

The information from these sources was selected, classified, evaluated and synthesized highlighting the main sanitary-epidemiological measures applied in different countries and circumstances during the COVID-19 pandemic. Duplicated publications, publications that did not match the purpose of the work and were not accessible for viewing, were excluded from the list of publications generated by the search engine.

Rezultate

În cazul manifestărilor evenimentelor de urgență de sănătate publică de tip pandemic a unei infecții, este necesar, în primul rând, implementarea unor măsuri de restricții și reglementări de ordin sanitaro-epidemiologic cu scop de a localiza cât mai repede epidemia și de a limita răspândirea ei rapidă în societate. Una dintre aceste măsuri este *carantina*.

Multiple studii sugerează că, carantina este cea mai eficientă metodă de reducere a numărului atât de infectați, cât și de decedați [2, 7, 13]. Această măsură a fost mult mai eficientă în țările care au inițiat reguli stricte de carantină în faza inițială a răspândirii infecției [1, 14-16]. Într-un articol, publicat în Biblioteca Cochrane, care evaluează 29 de studii, rezultatele indică faptul că măsurile de carantină pot reduce numărul de persoane infectate la rate de la 81% la 44%, iar numărul de morți de la 61% la 31% [17, 18].

În pofida faptului că au trecut mai mult de 2 luni după depistarea primului caz în SUA, apelurile de a rămâne acasă au fost invocate doar în 33 de state, fiind nerespectate și de către multe administrații locale. Pe de altă parte, deși a fost criticat foarte mult, carantina și regulile severe aplicate de guvernul central al Chinei populației din Wuhan, a demonstrat că aceștia au putut controla eficient numărul de cazuri din statele din afara Hubei și că ratele de deces au fost reduse.

În pandemia de gripă din 1918, importanța măsurilor de carantină a fost demonstrată foarte clar [3, 19, 16]. Cel mai elocvent exemplu în acest sens vine din SUA – primul caz din orașul Philadelphia, Pennsylvania, a fost observat pe 17 septembrie, însă restricțiile sociale pentru a preveni răspândirea, cum ar fi reducerea mulțimilor în spațiile publice au fost instituite abia pe 3 octombrie, când au existat 40 de decese la fiecare 100.000 de oameni. Din păcate, măsurile instituite după acest punct au fost insuficiente și până la jumătatea lunii octombrie, acest număr a ajuns la 250 de morți la 100.000 de persoane. În schimb, primul caz din St. Louis, Missouri, a fost observat la 5 octombrie, au fost instituite restricții sociale pe 7 octombrie, iar numărul de cazuri și rata mortalității au fost menținute la un număr scăzut.

OMS recomandă ca persoanele care au contactat cu pacienți cu COVID-19, confirmate prin teste de laborator, să fie puși în carantină (autoizolare) timp de 14 zile de la ultima dată când au interacționat cu acel pacient [20].

Nu mai puțin importantă în reducerea ratei de infectare este *igienizarea și dezinfectarea suprafețelor*. Mobilierul care vine mai frecvent în contact cu bolnavii, cum ar fi noptierele și mânerul ușilor trebuie dezinfectate zilnic cu un dezinfectant pe bază de clorură de var sau soluție de hipoclorit de sodiu de 0,5%. Pentru suprafețele care nu pot fi curățate cu dezinfectantele anterioare, este indicată soluția de 70% de alcool etilic [14, 21]. Toaletele și băile trebuie curățate și dezinfectate cu o soluție de 0,5% hipoclorit de sodiu. Mănuși de unică folosință trebuie utilizate la curățarea sau manipularea suprafețelor, îmbrăcăminte sau lenjeriei infectate cu eliminări fiziologice.

Toate obiectele de unică folosință contaminate (utilizate) trebuie introduse într-un recipient căptușit înainte de a le elimina cu alte deșeuri menajere. Hainele, lenjeria de pat și pro-

Results

In the time of manifestations of pandemic public health emergencies of an infection, it is necessary first of all to implement restrictions and sanitary-epidemiological regulations in order to locate the epidemic as soon as possible and to limit its rapid spread in the society. One of these measures is *quarantine*.

Multiple studies available in the literature suggest that quarantine is the most effective method of reducing the number of both infected and dead [2, 7, 13]. This measure has been much more effective in countries that have initiated strict quarantine rules in the early stages of the spread of the infection [1, 14-16]. In an article published in the Cochrane Library which evaluates 29 studies, the results indicate that quarantine can reduce the number of infected people at rates from 81% to 44%, and the number of deaths from 61% to 31% [17, 18].

Despite the fact that more than 2 months have passed since the first case was detected in the USA, the calls to stay at home have been invoked only in 33 states, and also not respected by many local administrations. On the other hand, although it has been widely criticized, the quarantine and strict rules applied by China's central government to the people of Wuhan showed that they were able to control effectively the number of cases in states outside Hubei and that death rates have been reduced.

In the 1918 flu pandemic, the importance of quarantine measures was demonstrated very clearly [3, 19, 16]. The most eloquent example of this comes from the United States – the first case in the city of Philadelphia, Pennsylvania, was observed on September 17, but social restrictions to prevent the spread, such as reducing crowds in public spaces were established on October 3, when there were 40 deaths per 100,000 people. Unfortunately, the measures established after this point were insufficient and by mid-October, this number had reached 250 per 100,000 people. Instead, the first case in St. Louis, Missouri was observed on October 5 and social restrictions were imposed on October 7. So, the number of cases and mortality rates were kept low.

The WHO recommends that persons who have contacted patients with COVID-19 confirmed by laboratory tests should be quarantined (self-isolated) for 14 days from the last time they interacted with that patient [20].

Also very important measure for reducing the rate of infection is *cleaning and disinfecting the surfaces*. Furniture that comes into frequent contact with patients, such as bedside tables and door handles, should be disinfected daily with a disinfectant based on lime chloride or 0.5% sodium hypochlorite solution. For surfaces that cannot be cleaned with previous disinfectants, a 70% ethyl alcohol solution is indicated [14, 21]. Toilets and bathrooms must be cleaned and disinfected with a solution of 0.5% sodium hypochlorite. Disposable gloves should be used for cleaning or handling infected surfaces, clothing or underwear with physiological eliminations.

All the contaminated (used) disposable things should be placed in a closed container before disposing them with other household waste. Clothes, bed linen and bath and hand towels

soapele de baie și de mână trebuie curățate, folosind săpun de rufe obișnuit și apă, sau spălate în mașina de spălat la 60-90°C cu detergent obișnuit [2, 18, 22, 23]. Mănușile de unică folosință sunt obligatorii de utilizat în cazul curățării sau manipularii suprafețelor, îmbrăcămintei sau lenjeriei murdare.

Tot mai multe date științifice prezintă că unele dintre măsurile care au fost aplicate nu au nicio bază științifică și s-au dovedit a fi ineficiente. De exemplu, nu este eficientă dezinfectarea străzilor prin pulverizarea dezinfectanților pe drumuri, vehicule. Folosirea cantităților mari de dezinfectant sunt potențial dăunătoare pentru oameni și mediu și ar trebui evitate [24, 25].

Un element foarte important în lupta cu pandemiile este *modul de deplasare (călătorie) al persoanelor*. Deoarece suntem mereu în mișcare, acest fapt poate deveni o problemă socială foarte mare. A fost demonstrat un risc major de infectare în încăperi închise. În rezultat, cercetătorii au sugerat, de asemenea, la îmbunătățirea regulilor sanitare în transportul public și ajustarea aerului condiționat pentru a maximiza volumul de aer proaspăt furnizat. Interioarele trebuie curățate și dezinfectate o dată sau de două ori pe zi, mai ales, în stațiile terminus [2, 26, 27].

Organizația Mondială a Sănătății a venit cu mai multe recomandări privind aplicarea *restricțiilor de călătorie ale persoanelor și / sau limitarea utilizării transportului public*, în scopul prevenirii infectării cu COVID-19 [23]. Dar, dovezile arată că restricționarea circulației persoanelor în timpul urgențelor de sănătate publică este ineficientă în majoritatea situațiilor.

Măsurile de interdicere / restricționare a traficului internațional pot fi justificate doar la începutul unui focar, deoarece pot permite țărilor să câștige timp, pentru a implementa rapid măsuri de pregătire eficiente. Aceste restricții trebuie să se bazeze pe o evaluare atentă a riscului, să fie proporționale cu riscul pentru sănătatea publică, să aibă o durată scurtă și să fie reconsiderate în mod regulat, pe măsură ce situația evoluează.

Măsurarea temperaturii la ieșire sau la intrare în încăperi publice, în transport, nu este o modalitate eficientă de a opri răspândirea internațională, deoarece persoanele infectate pot fi în perioada de incubatie, nu pot exprima simptome aparent precoce în cursul bolii sau pot disimula febra prin utilizarea de antipiretice. Este mai eficient să oferim mesaje de recomandare de prevenire a călătoriilor și să colectăm declarații de sănătate la sosire, cu datele de contact ale călătorilor, pentru a permite o evaluare adecvată a riscurilor și o posibilă urmărire de contact a călătorilor care sosesc. OMS recomandă de a evita călătoriile în zonele afectate, în special, pentru călătorii în vârstă și persoanele cu boli cronice sau condiții de sănătate precare.

În cazul *repatrierii persoanelor din zonele afectate*, ar trebui să se ia în considerație următoarele, pentru a evita extinderea suplimentară a COVID-19: comunicarea riscurilor către călători și echipaj; asigurarea cu echipamente de protecție pentru călătorie; pregătirea echipajului pentru eventualitatea unui pasager bolnav în zbor; screening de intrare la sosire și urmărire atentă timp de 14 zile, după sosire [1, 2, 11, 28].

Pentru a reduce interacțiunile dintre persoanele dintr-o comunitate mai largă, în care indivizii pot fi infecțioși, dar nu

should be cleaned using regular laundry soap and water or machine washed at 60-90°C with regular detergent [2, 18, 22, 23]. Disposable gloves are mandatory for use when cleaning or handling dirty surfaces, clothing or underwear.

Scientific data show that some of the measures that have been introduced have no scientific basis and have been proven to be ineffective. For example, it is not known to be effective in preventing the spread of the disease by spraying disinfectants on roads, vehicles. The use of large amounts of disinfectant is potentially harmful to humans and the environment and should be avoided [24, 25].

A very important element in combating the pandemics is *the way people travel*. Because we are always on the move, this can become a very big social problem. A major risk of infection has been demonstrated indoors, as a result of which researchers have also suggested improving sanitation rules in public transport and adjusting air conditioning to maximize the volume of fresh air supplied. Indoors should be cleaned and disinfected once or twice a day, especially after passengers reach the terminus station [2, 26, 27].

The World Health Organization has come up with several recommendations on the application of *restrictions regarding travel of persons* and / or the limitation of using the public transport, in order to prevent infection with COVID-19 [23]. But, evidence shows that restricting the movement of people during public health emergencies is ineffective in most situations.

Measures of prohibition / restriction of the international traffic can only be justified at the beginning of an outbreak, as they can save countries time to quickly implement effective preparedness measures. These restrictions must be based on a careful risk assessment, be proportionate to the risk for public health, be of short duration and be regularly reconsidered as the situation evolves.

Measuring the temperature at the exit or entrance of public spaces, in transport, is not an effective way to stop the international spread, because infected people may be in the incubation period, may not express seemingly early symptoms during the disease or may conceal fever by using of antipyretics. It is more effective to provide prevention messages and to collect health declarations on arrival (with passengers' contact details) in order to allow a proper risk assessment and a possible contact tracking of arriving passengers. The WHO recommends avoiding travel to affected areas, especially for the elderly and people with chronic illnesses or poor health.

In the case of *repatriation of persons from the affected areas*, the following measures should be considered in order to avoid further extension of COVID-19: communicate the risks to the passengers and to the crew; providing travel protection equipment; preparing the crew for the possibility of a sick passenger in flight; entry screening on arrival and monitoring for 14 days after arrival [1, 2, 11, 28].

In order to reduce interactions between people in a larger community, in which individuals may be infectious, but have not yet been identified, so are not yet isolated, a welcome solution is social distancing [1, 12, 19, 29]. Because in the droplet mechanism of respiratory disease transmission a certain

au fost încă identificați, deci nu sunt încă izolați, o soluție bi-nevenită este distanțarea socială [1, 12, 19, 29]. Deoarece în mecanismul prin picătură de transmitere al bolilor respiratorii este necesară o anumită distanță între oameni, distanțarea socială a persoanelor va reduce răspândirea infecției. Distanțarea socială este deosebit de utilă în zonele cu un risc sporit, în cazul în care legăturile dintre cazuri nu sunt clare și în care restricțiile impuse numai contactelor sunt considerate insuficiente pentru a preveni transmiterea ulterioară [19, 21, 30]. Ca exemple de distanțare socială sunt închiderea școlilor sau clădirilor de birouri, suspendarea piețelor publice și anularea adunărilor. Pe piețele publice, unde este dificil să se mențină distanța socială, limitarea persoanei înscrise și încurajarea cumpărăturilor online pot reduce cantitatea de contact.

În baza experienței Chinei, împotriva COVID-19 sunt disponibile atât măsurile farmaceutice, cât și măsurile non-farmaceutice. Deși, pentru măsurile farmaceutice, care include strategia cea mai eficientă, este nevoie de mult timp în scopul elaborării unui vaccin și medicamentelor antivirale. În această situație, sunt necesare măsuri non-farmaceutice, cum ar fi purtarea măștilor și spălarea mâinilor, importante pentru a reduce riscul, prin stabilirea unei bariere pentru limitarea aerosolului răspândit și protejarea populației sensibile [9, 27, 31].

Fiecare țară implementează diferite măsuri de prevenție și protecție. Asigurarea sănătății și securității persoanelor cu risc sporit de infectare, este o prioritate fundamentală în planificarea și răspunsul la COVID-19 pentru multe țări. De exemplu, Centrul de Prevenire și Control al Bolilor din Beijing [6] a implementat o strategie locală de prevenire și răspândire a infecției. Aceasta constă din 4 direcții: responsabilități la nivel de teritoriu, responsabilități la nivel de departamente specializate, responsabilități în rândul angajaților, responsabilități individuale. Pentru protecția personală au fost propuse următoarele 9 măsuri: purtarea măștii, spălarea pe mâini, aerisirea încăperilor, păstrarea distanței de 1 m, evitarea întâlnirilor aglomerate, efectuarea unei dezinfecții adecvate, alimentarea sănătoasă, păstrarea condițiilor de trai adecvate, păstrarea sănătății mentale.

Echipamentele de protecție individuală, în special, măștile, au fost printre cele mai tari subiecte din timpul acestei pandemii. Indiferent de ce mască este folosită, respectarea regulilor de igienă a mâinilor, frecvent, cu un dezinfectant pe bază de alcool sau cu săpun și apă, dacă mâinile sunt murdare, este cea mai eficientă măsură preventivă pentru COVID-19.

Utilizarea măștilor ca echipament de protecție personală este esențială pentru reducerea nivelului de pericol la care sunt expuși lucrătorii din domeniul sănătății în timpul focarului de agenți patogeni extrem de difuzibili, cum ar fi noul coronavirus SARS-CoV-2. Ippolito și coautorii, menționează că dovezile clinice privind utilizarea respiratoarelor sunt slabe, iar interesul pentru acest subiect nu a fost constant în timp [32].

Long Y. și coautorii, comparând măști chirurgicale standard și măști respiratorii, au arătat un beneficiu al utilizării măștilor față de neutilizarea acestora, dar niciun beneficiu suplimentar al măștilor respiratorii față de cele standard [33].

Pentru persoanele fără simptome respiratorii, OMS nu recomandă purtarea unei măști medicale, deoarece în comuni-

distance between people is required, the social distancing of people will reduce the spread of infection. Social distancing is particularly useful in high-risk areas where the links between cases are unclear and where restrictions on contacts only are considered insufficient to prevent further transmission [19, 21, 30]. Examples of social distancing include the closure of schools or office buildings, the closure of public markets and the canceling the meetings. In public markets where it is difficult to maintain social distance, limiting the number of registered persons and encouraging online shopping can reduce the amount of contact.

Based on China's experience, both pharmaceutical and non-pharmaceutical measures are available against COVID-19. For pharmaceutical measures, which includes the most effective strategy, it takes a long time to develop a vaccine and antiviral drugs. In this situation, non-pharmaceutical measures are needed, such as wearing masks and hand washing, which are important to reduce the risk by establishing a barrier to limit the spread of aerosol and protect the sensitive population [9, 27, 31].

Each country implements different prevention and protection measures. Ensuring the health and safety of people at high risk of infection is a key priority in planning and responding to COVID-19 for many countries.

For example, the Beijing Center for Disease Prevention and Control [6] has implemented a local strategy to prevent and spread the infection. It consists of 4 directions: responsibilities at the territorial level, responsibilities at the level of specialized departments, responsibilities among employees, individual responsibilities. For personal protection, the following 9 measures were proposed: wearing a mask, washing hands, ventilating rooms, keeping a distance of 1 m, avoiding crowded meetings, performing adequate disinfection, healthy eating, maintaining adequate living conditions, maintaining mental health.

Personal protective equipment, especially masks, were among the hottest topics during this pandemic. Regardless of the mask used, frequent hand hygiene with an alcohol-based disinfectant or soap and water if the hands are dirty is the most effective preventive measure for COVID-19.

The use of masks as personal protective equipment is essential to reduce the level of danger to which health workers are exposed during the outbreak of highly diffusible pathogens, such as the recent new SARS-CoV-2 coronavirus. Ippolito and co-authors note that the clinical evidence for respiratory use is weak and interest in this topic has not been constant over time [32].

Long Y. *et al.*, comparing standard surgical masks and respirators showed a benefit of using masks over not using them, but no benefit of respirators compared to standard ones [33].

For people without respiratory symptoms, the WHO does not recommend wearing a medical mask, as other general measures to prevent infection should be prioritized in the community. The sole use of a mask does not prevent the disease; Improper use of the mask actually increases the risk of COVID-19 infection. In *"Responding to community spread of COVID-19: interim guidance"*, the priority use of medical masks

tate ar trebui prioritizate alte măsuri generale de prevenire a infecției. Utilizarea unică a unei măști nu împiedică boala; utilizarea necorespunzătoare a măștii crește, de fapt, riscul de infecție cu COVID-19. În „*Responding to community spread of COVID-19: interim guidance*”, a fost evidențiată utilizarea prioritară a măștilor medicale de către personalul medical [4, 11, 34]. Totodată, Alpay Azap și F. Şebnem Erdinc, susțin ideea că tipul de mască utilizat la îngrijirea pacienților cu COVID-19 va varia în funcție de setare, tip de personal / persoană și activitate [27].

Pentru protejarea împotriva picăturilor se folosește o mască chirurgicală care posedă o rezistență sporită la fluide (tip IIR). Dacă este purtată de către pacient, aceasta va reduce la minimum dispersarea picăturilor respiratorii mari, ceea ce va proteja personalul împotriva transmiterii picăturilor și a contactului [11, 27, 35]. Dacă este purtată de personal, aceasta va proteja împotriva transmiterii picăturilor atunci când se află la 1-2 m de pacient. Se estimează reducerea riscului cu cel puțin 80% [11, 13, 15, 36].

Elementele de filtrare a pieselor FFP2, FFP3 și N95 sunt folosite cu referire la măștile de filtrare de înaltă performanță. Filtrarea se realizează printr-o combinație de o pânză de microfibre de polipropilenă care posedă câmp electrostatic. Există trei clase de protecție, care respectă standardul european EN 149 + A1: 2009 [2, 12, 18, 29, 36], fiecare cu un factor de protecție atribuit, care indică gradul în care masca va reduce concentrația de aerosoli periculoși. Pentru FFP1, FFP2 și FFP3, acestea sunt de 4, 10 și 20 de ori, respectiv [2, 27, 37]. În detaliul standardului, se precizează că penetrarea interioară totală a particulelor nu trebuie să depășească 92% din testele de exercițiu: 25% pentru FFP1; 11% pentru FFP2; și 5% pentru FFP3. De asemenea, se precizează că penetrarea internă medie la 8 din 10 purtători nu trebuie să depășească: 22% pentru FFP1, 8% pentru FFP2 și 2% pentru măștile FFP3. În cele din urmă, penetrarea aerosolilor de testare, atât uleiuri saline, cât și uleiuri de parafină, nu trebuie să depășească: 20% pentru FFP1, 6% pentru FFP2 și 1% pentru măștile FFP3. Aceste teste trebuie să fie efectuate pe măști înainte de livrare și în timpul utilizării. Poate că măsura din urmă oferă cea mai bună exprimare a procesului de filtrare, ceea ce înseamnă că eficiența totală a filtrelor pentru măștile FFP1, FFP2 și FFP3 este de 80%, 94% și 99% [6, 7, 37].

Un alt grup de autori au examinat ipoteza dacă purtarea măștii de față sau unei alte bariere (ochelari de protecție, scut, voal) împiedică transmiterea bolilor respiratorii, cum ar fi coronavirus, rinovirus, tuberculoză sau gripă [10, 12, 36]. Autorii au concluzionat că, în general, purtarea măștii de către populația generală, precum și de către persoanele infectate pare să producă mici reduceri de infectare, dar statistic nesemnificative; astfel, dovezile nu sunt suficient de puternice pentru a susține utilizarea pe scară largă a măștilor de față ca măsură de protecție împotriva COVID-19.

Totodată, Centrele de control și prevenire a bolilor la începutul pandemiei au sfătuit publicul larg să poarte măști în timpul pandemiei de COVID-19, dar aceste sfaturi au fost actualizate la 4 aprilie 2020 [7, 11, 18, 27].

Noile recomandări prevăd: acces sigur la informații veridi-

by medical staff was highlighted [4, 11, 34]. At the same time, Alpay Azap, and F. Şebnem Erdinc, support the idea that the type of mask used to care for patients with COVID-19 will vary depending on the setting, type of staff / person and activity [27].

To protect against drops, a surgical mask that has an increased resistance to fluids (type-IIR) should be used. If is worn by patient, it will minimize the dispersion of large respiratory droplets, which will protect staff against droplet transmission and contact [35, 27, 11]. If it is worn by staff, it will protect against the transmission of drops when 1-2 m from the patient. The risk reduction is estimated to be at least 80% [15, 13, 36, 11].

The filter elements of the FFP2, FFP3 and N95 parts are used with reference to the high performance filter masks. Filtration is performed by a combination of a polypropylene microfiber cloth possessing an electrostatic field. There are three classes of protection, which comply with the European standard EN 149 + A1: 2009 [2, 12, 18, 29, 36], each with an assigned protection factor, which indicates the degree to which the mask will reduce the concentration of hazardous aerosols. For FFP1, FFP2 and FFP3 these are 4, 10 and 20 times, respectively [2, 27, 37]. In the detail of the standard, it is specified that the total internal particle penetration must not exceed 92% of the exercise tests: 25% for FFP1, 11% for FFP2, and 5% for FFP3. It is also stated that the average internal penetration in 8 out of 10 carriers should not exceed: 22% for FFP1, 8% for FFP2 and 2% for FFP3 masks. Finally, the penetration of the test aerosols, both saline oils and paraffin oils, must not exceed: 20% for FFP1, 6% for FFP2 and 1% for FFP3 masks. These tests must be performed on the masks, before delivery and during use. Perhaps the latter provides the best expression of the filtering process, which means that the total efficiency of the filters for FFP1, FFP2 and FFP3 masks is 80%, 94% and 99%, respectively [6, 7, 37].

Another group of authors examined the hypothesis whether wearing a face mask or other barrier (goggles, shield, veil) prevents the transmission of respiratory diseases such as coronavirus, rhinovirus, tuberculosis or influenza [10, 12, 36]. Authors concluded that, in general, wearing the mask by the general population as well as infected people appeared to produce small reductions in infection, but statistically insignificant, so the evidence is not strong enough to support the widespread use of face masks as a measure of protection against COVID-19.

At the same time, the Centers for Disease Control and Prevention at the beginning of the pandemic advised the general population to wear masks during the COVID-19 pandemic, but these tips were updated on April 4, 2020 [7, 11, 18, 27].

The new recommendations provide: secure access to truthful information on the routes of transmission of COVID-19 infection, hand washing with soap and water for at least 20 seconds, keeping social distance, covering the mouth and nose in coughs and sneezing with a coat / fabric / cloth when in front of someone (no mask is indicated). The aforementioned studies do not report on the use of a fabric as a protective measure, as mentioned by the CDC [16, 18].

ce privind căile de transmitere a infecției de COVID-19, spălarea pe mâini cu apă și săpun timp de cel puțin 20 de secunde, păstrarea distanței sociale, acoperirea gurii și a nasului în tuse și strănuturi cu o haină / țesătură / pânză atunci când sunteți în fața cuiva (nu este indicată o mască). Studiile anterior menționate nu relatează despre utilizarea, ca măsură de protecție, a unei țesături, precum este menționat de CDC [16, 18].

Având în vedere aceste constatări și seriozitatea acestui focar, ni se impune un argument moral, potrivit căruia societatea necesită schimbarea comportamentului. Purtarea unei măști este, deja, o normă în unele țări din Asia, parțial ca protecție împotriva aerului poluat. Totodată, aceasta ar fi și un răspuns la focarele SARS-Cov-2. În Japonia, Hong Kong, Coreea de Sud și China, de exemplu, purtarea unei măști este, în prezent, o normă [7, 13, 16, 18].

Membrii rețelei *Stewardship* menționează într-un raport [34] că respectarea liniilor directe de sănătate publică (de exemplu, să stai acasă când ești bolnav și să practici distanțarea socială și fizică) și igiena strictă a mâinilor rămân cea mai bună apărare împotriva răspândirii virusului. Echipamentele Personale de Protecție, medicale și non-medice, au niveluri variate de aplicare și potrivire. EPP medical a fost prioritarizat pentru acei lucrători din domeniul sănătății și lucrătorii angajați în alte domenii, care comportă un risc profesional sporit. Ghidul se referă, în mare parte, la lucrătorii medicali, delimitând 3 zone cu instrucțiuni specifice: zona verde (pacienți nesuspecți), zona portocalie (pacienți suspecți) și zona roșie (pacienți infecați). De asemenea, în ghid găsim prioritate nivelurile și grupurile de risc:

- *nivelul 1*: categoria 1A (spitale și servicii de intervenție de urgență); categoria 1B (asistența socială, protecția copilului și angajații în protecția persoanelor cu dizabilități de viață comunitară); categoria 1C (angajații laboratoarelor, precum și cei implicați în testarea și evaluarea personalului și vizitatorilor).
- *nivelul 2*: reflectă starea actuală a răspândirii limitate în comunități și recunoaște reducerea semnificativă a riscului de răspândire, odată cu screeningul personalului. Restricții pentru a determina personalul să rămână acasă atunci când este bolnav și activități de prescriere în cazul în care este nevoie de vizite la domiciliu.

Pandemia de COVID-19, precum și oricare alt eveniment de urgență de sănătate publică este foarte relevantă pentru sănătatea ocupațională. Relevanța derivă din subiectele abordate de activitățile de cercetare-inovare și cele practice din domeniul respectiv, și anume: *prevenirea și / sau minimizarea riscurilor pentru sănătate la locul de muncă*, ridicarea bunăstării fizice și psihice ale angajatului, precum și promovarea sănătății.

Deși dovezile empirice privind impactul pandemiei de COVID-19 asupra sănătății ocupaționale sunt încă limitate [16, 30, 38, 39], este clar că locurile de muncă congregante și localitățile rezidențiale reprezintă un mediu cu risc crescut de transmitere a bolilor infecțioase, inclusiv, focare de boli respiratorii. Cercetările privind focarele de boli infecțioase anterioare (de exemplu, focarul SARS în 2002/2003 și focarul MERS din 2015) [6, 12, 40], precum și din publicațiile din perioada pandemiei COVID-19, sugerează că, adițional factorilor de

Given these findings and the seriousness of this outbreak, we are imposed to a moral argument according to which society needs to change its behavior. Wearing a mask is already a norm in some Asian countries, partly as a measure of protection against polluted air, and this would be also in response to the outbreaks of SARS Cov-2. In Japan, Hong Kong, South Korea and China, for example, wearing a mask is currently a norm [7, 13, 16, 18].

Members of the Stewardship Framework state in a report [34] that following the public health guidelines (for example, staying home when you are ill and practicing social and physical distance) and strict hand hygiene remains the best defense against the spread of the virus. Medical and non-medical Personal Protective Equipment have different levels of application and appropriateness with medical PPE prioritized for those health care workers and workers engaged in other higher risk occupational settings / tasks. The guide covers mostly health workers, defining 3 zones with specific instructions: green zones (non-suspect patients), orange zones (suspect patients) and red zones (confirmed positive patients). Also, the guide provides the prioritized levels and the risk groups:

- *level 1*: category 1A (hospitals and emergency response services), category 1B (department of families – child protection and community living disability protection workers), category 1C (staff and visitor screening, testing and assessment sites).
- *level 2*: reflects the current state of limited community spread and acknowledges the marked reduction in the risk of spread with staff screening, restrictions in place to ensure staff stays home when sick, and prescreening activities in the event there is a need for in-home visits.

The COVID-19 pandemic, as well as any other public health emergency events, is highly relevant for occupational health. The relevance derives from the topics addressed by the research-innovation and practical activities in the field, as: *prevention and / or minimization of health risks at workplace*, raising the physical and mental well-being of the employee, as well as health promotion.

Although empirical evidence on the impact of the COVID-19 pandemic on occupational health is still limited [16, 30, 38, 39] it is clear that congregated workplaces and residential communities represents a high-risk environment for transmitting infectious diseases, including respiratory diseases outbreaks. Previous research on infectious diseases outbreaks (such as, SARS outbreak in 2002/2003 and MERS outbreak in 2015) [6, 12, 40], as well as publications in the literature during the pandemic COVID-19 additionally suggest the typical occupational risk factors for various branches of the economy, in case of pandemic events employees face the following challenges: heavy workloads, dangerous work environments, unclear training instructions and ambiguous infection control policies, fear of being positively infected associated with feelings of danger [2, 34, 38].

For a better solving the problem of limiting the spread of infection during pandemic events in the employment area a complex approach is important, in accordance with the degree of risk at the workplace. In this sense, the development of

risc profesionali tipici pentru diverse ramuri ale economiei, în cazul unor evenimente pandemice, lucrătorii se confruntă cu următoarele provocări: sarcini mari de lucru, medii de muncă periculoase, instrucțiuni de lucru neclare și politici ambigue de control al infecțiilor, teama de a fi infectat, sentimentele de primejdie [2, 34, 38].

Pentru buna soluționare a problemelor de limitare a răspândirii infecției în timpul evenimentelor pandemice în segmentul populației ocupate este importantă abordarea complexă, în funcție de gradul de risc la locul de muncă. În acest sens, dezvoltarea măsurilor de prevenție trebuie diferențiate pentru următoarele grupuri profesionale: lucrătorii din domeniul sănătății; persoanele care lucrează la alte locuri de muncă extrem de necesare pentru realizarea măsurilor de restricție pe timp de pandemie; persoanele care încep să lucreze acasă; persoanele disponibilizate și / sau care se confruntă cu reducerea duratei zilei de muncă și care sunt puternic amenințate de șomaj și de creșterea insecurității în muncă [45].

Pentru personalul medical, mai mult decât atât, munca zilnică devine deosebit de încordată în condițiile când alocarea resurselor de tratament devine restrânsă, deoarece nu există suficiente resurse pentru numărul de pacienți care ar avea nevoie de ele [2, 25, 38]. Tot aici, din motive similare, poate fi menționată și asigurarea defectuoasă cu echipament de protecție individual.

Printre impactul negativ al muncii în sectorul de asistență medicală, pe lângă infectarea cu coronavirus, este de menționat și dezvoltarea dermatozelor profesionale, provocate de spălatul frecvent pe mâini și de agenții de dezinfectare, utilizați pentru igienizarea mâinilor. Expunerea profesională a lucrătorilor din sectorul asistenței medicale este o adevărată preocupare care trebuie abordată cuprinzător și decisiv. Principiul infecției profesionale zero rămâne un obiectiv realizabil, pe care toate sistemele de îngrijire a sănătății ar trebui să-l atingă în timpul unei potențiale pandemii [46].

Nu toată populația angajată în muncă are posibilitatea să lucreze de acasă. Acești lucrători au un risc sporit de expunere la boli infecțioase în timpul unui eveniment pandemic și sunt mai predispuși la evenimente adverse de sănătate în timpul tuturor tipurilor de urgențe de sănătate publică, în timpul efectuării navetei la și de la locul de muncă. În același timp, angajații raportați la această grupă reprezintă o sursă de răspândire a infecției COVID-19 în cazul formelor ușoare de boală, care decurg asimptomatic [47].

Și continuarea muncii de acasă exercită un factor de risc occupational, în pofida faptului că această grupă de angajați se află în condiții mai favorabile în sensul riscului redus de a fi infectat [45]. În cazul acelei categorii de angajați, riscurile sunt determinate, în primul rând, de condițiile habituale. În cazul unor locuințe aglomerate, munca de acasă nu mai este o oportunitate fericită. Lipsa calculatorului, dispozitivelor pentru multiplicare, comunicare, a documentelor etc., constituie unele dintre impedimente pentru buna desfășurare a activității profesionale și obținerea performanței. În cazurile în care nu există dificultăți de acces la tehnologiile informaționale aferente muncii, sunt și alți factori de risc profesional, care sunt generați de repartizarea incorectă a sarcinilor de muncă

prevention measures must be differentiated for the following professional groups: health workers; people working in other jobs that are extremely necessary to carry out pandemic restrictions; people who start working at home; fired persons and / or facing reduced working hours and who are severely threatened due to unemployment and increasing job insecurity [45].

For medical staff, moreover, daily work becomes particularly tense when the allocation of treatment resources becomes limited, because there are not enough resources for the number of patients that need them [2, 25, 38]. Also, for similar reasons, can be also mentioned the inadequate provision of personal protective equipment.

Among the negative impact on work in the healthcare sector, in addition to coronavirus infection, it is worth mentioning the development of occupational dermatosis, caused by frequent hand washing and alcohol-based hand rub for hand hygiene. The occupational exposure of healthcare workers is a real concern that needs to be addressed comprehensively and decisively. The principle of occupational zero infection remains an achievable goal that all health care systems must strive to achieve during a potential pandemic [46].

Not all employees have the opportunity to work from home. These workers have a higher risk of exposure to infectious diseases during a pandemic event and more liable to adverse health events during all types of public health emergencies, while traveling to and from the workplace. At the same time, employees related to this group are a source of the spread of COVID-19 infection in mild forms of disease, which occur asymptotically [47].

And further work from home, represents an occupational risk factor, despite the fact that this group of employees is in a more favorable condition regarding the risk of being infected compared to employees who do not have that possibility [45]. In the case of this category of employees, the risks are determined primarily by the usual conditions. In the case of crowded homes, working from home is no longer a happy opportunity. Lack of computer, printed devices, communication, some documents etc., are some of the impediments for the good development of the professional activity and for the performance achievement. In cases where there are no difficulties in accessing work-related information technology devices, there are other occupational risk factors that are generated by the incorrect distribution of work tasks during the day, physical and psycho-emotional overload generated by household activities, family, children's education, homework etc. In addition, the lack of or limitation of socialization is also an important factor that has a negative impact on health [45].

In this context, the most eloquent example is the education system in the pandemic period. Teaching is one of the contexts in which digitization has had a significant impact. It has led to the emergence of a new way of teaching online, which is expanding rapidly [41, 42]. On the other hand, in this new scenario, the use of virtual media was normalized without assessing the vulnerability of teachers, the negative effects of technological innovations, such as higher levels of stress and musculoskeletal disorders, psychological disorders (burnout,

pe parcursul zilei, suprasolicitarea fizică și psihoemoțională, generate de activitățile casnice, familie, educația copiilor, îndeplinirea temelor pentru acasă etc. În plus, lipsa sau limitarea socializării, de asemenea, este un factor important care are un impact negativ asupra stării de sănătate [45].

În acest context, cel mai elocvent exemplu este sistemul de învățământ în perioada pandemică. Școala este unul dintre contextele în care digitalizarea a avut un impact semnificativ, care a condus la apariția unei noi modalități de predare online, care se extinde rapid [41, 42]. Pe de altă parte, în acest nou scenariu de utilizare a mediilor virtuale a fost normalizat fără a fi evaluată vulnerabilitatea cadrelor didactice, efectele negative derivate din inovațiile tehnologice, precum nivelurile mai mari de stres și tulburări musculo-scheletice, tulburări psihologice (burnout, anxietate și depresie), cu creșterea, în consecință, a absentismului de muncă [21, 42].

Izolarea derivată dintr-o lipsă a contactului față în față este unul dintre factorii de risc psihosocial, care este frecvent raportat [16, 43]. Acest fapt conduce la o comunicare formală și informală mai dificilă în cadrul organizației și pare să limiteze posibilitățile de promovare și sprijin organizațional [24], ceea ce poate duce la dezamăgire, suferință și înstrăinare [21, 42]. Totodată, volumul mare de muncă și discrepanța dintre muncă și viața familială sunt alte aspecte percepute negativ de lucrători [28, 41].

Volumul de muncă excesiv este legat de diferitele roluri pe care cadrele didactice trebuie să le îndeplinească dincolo de îndatoririle lor didactice, cum ar fi sarcinile administrative, cercetarea sau organizarea de lecții teoretice și laboratoare practice [21, 41]. De asemenea, este asociată cu munca epuizantă, ceea ce este o caracteristică intrinsecă a predării online. În măsura în care marginile dintre viața profesională și cea de familie sunt neglijate, devine mai greu ca munca să fie lăsată în urmă. Pe de altă parte, predarea online este legată de o suprasolicitare din cauza sarcinilor care se suprapun în ambele sfere, ceea ce devine un adevărat obstacol la care trebuie să se facă față [31, 38, 42].

Comunitatea academică a fost grav afectată de această pandemie. Din cauza măsurilor de izolare și a închiderii școlilor, cadrele didactice se află sub presiune mentală insurmontabilă, care crește prevalența și rata de stres, anxietate și depresie [1, 21]. În cazurile respective, se cere modificarea codului muncii la capitolul ore lucrate și remunerarea muncii ca măsură de prevenție. Majoritatea profesorilor din diferite colegii și universități sunt, de asemenea, îngrijorați de locul de muncă și de salariu. Profesorii angajați în instituțiile preuniversitare mai mici deseori activează supraplan, nu primesc un salariu corespunzător și gestionează un plus de nevoi zilnice ale familiei lor [31, 42].

În măsura în care lipsește un program bine stabilit, acesta este văzut ca un aspect legat de dinamica predării și predării online, în general, în care volumul de lucru crește brusc în anumite situații, cum ar fi examenele, în lipsa timpului alocat pentru a-i face față. Această supraîncărcare mentală afectează motivația profesorilor de sex feminin și duce la un dezechilibru între viața profesională și cea personală [41].

anxiety and depression), with the consequent increase in absenteeism from work [21, 42].

Isolation results from a lack of face-to-face contact and is one of the psychosocial risk factors, being frequently reported [16, 43]. This not only makes a formal and informal communication within the organization more difficult, but seems to limit the possibilities of promotion and organizational support [24], which can lead to disappointment, suffering and alienation [21, 42]. In addition, the huge volume of work and the discrepancy between work and family life are other aspects perceived negatively by employee's [28, 41].

Excessive workload is related to the different roles that teachers have to play beyond their teaching duties, such as administrative tasks, research or the organization of theoretical lessons and practical laboratories [21, 41]. It is also associated with exhausting work, which is an intrinsic feature of online teaching. To the extent that the boundaries between professional work and family life are neglected, on one hand, it is more difficult for work to be left behind on the other hand, it is linked to overwork due to overlapping tasks in both spheres, which becomes a real obstacle to face [31, 38, 42].

The academic community has been severely affected by this pandemic. Due to scrupulous isolation measures and school closures, teachers are under insurmountable mental pressure, which increases the prevalence and rate of stress, anxiety and depression [1, 21]. In these cases, it is required to change the labor code in terms of hours worked and work remuneration as a preventive measure. Most teachers from different colleges and universities are also worried about work and salary. Teachers employed in smaller pre-university institutes do not receive the appropriate salary and manage an extra daily need of their family, often working overtime [31, 42].

To the extent of absence a well-established program, this is seen as an issue related to the dynamics of teaching and online teaching in general, where the workload suddenly increases in certain situations, such as exams, when the workload is doubled, in the absence of the time allotted to deal with it. This mental overload affects the motivation of female teachers and leads to an imbalance between professional and personal life [41].

In developing measures to prevent and reduce adverse effects on occupational health in general, it is important to be aware that work in public health emergencies, including pandemic outbreaks of various infectious diseases, can not only have immediate negative impacts, but also lasting effects [43].

Preventive measures are the current basic strategy to limit the spread of cases. Early screening, diagnosis, isolation and treatment are needed to prevent the further spread of COVID-19 infection.

Conclusions

In this short period, a large number of articles have been registered on COVID-19 infection prevention and control strategies. These recommendations have been implemented in most countries to limit the spread of infection. In most cases, sanitary-epidemiological prevention measures were used,

La dezvoltarea măsurilor de prevenție și reducere a consecințelor adverse în sănătatea ocupațională, în general, este important de a conștientiza că munca în condiții de urgență de sănătate publică, inclusiv, în condiții de răspândire pandemică de diverse maladii infecțioase, nu poate avea doar impacturi negative imediate, dar și tardive [43].

Măsurile preventive sunt strategia actuală de bază de limitare a răspândirii cazurilor. Screeningul precoce, diagnosticul, izolarea și tratamentul sunt necesare pentru a preveni răspândirea în continuare a infecției COVID-19.

Concluzii

În această perioadă scurtă s-au scris un număr mare de articole despre strategiile de prevenție și control a infecției COVID-19. Aceste recomandări au fost implementate în majoritatea țărilor pentru a limita răspândirea infecției. În majoritatea cazurilor, au fost folosite măsuri de prevenție sanitaro-epidemiologică cum ar fi carantina de 14 zile a contactilor; de asemenea, s-a recomandat dezinfectarea suprafețelor cu soluție de clorură de var sau soluție alcoolică de 70% și practicile de igienă a mâinilor. Distanța socială este considerată a fi o metodă foarte eficientă. Acolo unde nu este posibil de respectat măsurile date, se recomandă folosirea echipamentelor individuale de protecție.

Contribuția autorilor

Autorii au contribuit în mod egal la elaborarea și scrierea manuscrisului. Toți autorii au citit și au acceptat versiunea finală a articolului.

Declarația conflictului de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese financiare sau non financiare.

Referințe / references

- Güner R. et al. COVID-19: prevention and control measures in community. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 2020 April; 50: 571-577.
- British Standard Institute. Respiratory Protective Devices. Filtering half masks to protect against particles. Requirements, testing, marking. British Standard Institute, 2009.
- Hatchett R., Mecher C., Lipsitch M. Public health interventions and epidemic intensity during the 1918 influenza pandemic. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007; 104: 7582-7587.
- World Health Organization. Responding to community spread of COVID-19: interim guidance, 7 March 2020. World Health Organization, 2020.
- Anderson R., Heesterbeek H., Klinkenberg D., Hollingsworth T. How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic? *Lancet*, 2020; 1-4.
- Center for Prevention and Control of Diseases. Prevention and Control Measures of COVID-19 in Beijing, China; Aprilie, 2020.
- Greenhalgh T., Schmid M., Czypionka T., Bassler D., Gruer L. Face masks for the public during the COVID-19 crisis. *BMJ*, 2020: 369.
- Howard J., Huang A. Face masks against COVID-19: an evidence review. Preprints, 2020.
- Eikenberry S. To mask or not to mask: modeling the potential for face mask use by the general public to curtail the COVID-19 pandemic. *Infectious Disease Modelling*, 2020; 5: 293-308.
- Cowling B., Zhou Y. Face masks to prevent transmission of influenza virus: a systematic review. *Epidemiol. Infect.*, 2010; 138: 449-456.
- MacIntyre C., Chughtai A. Facemasks for the prevention of infection in healthcare and community settings. *British Medical Association*, 2015; 9 (350): 694.
- Pan A., Liu L., Wang C., Guo H., Hao X. Association of public health interventions with the epidemiology of the COVID-19 outbreak in Wuhan, China. *JAMA*, 2020 Aprilie, 10.
- Iwasaki A., Grubaugh N. Why does Japan have so few cases of COVID-19? *EMBO Molecular Medicine*, April 2020.
- Centers for Disease Control and Prevention. *Best Practices for Environmental Cleaning in Healthcare Facilities in Resource-Limited Settings*, 2019.
- Doremalen N., Bushmaker T., Morris D. et al. Aerosol and surface stability of HCoV-19 (SARS-CoV-2) compared to SARS-CoV-1. *NEJM*, 2020; 13 March.
- Lai J., Ma S., Wang Y., Cai Z., Hu J., Wei N., Tan H. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to Coronavirus disease 2019. *JAMA Network Open*, 2019.

such as quarantine of 14-day, it was also indicated to disinfect the surfaces with lime chloride solution or 70% alcoholic solution and hand hygiene. Social distance has been identified as a very effective method. In places where it was not possible to follow this, it was recommended to use personal protective equipment.

Authors' contribution

The authors contributed equally to the elaboration and writing of the manuscript. All authors read and accepted the final version of the article.

Declaration of conflicting interests

The authors declares no conflict of financial or non-financial interests.

17. Nussbaumer-Streit B., Mayr V., Dobrescu A., Chapman A., Persad E. Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review. *Cochrane Database*, 2020.
18. Centers for Disease Control. How to protect yourself, 2020.
19. Kwon K., Ko J., Shin H., Sung M., Kim J. Drive-through screening center for COVID-19: a safe and efficient screening system against massive community outbreak. *Journal of Korean Medical Sciences*, 2020; 35: 123.
20. World Health Organization. Considerations for quarantine of individuals in the context of containment for coronavirus disease (COVID-19); 2020.
21. Gautam R., Sharma M. 2019-nCoV pandemic: a disruptive and stressful atmosphere for Indian academic fraternity. *Brain, Behavior and Immunity*. doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.025.
22. World Health Organization. Safe management of wastes from health-care activities: a summary, 2019.
23. World Health Organization. Updated WHO recommendations for international traffic in relation to COVID-19 outbreak. February, 2020.
24. Yonghong X., Torok M. Taking the right measures to control COVID-19. *Lancet*, 2020 March.
25. Gan W., Lim J., Koh D. Preventing intra-hospital infection and transmission of coronavirus disease 2019 in healthcare workers. *Safety and Health at Work*, 2020.
26. Chinazzi M., Davis J., Ajelli M. The effect of travel restrictions on the spread of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak. *Science*, 2020; 368 (6489): 395-400. doi:10.1126/science.aba9757.
27. Alpay A., Şebnem F. Medical mask or N95 respirator: when and how to use? *Turkish Journal of Medical Sciences*, 2020; 24.04.
28. World Health Organization. Key considerations for repatriation and quarantine of travellers in relation to the outbreak of novel coronavirus 2019-nCoV; 2020.
29. Wilder-Smith A., Freedman D. Isolation, quarantine, social distancing and community containment: pivotal role for old-style public health measures in the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. *Journal of Travel Medicine*, 2020.
30. Spinazzè A., Cattaneo A., Cavallo D. COVID-19 outbreak in Italy: protecting worker health and the response of the Italian Industrial Hygienists Association. *Ann Work Expo Health*, 2020.
31. Xuyu C., Ran L., Liu Q. *et al.* Hand hygiene, mask-wearing behaviors and its associated factors during the COVID-19 epidemic: a cross-sectional study among primary school students in Wuhan, China. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2020 April; 17 (8).
32. Mariachiara I., Vitale F., Accurso G., Iozzo P. *et al.* Medical masks and respirators for the protection of healthcare workers from SARS-CoV-2 and other viruses. *Elsevier*, 2020.
33. Long Y., Hu T., Liu L., Chen R. *et al.* Effectiveness of N95 respirators versus surgical masks against influenza: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Evidence of Based Medicine*, 2020 March; 13 (10).
34. Supply Management and Stewardship Planning and Guidance Framework. COVID-19 Personal Protective Equipment; May 7, 2020.
35. Leung N., Chu D., Shiu E. Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. *Nature Medicine*, 2020 April.
36. Brainard J., Jones N., Lake I., Hooper L., Hunte P. Facemasks and similar barriers to prevent respiratory illness such as COVID-19: a rapid systematic review. *MedRxiv*, 2020; 04 April.
37. Gawn J., Clayton M., Makison C., Crook B. Evaluating the protection afforded by surgical masks against influenza bioaerosols gross protection of surgical masks compared to filtering face-piece respirators. *Health and Safety Laboratory for the Health and Safety Executive HSE Books*, 2008.
38. Zhu Z., Xu S., Wang H., Liu Z., Wu J., Li G., Sun W. COVID-19 in Wuhan: immediate psychological impact on 5062 health workers. *MedRxiv*, 2020.
39. Gan W., Lim J., Koh D. Preventing intra-hospital infection and transmission of Coronavirus Disease 2019 in healthcare workers. *Safety and Health at Work*, doi.org/10.1016/j.shaw.2020.03.00.
40. Brooks S., Dunn R., Amlôt R., Rubin G., Greenberg N. A systematic, thematic review of social and occupational factors associated with psychological outcomes in healthcare employees during an infectious disease outbreak. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 2018; 60: 248-257.
41. García-González A., Torrano F. Analysis of stress factors for female professors at online universities. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2020 April.
42. Zhang X. Thoughts on large-scale long-distance web-based teaching in colleges and universities under novel coronavirus pneumonia epidemic: a case of Chengdu. *Education and Economic*, 2020; 1222-1225.
43. Baker M., Peckham T., Seixas N. Estimating the burden of United States workers exposed to infection or disease a key factor in containing risk of COVID-19 infection. *medRxiv preprint*, 2020. doi:10.1101/2020.03.02.20030288.
44. Eikenberry S., Mancuso M., Iboi E. *et al.* To mask or not to mask: modeling the potential for face mask use by the general public to curtail the COVID-19 pandemic. *Infect. Dis. Model.*, 2020; 5: 293-308.

ARTICOL DE SINTEZĂ

Managementul pandemiei COVID-19 la nivel mondial – strategii ale Organizației Mondiale a Sănătății și ale unor țări: sinteză narativă

Larisa Spinei^{1†}, Alina Ferdohleb^{1†}, Nina Globa^{1†}, Irina Nicov^{1†}

¹Catedra de management și psihologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 01.06.2020
Data acceptării manuscrisului: 07.06.2020

Autor corespondent:

Larisa Spinei, dr. hab. șt. med., prof. univ.
Catedra de management și psihologie
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 194-B, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: larisa.spinei@usmf.md

REVIEW ARTICLE

The COVID-19 pandemic worldwide management – strategies of the World Health Organization and some Countries: a narrative review

Larisa Spinei^{1†}, Alina Ferdohleb^{1†}, Nina Globa^{1†}, Irina Nicov^{1†}

¹Chair of management and psychology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 01.06.2020
Accepted for publication on: 07.06.2020

Corresponding author:

Larisa Spinei, PhD, univ. prof.
Chair of management and psychology
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
Stefan cel Mare si Sfânt Blvd., 194-B, Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: larisa.spinei@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

La etapa actuală, în literatura științifică din domeniu, există prea puține date care ar demonstra eficiența acțiunilor manageriale în lupta cu pandemia. Totodată, nu au fost găsite date comprehensive privind experiența unor țări cu referire la managementul COVID-19.

Ipoteza de cercetare

Analiza surselor de specialitate la nivel internațional ar facilita elaborarea măsurilor manageriale la nivel național privind lichidarea urmărilor legate de COVID-19.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Articolul elucidează date despre problemele manageriale de moment și de perspectivă, asociate pandemiei COVID-19. Pandemia anului 2020 se dovedește a fi un dezastru mondial fără precedent, îndeosebi, în țările din regiunea europeană: Spania, Marea Britanie, Italia, Franța, Germania, afectând, în special, domeniul medical, social și cel economic.

What is not known yet, about the topic

At the current stage, the scientific literature from this area contains too little data that would prove the efficacy of the managerial measures taken against the pandemic. Moreover, no comprehensive data regarding the experience of some countries in managing COVID-19 could be found.

Research hypothesis

The analysis of international specialized literary sources tackling the subject would facilitate the drafting of national managerial measures aimed at mitigating the consequences of COVID-19.

Article's added novelty on this scientific topic

The article elucidates the data on existing and perspective managerial issues associated to COVID-19. The 2020 pandemic has proved to be an unprecedented global disaster, especially in European countries: Spain, UK, Italy, France, Germany, affecting the medical field and social life in particular, but also the economic life.

Rezumat

Introducere. Pandemia de COVID-19 reprezintă o criză globală de sănătate. Statele lumii au fost și sunt implicate în cursa de încetinire a ritmului de răspândire a bolii provocate de virus prin aplicarea strategiilor și recomandărilor oferite

Abstract

Introduction. The COVID-19 pandemic is a global health crisis. The world's states are involved in the race to slow down the spread of the disease by applying the strategies and recommendations offered by the World Health Organization and

de Organizația Mondială a Sănătății și alte instituții de nivel internațional. Abordările acestora punctează provocările sociale, medicale, economice și de drept, atât la nivel european, cât și în alte zone geografice. Scopul acestui studiu a fost de a analiza strategiile, tacticile și acțiunile Organizației Mondiale a Sănătății și a unor țări privind managementul infecției COVID-19, pentru a oferi un suport informațional comprehensiv tuturor celor interesați în domeniu.

Material și metode. Studiul realizat a fost de tip secundar, calitativ și reprezintă o sinteză narativă a surselor bibliografice preluate din bazele de date *PubMed*, *Medline*, biblioteca OMS, biblioteca *Infomedica*, publicate până în luna mai 2020. Sinteza a inclus 60 de surse bibliografice publicate în următoarele limbi: engleză, germană, italiană și română.

Rezultate. Pe toată durata pandemiei de COVID-19, Organizația Mondială a Sănătății, alături de alte organizații internaționale, a oferit strategii și recomandări detaliate privind managementul acestei infecții. Printre cele mai importante documente elaborate se enumeră: „*Planul strategic de pregătire și răspuns*”, „*Supravegherea globală pentru infecțiile umane cu boala coronavirus (COVID-19)*”, „*Instrumentul național de revizuire al capacităților pentru un nou coronavirus*”, „*Proiectul de ghiduri de planificare operațională pentru echipele din țările ONU*” și „*Strategii de supraveghere pentru infecția cu COVID-19 la om*”. În baza lor, majoritatea țărilor lumii au elaborat strategii proprii de pregătire și răspuns la infecție și au reorientat principalele activități, inclusiv, prestarea serviciilor medicale și sociale, pentru a răspunde nevoilor populației.

Concluzii. Un efort considerabil la nivel mondial în managementul maladiei COVID-19 a fost realizat de către Organizația Mondială a Sănătății. Experiența țărilor care s-au confruntat cu această problemă a arătat că pandemia poate fi limitată atunci când sunt elaborate și implementate prompt strategiile și tacticile de răspuns la infecție. Impactul negativ major la nivel medical, social și economic al acestei maladii este deja resimțit în majoritatea țărilor, deși evaluarea lui reală va fi posibilă doar după sfârșitul pandemiei.

Cuvinte cheie: COVID-19, management, Organizația Mondială a Sănătății, pandemie, strategii.

Introducere

Debutul anului 2020 este marcat de apariția și răspândirea unei infecții necunoscute la nivel mondial. Ulterior, aceasta s-a dovedit a fi o maladie care a necesitat mobilizarea fără precedent a comunității internaționale și a schimbat substanțial atitudinile, comportamentele, modul de viață și activitatea multor oameni.

Pandemia de coronavirus reprezintă o criză globală de sănătate, definitorie pentru timpurile noastre și una din cele mai mari provocări de după cel de-al Doilea Război Mondial. La finele anului 2019, un grup de pacienți cu pneumonie de o cauză neidentificată a apărut în Wuhan, provincia Hubei, China. Izbucnirea sindromului respirator acut sever coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (COVID-19) din China a atras atenția globală. Dat fiind faptul că nu există nici terapie specifică, nici vaccinuri

other international institutions. Their approaches point to social, medical, economic and legal challenges at European level, as well as in other geographical areas of the world. The purpose of this study was to analyze the strategies, tactics and actions of the World Health Organization and some of the countries according to the management of COVID-19 infection, in order to provide comprehensive information to all those interested in the subject.

Material and methods. A secondary, qualitative research was conducted, being a narrative review of a bibliographic sources taken from the *PubMed* databases, *Medline*, the WHO library, the *Infomedica* library, until May 2020. The synthesis included 60 library sources published in the following languages: English, German, Italian and Romanian.

Results. Throughout the COVID-19 issue, the World Health Organization and other international organizations have provided strategies and recommendations for managing this infection. Among the most important documents elaborated by World Health Organization are the following: “*Strategic preparedness and response plan*”, “*Global Surveillance for human infection with coronavirus disease (COVID-19)*”, “*National capacities review tool for a novel coronavirus*”, “*Draft operational planning guidance for UN country teams*”, “*Surveillance strategies for COVID-19 human infection*”. Based on them, most countries have developed their own strategies for the preparation and response to the infection and reoriented the main activities, including the provision of medical and social services for the population’s necessities.

Conclusions. A considerable worldwide effort in the management of COVID-19 disease has been made by the World Health Organization. The experience of countries that have faced this problem has shown that the pandemic can be limited when strategies and tactics for responding to the infection are developed and implemented promptly. The major negative medical, social and economic impact of this disease is already being felt in most countries, although its real assessment will be possible only after the end of the pandemic.

Key words: COVID-19, management, World Health Organization, pandemic, strategies.

Introduction

The beginning of 2020 is marked by the appearance and spread of an unknown infection worldwide. Subsequently, it proved to be a disease that required the unprecedented mobilization of the international community and substantially changed the attitudes, behaviors and way of life of many people.

The coronavirus pandemic is a global health crisis, one of the biggest challenges since World War II. In late 2019, a group of patients with pneumonia of an unidentified cause appeared in Wuhan, Hubei Province, China. The outbreak of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (COVID-19) in China has attracted global attention. Given that neither specific therapy nor vaccines exist to control the disease, the COVID-19 epidemic today poses a major threat to

rile pentru controlul bolii, epidemia de COVID-19 reprezintă astăzi o mare amenințare pentru sănătatea publică globală [1].

La 11 februarie 2020, directorul general al Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, a numit boala cauzată de SARS-CoV-2 drept „COVID-19” și la 11 martie 2020, când numărul de țări afectate a fost de 114, cu peste 118.000 de cazuri și mai mult de 4000 de decese, OMS a declarat statutul de pandemie [2-7].

De la prima depistare și până în prezent, focare, dar și infecții sporadice umane au dus la peste 4.894.098 de cazuri confirmate, peste 320.180 de decese și răspândirea maladiei în 216 țări ale lumii (la data de 18 mai 2020) [8]. Statele sunt implicate în cursa de încetinire a ritmului de răspândire a bolii provocate de virus prin testarea și tratarea pacienților, urmărirea parcursurilor contactelor pe care le-au avut cei infectați, limitarea călătoriilor, instalarea carantinei și anularea evenimentelor care ar implica mulțimi de oameni [9].

Material și metode

A fost realizat un studiu de tip secundar, calitativ, sinteză narativă, cu respectarea cerințelor față de așa tip de cercetare. Sursele bibliografice au fost preluate din bazele de date *PubMed*, *Google Scholar*, *Medline*, biblioteca OMS, biblioteca *Infomedica*. Criteriile pentru selectarea surselor au inclus: prima etapă – cuvinte-cheie: „COVID-19”, „management”, „epidemie”, „pandemie”, „managementul serviciilor”, „sănătate”, „servicii sociale”, „educație”, „strategii”, „acțiuni”; a doua etapă – sursele publicate până în mai 2020. Sinteza a inclus mai mult de 60 de surse bibliografice. Limbile de publicare a surselor bibliografice selectate au fost: engleza, germana, franceza și româna.

Rezultate

Una dintre cele mai importante organizații la nivel mondial, implicată în managementul maladiei COVID-19, este Organizația Mondială a Sănătății (OMS). Creată la 7 aprilie 1948, ca urmare a formării Națiunilor Unite după cel de-al Doilea Război Mondial, organizația avea ca priorități inițiale combaterea bolilor transmisibile. De-a lungul anilor, OMS s-a străduit să vindece multe boli în rândul populațiilor umane, înregistrând un succes semnificativ [10].

OMS, ca organizație interguvernamentală care își desfășoară activitatea în colaborare cu statele membre, de regulă, prin intermediul Ministerelor Sănătății, a jucat și continuă să joace un rol de lider în materie de sănătate la nivel global, configurând prioritățile de cercetare în domeniul sănătății, stabilind norme și standarde, formulând politici bazate pe dovezi științifice, asigurând asistență tehnică statelor membre, monitorizând și evaluând tendințele în domeniul sănătății [11].

Imediat după raportarea primelor cazuri de pneumonie la data de 31 decembrie 2019 de către Comisia Municipală de Sănătate, în Wuhan, provincia Hubei, China, la data de întâi ianuarie 2020, OMS reacționează prompt cu prima sa intervenție. Organizația înființează „Echipa de asistență pentru răspunsuri la incidente” la trei niveluri ale organizației și intră în modul de reacție de urgență al organizației la un focar. Ulterior, în urma analizelor efectuate, OMS lansează prima publicație tehnică pe

global public health [1]. On February 11 2020, the General Director of the World Health Organization (WHO), Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, named the disease caused by SARS-CoV-2 as “COVID-19” and on March 11 2020, when the number of affected countries reached 114, with over 118000 cases and more than 4000 deaths, the WHO declared the pandemic status [2-7].

Since the first detection and until now, outbreaks, but also sporadic human infections, have led to over 4,894,098 confirmed cases, over 320,180 deaths and the spread of the disease in 216 countries of the world (May 18 2020) [8]. Many countries are involved in the race to slow the spread of the disease caused by the virus by testing and treating patients, tracking the contacts of infected people, limiting travel, quarantining and canceling events that would involve crowds of people. [9].

Material and methods

A secondary-type narrative review was carried out in compliance with the requirements for such research. The bibliographic sources were taken from the *PubMed*, *Medline*, WHO library and *Infomedica* library databases. Criteria for selecting sources included: first stage – keywords: “COVID-19”, “management”, “epidemic”, “pandemic”, “service management”, “health”, “social services”, “education”, “strategies”, “actions”; second stage – sources published until May 2020. The synthesis included more than 60 bibliographic sources. The languages of publication of the selected bibliographic sources were: English, German, French and Romanian.

Results

One of the most important international organizations involved in the management of COVID-19 disease is the World Health Organization (WHO). Created on April 7, 1948, following the formation of the United Nations after World War II, the organization’s primary priorities were the fight against communicable diseases. Over the years, WHO had been trying to cure many diseases in human populations, registering significant success [10].

WHO, as an intergovernmental organization working in collaboration with member states, usually through the Ministries of Health, has played and continues to play a leading role in global health, shaping health research priorities, establishing norms and standards, formulating policies based on scientific evidence, providing technical assistance to member states, monitoring and assessing health trends [11].

Immediately after the first cases of pneumonia were reported by the Wuhan Municipal Health Commission, Hubei Province, China on December 31, 2019, on January 1, 2020, the WHO reacted promptly with its first intervention.

WHO had set up the Incident Management Support Team across three levels of the organization: headquarters, regional headquarters and country level, putting the organization on an emergency footing for dealing with the outbreak.

Subsequently, following the analyzes carried out, WHO launches the first technical publication on this topic, addressed

această temă, destinată comunității științifice și autorităților de sănătate publică, precum și presei mondiale. Începând cu acea perioadă și până în prezent, OMS, dat fiind rolul său de lider la nivel mondial în soluționarea problemelor de sănătate publică, a elaborat un șir de documente, strategii, ghiduri practice, oferind astfel suport țărilor membre în lupta cu COVID-19 [12].

Primul document important elaborat de OMS la 10 ianuarie 2020 a fost „*Instrumentul național de revizuire a capacităților pentru un nou coronavirus*”. Principalul obiectiv al instrumentului este de a înțelege mai bine capacitățile existente în domeniul detectării și răspunsului la un nou coronavirus (nCoV) care este zoonotic și cauzează boli respiratorii. Instrumentul a fost dezvoltat bazat pe alte coronavirusuri, precum SARS-CoV și MERS-CoV și în consultare cu statele membre. Aceste informații au ajutat autoritățile naționale să identifice principalele lacune; să efectueze evaluări de risc și să planifice investigații suplimentare, răspunsuri și acțiuni de control.

Principalele componente ale documentului sunt: (1) detectarea, incluzând sistemul de laborator, supravegherea și evaluarea riscurilor; echipa de răspuns rapid; (2) răspunsul, soluționând întrebări ce țin de conducere și coordonare, comunicarea riscurilor; managementul cazului; prevenirea și controlul infecției, asigurarea logistică [13].

Ulterior, la 3 februarie 2020, OMS publică cel mai important document comprehensiv privind managementul infecției COVID-19 „*Planul strategic de pregătire și răspuns*” (PSPR), elaborat de comunitatea internațională pentru a ajuta țările să protejeze sănătatea publică [12]. Documentul prezintă măsurile de sănătate publică pe care comunitatea internațională este pregătită să le ofere pentru a sprijini toate țările să se pregătească și să răspundă la COVID-19. Planul a preluat ceea ce fusese cunoscut până la moment despre virus și a tradus cunoștințele în acțiuni strategice, care ar putea ghida eforturile tuturor partenerilor naționali și internaționali, atunci când elaborează planuri operaționale naționale și regionale specifice contextului. Cele mai importante componente ale PSPR sunt: (1) evaluarea situației (situația epidemiologică; evaluarea riscurilor etc.); (2) strategia de răspuns (stabilirea rapidă a coordonării internaționale și a sprijinului operațional, extinderea operațiunilor și reacțiilor la nivelul țării, accelerarea cercetării și inovării prioritare); (3) cadrul de monitorizare (indicatorii cheie de performanță, nivelul, raționalitatea utilizării); (4) resursele necesare (resursele estimate necesare a fi mobilizate pentru a se pregăti și a răspunde la 2019-nCoV).

Obiectivul general al PSPR este de a opri transmiterea în continuare a infecției și de a atenua impactul focarelor în toate țările. Conform obiectivului, s-au dezvoltat următoarele obiective specifice: (1) limitarea transmiterii de la om la om; (2) identificarea, izolarea și îngrijirea la timp a pacienților; (3) valorificarea cunoștințelor cruciale cu referire la severitatea clinică, opțiunile de tratament și accelerarea dezvoltării diagnosticării, terapiei și vaccinurilor; (4) comunicarea riscului critic; (5) minimizarea impactului social și economic prin parteneriatul multisectorial [14].

Ulterior elaborării strategiei, OMS elaborează „*Proiectul de ghiduri de planificare operațională pentru echipele din țările*

to the scientific community and public health authorities, as well as to the world press. Since that time and until now, WHO, given its role as a world leader in solving public health problems, has developed a series of documents, strategies, practical guides, thus providing support to member countries in the fight against COVID-19 [12].

The first important document developed by WHO on January 10, 2020 was “*National capacities review tool for a novel coronavirus*”. The main aim of the national capacities review tool is to better understand existing capacities in the area of detection and response to a novel coronavirus (nCoV) that is zoonotic and causes the respiratory disease. The tool was developed based on other coronaviruses, such as SARS-CoV and MERS-CoV, and in consultation with the member states. This information helped national authorities identify main gaps, perform risk assessments and plan for additional investigations, response and control actions.

The main components of the document are: (1) detection, including the laboratory system, surveillance and risk assessment, the rapid response team; (2) the response, answering questions related to leadership and coordination, risk communication, case management, infection prevention and control, logistics insurance [13].

Further, on February 3, 2020, WHO published the most important comprehensive document on COVID-19 infection management: “*Strategic Preparedness and Response Plan*” (SPRP), developed by the international community to help countries protect public health [12].

This strategic preparedness and response plan outlines the public health measures that the international community should be ready to provide in order to support all countries prepare for and respond to COVID-19. The document took what was known so far about the virus and translated that knowledge into strategic action that can guide the efforts of all national and international partners when developing specific national and regional operational plans.

The most important components of SPRP are: (1) situation assessment (epidemiological overview; risk assessment etc.); (2) response strategy (rapidly establishing international coordination and operational support, scaling up to country level the readiness and response operations, accelerating priority research and innovation); (3) monitoring framework (the key performance indicators, target, rational for use); (4) resource requirements (outlines the estimated resources required to be mobilized to implement priority health measures in support of countries to prepare for and respond to 2019-nCoV).

The overall goal of the SPRP is to stop further transmission of the infection and to mitigate the impact of the outbreak in all countries. According to the goal, the following objectives were developed: (1) limit human-to-human transmission; (2) identify, isolate and care for patients early; (3) address crucial unknowns regarding clinical severity, treatment options and accelerate the development of diagnostics, therapeutics, and vaccines; (4) communicate critical risk; (5) minimize social and economic impact through multisectoral partnership [14].

Following the development of the strategy, WHO is developing the “*Draft operational planning guidance for UN country*

ONU". Scopul acestui document este de a oferi un ghid practic pentru ENNU (Echipele Naționale ale Țărilor Națiunilor Unite) și parteneri să elaboreze un PNPR (Planul Național de Pregătire și Răspuns) pentru a sprijini guvernele naționale în a se pregăti și a răspunde la COVID-19. PNPR inițiale au fost elaborate pentru o perioadă de 3 luni și în aliniere cu PSPR, iar ulterior, ele urmează a fi dezvoltate în baza situației și nevoilor în evoluție [15].

Deși Planul Strategic era elaborat și pus în aplicare, situația epidemiologică în diferite țări continua să se agraveze. Ca urmare, la 11 martie 2020, în mod profund îngrijorat atât de indicatorii înfricoșători ai răspândirii și gravității bolii, cât și de gradul alarmant de inacțiune, OMS a concluzionat că focarul de COVID-19 ar putea fi numit pandemie. Deoarece rezolvarea acestei pandemii a necesitat o abordare complexă, interdisciplinară și intersectorială, iar informațiile disponibile erau insuficiente, OMS, împreună cu partenerii, a lansat studiul clinic „Solidarity” – un studiu clinic internațional care vizează colectarea de date fiabile din întreaga lume pentru a găsi cel mai eficient medicament pentru pacienții cu COVID-19 [16].

Următorul document important elaborat de către OMS în scopul eficientizării managementului infecției a fost „Supravegherea Globală pentru infecțiile umane cu boala coronavirus (COVID-19)”. Acest ghid oferă îndrumări statelor membre cu privire la implementarea supravegherii globale a COVID-19. Obiectivele acestei Supravegheri Globale sunt: (1) monitorizează tendințele bolii COVID-19 la nivel național și global; (2) detectarea rapidă a cazurilor noi în țările în care virusul nu circulă și monitorizarea cazurilor din țările în care virusul a început să circule; (3) oferirea informațiilor epidemiologice pentru evaluarea riscurilor la nivel național, regional și global; (4) oferirea informațiilor epidemiologice pentru a ghida pregătirea și măsurile de răspuns [17].

Una din problemele importante cu care s-a confruntat comunitatea internațională, odată cu apariția acestei maladii, a fost insuficiența de informații veridice și dovezi științifice cu privire la identificarea, monitorizarea, tratarea și prevenirea infecției. Sub acest aspect, o acțiune extrem de importantă a fost realizată la 21 aprilie 2020, în eforturile UE de a sprijini cercetătorii din Europa și din întreaga lume în lupta împotriva focarului de coronavirus. Comisia Europeană, împreună cu mai mulți parteneri, a lansat o platformă europeană de date COVID-19 pentru a permite colectarea rapidă și partajarea datelor de cercetare disponibile. Noua platformă oferă un mediu european și global deschis, de încredere, în care cercetătorii pot stoca și partaja seturi de date, precum secvențe de ADN, structuri proteice, date din cercetări preclinice și studii clinice, precum și date epidemiologice. Ea este rezultatul unui efort comun al Comisiei Europene, al Institutului European de Bioinformatică al Laboratorului European de Biologie Moleculară (EMBL-EBI), al infrastructurii *Elixir* și al proiectului *COMPARE*, precum și al statelor membre ale UE și altor parteneri [18].

Continuând șirul eforturilor OMS în managementul pandemiei, menționăm și alte recomandări importante elaborate, și anume ghidul „Consolidarea pregătirii pentru COVID-19 în orașe și amenajări urbane”. Acest document este destinat în a sprijini autoritățile locale, liderii și factorii de decizie din orașe

teams”. The purpose of this document is to provide a practical guide for the UNCTs (United Nations Country Teams) and partners to develop a CPRP (Country Preparedness and Response Plan) to support national governments to prepare for and respond to COVID-19. Initial CPRP were developed for a period of 3 months in alignment with the SPRP and subsequently to be developed based on the evolving situation and needs [15].

Although the Strategic Plan was developed and implemented, the epidemiological situation in various countries continues to worsen as a result, on March 11, 2020, deeply concerned both by the alarming levels of spread and severity, and by the alarming levels of inaction, WHO made the assessment that COVID-19 can be characterized as a pandemic. As resolving this pandemic required a complex, interdisciplinary and cross-sectoral approach and that the available information was insufficient, WHO and their partners launch the Solidarity Trial, an international clinical trial that aims to generate robust data from around the world to find the most effective treatments for COVID-19 [16].

The next important document developed by the WHO in order to streamline infection management was “Global Surveillance for human infection with coronavirus disease (COVID-19)”. The objectives of this global surveillance are: (1) monitor trends in COVID-19 disease at national and global level; (2) rapidly detect new cases in countries where the virus is not circulating, and monitor cases in countries where the virus has started to circulate; (3) provide epidemiological information to conduct risk assessments at national, regional and global level; (4) provide epidemiological information to guide preparedness and response measures [17].

One of the major problems the international community had been facing with the emergence of this disease has been the lack of truthful information and scientific evidence on the identification, monitoring, treatment and prevention of the infection. In this regard, an extremely important step in the EU's efforts to support researchers in Europe and around the world in the fight against the coronavirus outbreak was taken on April 21, 2020.

The European Commission, together with several partners, launched European COVID-19 Data Platform to enable the rapid collection and sharing of available research data. The platform, part of the ERA vs Corona Action Plan, marks another milestone in the EU's efforts to support researchers in Europe and around the world in the fight against the coronavirus.

The new platform provided an open, trusted and scalable European and global environment, where researchers could store and share data sets, such as DNA sequences, protein structures, data from pre-clinical research and clinical trials, as well as epidemiological data. It is the result of a joint effort by the European Commission, the European Bioinformatics Institute of the European Molecular Biology Laboratory (EMBL-EBI), the *Elixir* infrastructure and the COMPARE project, as well as the EU Member States and other partners [18].

Continuing the WHO's efforts in pandemic management, we also mention other important recommendations, namely the guide “Strengthening Preparedness for COVID-19 in Cities and Urban Settings”. This document is intended to support lo-

și alte așezări urbane în identificarea abordărilor eficiente și punerea în aplicare a acțiunilor recomandate care îmbunătățesc prevenirea și pregătirea pentru COVID-19 în mediul urban [19].

Un alt document important, elaborat de OMS privind managementul maladiei a fost „Strategii de supraveghere pentru infecția cu COVID-19 la Om”. El oferă o imagine de ansamblu asupra strategiilor de supraveghere pe care statele membre ar trebui să le considere ca făcând parte din supravegherea națională cuprinzătoare pentru COVID-19. Acest document subliniază necesitatea adaptării și consolidării sistemelor naționale existente și a extinderii capacităților de supraveghere, după caz [20].

În scopul îmbunătățirii comunicării și managementului informațiilor privind infecția dată, la mijlocul lunii mai, Academia OMS – centrul OMS pentru studii continue, a lansat o aplicație mobilă destinată lucrătorilor medicali, prin intermediul căreia aceștia pot să se informeze și să-și perfecționeze cunoștințele despre COVID-19 și metodele de protecție personală. Aplicația Academiei OMS a fost creată în baza cerințelor exprimate de 20.000 de lucrători medicali care au participat la un sondaj global și care au specificat că trebuie să fie mai pregătiți în lupta cu pandemia COVID-19, în special în prevenirea și controlul infecțiilor, gestionarea cazurilor, utilizarea echipamentelor de protecție personală și siguranța în muncă, precum și comunicarea riscurilor, și implicarea comunităților [21].

Focarul COVID-19 se dovedește a fi un dezastru fără precedent, în special, în țările cele mai afectate, inclusiv China, Italia, Iran și SUA, sub toate aspectele, în special al sănătății, social și economic. Ceea ce ține de impactul la nivel mondial, este prea devreme pentru a prognoza orice scenariu realist. Dacă țările cu venituri mari, în special cele deja afectate de focar, par să se confrunte cu o perspectivă catastrofală, în țările cu venituri mici se pare că există două scenarii posibile. În cel mai rău caz, atunci când apar focare COVID-19, majoritatea țărilor vor fi nepregătite, cu resurse alocate reduce, iar consecințele vor fi catastrofale. În cel mai bun caz, în mod similar cu focarul global al SARS-CoV din 2003, COVID-19 nu va afecta Africa sau America de Sud la scară largă, ceea ce sugerează că virusurile respiratorii se răspândesc mai eficient iarna și, prin urmare, emisfera sudică va fi afectată mai târziu [22, 23, 24].

Acest scenariu ar putea fi generat de diferențele culturale specifice climatului, efectul luminii UV asupra supraviețuirii virusului pe suprafețe, diferențele imunologice ale populației (imunitate înăscută), expunerea la temperaturi mai înalte etc. În plus, față de acest impact scăzut, dacă măsurile de prevenire vor fi puse în aplicare, am putea înregistra o incidență mai scăzută a bolilor legate de igienă, care încă mai reprezintă cauze de deces [25, 26].

China a ilustrat că pandemia COVID-19 poate fi limitată atunci când strategiile și tactica de răspuns la focare de sănătate publică sunt puse în aplicare din timp. În țările cu venituri mici și medii, programele de prevenire și control a infecției trebuie consolidate, asigurându-se că cel puțin cerințele minime sunt în vigoare cât mai curând posibil și ar trebui create parteneriate media pentru a preveni frica societății. Experien-

cal authorities, leaders and policy-makers in identifying effective approaches and implementing recommended actions that improve prevention and preparedness for COVID-19 in urban areas [19].

Another important document developed by the WHO concerning disease management was “Surveillance strategies for COVID-19 human infection”. It provides an overview of surveillance strategies that member states should consider as part of comprehensive national surveillance for COVID-19. This document emphasizes the need to adapt and reinforce existing national systems, where appropriate, and to scale-up surveillance capacities as needed [20].

In order to improve the communication and management of information about the infection, in mid-May, the WHO Academy – the WHO Center for Continuing Education – launched a mobile application for healthcare workers, through which they can inform and improve their knowledge about COVID-19 and methods of personal protection. The WHO Academy application was created based on the requirements expressed by 20,000 health workers who participated in a global survey and specified that they need to be better prepared to fight the COVID-19 pandemic, especially in infection prevention and control, case management, the use of personal protective equipment and occupational safety, as well as risk communication, and community involvement [21].

The COVID-19 outbreak is proving to be an unprecedented disaster, especially in the most affected countries including China, Italy, Iran and USA in all aspects, especially health, social and economic. It is too early to forecast any realistic scenario, but it will have a strong worldwide impact. If high income countries, especially those already affected by the outbreak, seem to face a catastrophic perspective, in low-income countries there seem to be two possible scenarios. In particular, in the worst-case scenario, when the COVID-19 outbreaks, the majority of countries will be unprepared, with low resources allocated for affording the viral emergency and the consequences will be catastrophic. In the best case scenario, similarly to the global outbreak of the SARS-CoV in 2003, the COVID-19 will not affect Africa or South America on a large scale suggesting that respiratory viruses spread more effectively in the winter and, therefore, the southern hemisphere will be affected later [22, 23, 24].

To this could contribute also the climate-specific cultural differences (living more outdoors than indoors), the effect of UV light on the survival of the virus on surfaces, immunological differences of the population (innate immunity), pre-exposure with coronaviruses or the higher temperatures. In addition to this hopeful low impact, if the prevention measures will be implemented, we could register a lower incidence of hygiene-linked diseases that still represent leading causes of death [25, 26].

China has illustrated that the COVID-19 pandemic may be limited when strategies and tactics for responding to public health outbreaks are implemented in a timely manner. In low- and middle-income countries, infection, prevention and control programs need to be strengthened, ensuring that at least the minimum requirements are in place as soon as possible and media partnerships should be created to prevent society's fear.

ța timpurie în țările cu transmisie comunitară pe scară largă (China, Iran, Italia și Spania) arată că COVID-19 necesită mobilizarea fără precedent a sistemelor de sănătate. Acționând de urgență, țările care nu au intrat încă în transmisia comunitară pot avea o oportunitate restrânsă de a încetini transmiterea și de a-și pregăti sistemele de sănătate pentru a atenua impactul focarului. Această notă rezumă recomandările pentru consolidarea răspunsului sistemului de sănătate la COVID-19 în Regiunea Europeană OMS, pentru a rupe lanțurile de transmitere și pentru a diagnostica și trata cazurile, menținând în același timp servicii esențiale [27, 28].

Factorii de decizie se confruntă, în prezent, cu provocarea de a găsi un echilibru corect între două obiective concurente: asigurarea capacităților adecvate pentru a trata persoanele afectate de COVID-19 și prestarea de servicii necesare pentru menținerea sănătății populației.

Reaprovizionarea infrastructurii fizice (cum ar fi spitale întregi, secții sau paturi spitalicești și echipamente tehnice) și resursele forței de muncă pentru a răspunde pandemiei COVID-19 au necesitat o restructurare considerabilă a îngrijirii în majoritatea țărilor. Măsurile conexe sunt adesea parte a planurilor epidemice preexistente la nivel național sau regional, care au fost activate pentru COVID-19. Astfel, ele nu pot constitui politici noi în sine. OMS oferă recomandări detaliate despre modul de reorganizare a serviciilor de asistență medicală în situația de pandemie COVID-19 [29].

Această imagine de ansamblu analizează modul în care țările din Regiunea Europeană au modificat prestarea serviciilor pentru a răspunde nevoilor pacienților non-COVID-19. Astfel, reorganizarea și restructurarea prestării serviciilor medicale în contextul pandemiei de COVID-19 reflectă perspectivele și tendințele generale ale managementului serviciilor medicale (spitalicesc). Amânarea asistenței spitalicești non-urgente și trecerea la telemedicină este una din măsurile de reorganizare a asistenței medicale ce are perspective de evoluție în viitor. Majoritatea țărilor au amânat o intervenție chirurgicală elective și alte tipuri de îngrijiri non-urgente.

În cele mai multe cazuri, vizitele personale pentru alte servicii neesențiale la diferite niveluri de îngrijire au fost, de asemenea, amânate sau înlocuite cu aplicații de telemedicină. Instrumentele digitale de sănătate joacă un rol central în reacția la COVID-19; unele sunt instrumente consacrate, altele sunt instrumente existente, fiind folosite în moduri noi și, din ce în ce mai mult, se acordă atenție dezvoltării de noi instrumente digitale de sănătate pentru a răspunde pandemiei. În general, există trei domenii principale în care instrumentele digitale de sănătate sunt utilizate pentru a răspunde la COVID-19: (1) comunicații; (2) monitorizare și supraveghere; (3) sprijinirea prestării de servicii de sănătate. Modul în care aceste instrumente sunt folosite evoluează de-a lungul timpului, întrucât țările folosesc în mod diferit instrumentele existente sau dezvoltă instrumente noi [30]. Multe țări dispun de instrumente digitale pentru colectarea și partajarea informațiilor despre COVID-19, fie prin intermediul instrumentelor existente, fie dezvoltate special pentru COVID-19 – așa cum ar fi exemplul Bulgariei. În afară de paginile web simple, acestea au inclus aplicații pentru a comunica cu publicul, pentru a furniza in-

Early experience in countries with widespread community transmission (China, Iran, Italy and Spain) shows that COVID-19 requires an unprecedented mobilization of health systems. By acting as a matter of emergency, countries that have not yet entered in community transmission may have a limited opportunity to slow down transmission and prepare their health systems to mitigate the impact of the outbreak. This note summarizes the recommendations for strengthening the health care response to COVID-19 in the WHO European Region, breaking the chains of transmission and diagnosing and treating cases, while maintaining essential services [27, 28].

Policy-makers are currently facing the challenge of striking the right balance between two competing goals: ensuring adequate capacities to treat those affected by COVID-19 and providing services that are necessary to maintain the health of the population.

Repurposing physical infrastructure (such as entire hospitals, hospital wards or beds and technical equipment) and workforce resources to respond to the COVID-19 pandemic has required considerable restructuring of care in most countries. Related measures are often part of pre-existing epidemic plans at national or regional level that were activated for COVID, thus, they may not constitute new policies in themselves. The World Health Organization (WHO) provides detailed recommendations on how to reorganize health care delivery in the situation of COVID-19 pandemic [29].

This overview analyzes the ways countries in the European Region modified service delivery to meet the needs of non-COVID patients. In this context, the reorganization and restructuring of the medical services provision in the context of the COVID-19 pandemic reflects the general perspectives and trends of the medical services (hospital) management. Postponing non-emergency hospital care and switching to telemedicine is one of the measures to reorganize healthcare that has future prospects. Most countries have postponed elective surgery and other types of non-urgent health-care.

In most cases, in-person visits for other non-essential services at different levels of care were also postponed or replaced with telemedical applications. Digital health tools are playing a central role in responding to COVID-19, some are established tools, some are existing tools being used in new ways, and there is increasing attention to developing specific new digital health tools to respond to the pandemic. Overall, there are three principal areas where digital health tools are being used in responding to COVID-19: (1) communications; (2) monitoring and surveillance; (3) supporting provision of health services. How these tools are being used is evolving over time, as countries make more use of some existing tools or develop new tools [30]. Many countries have digital tools to collect and share information about COVID-19, either through existing tools or developed specifically for COVID-19 such as in Bulgaria. As well as straightforward web pages, this has included apps to communicate with the public, to provide information about the virus and to support recognition of symptoms or their reporting, testing, or to connect with health services, such as in Croatia, Estonia, Finland, the UK and Canada.

formații despre virus și pentru a sprijini recunoașterea simptomelor sau raportarea, testarea acestora sau conectarea cu serviciile de sănătate – cum ar fi în Croația, Estonia, Finlanda, Marea Britanie și Canada.

În unele țări, instrumente mai active, precum urmărirea mișcărilor telefonului mobil, au fost folosite pentru a monitoriza eficacitatea măsurilor de distanțare socială, pentru a identifica persoanele cu risc sau pentru a permite raportarea simptomelor (Austria, Bulgaria și Israel). Aceasta face legătura cu inițiativele actuale de dezvoltare a aplicațiilor pentru a sprijini urmărirea contactelor, care sunt discutate în continuare. Se folosesc foarte mult instrumentele digitale de sănătate pentru prestarea la distanță a asistenței medicale, precum consultările la distanță în asistența primară (Croația, Franța, Malta, Polonia, Suedia, Regatul Unit), asistență secundară (Armenia, Estonia) sau mai larg pe diferite tipuri de îngrijiri (Austria, Belgia, Germania, Israel, Luxemburg).

Unele inițiative specifice de utilizare a instrumentelor de sănătate digitală pentru gestionarea la distanță a pacienților cu COVID-19 cu simptome ușoare sau cu recuperare la domiciliu după îngrijiri spitalicești au fost de asemenea utilizate (Franța, Islanda, Italia, Luxemburg, Olanda), cu unele prevederi privind serviciile de asistență pentru persoanele care se autoizolează (Polonia). Instrumentele digitale pot fi, de asemenea, utilizate pentru a ajuta la gestionarea proviziilor esențiale de îngrijire a sănătății legate de pandemie (Grecia). Această utilizare a instrumentelor digitale de sănătate creează noi provocări chiar și în țările în care aceste servicii digitale de sănătate erau, în principiu, deja disponibile înainte de pandemie (Suedia).

În acest context, Comisia Europeană a făcut o recomandare cu privire la o cutie de instrumente comună a Uniunii Europene. Situația actuală accelerează enorm adoptarea instrumentelor digitale de sănătate, ceea ce constituie o oportunitate de a învăța de la o asemenea extindere a tehnologiilor, care ar putea contribui la îmbunătățirea prestării de servicii de sănătate pentru viitor. Acest lucru ridică provocări tehnice, sociale și juridice, care sunt luate în considerare prin intermediul platformelor la nivel european, precum rețeaua de e-sănătate a Uniunii Europene [30].

Ca urmare a dezvoltării pandemiei în Europa, majoritatea țărilor au adoptat politici relevante la începutul lunii martie. La jumătatea lunii aprilie, unele țări slăbesc aceste restricții, cu o revenire pasivă la activarea serviciilor neesențiale, cu aplicarea unor protocoale noi și extinse de siguranță. Modul în care țările definesc ceea ce constituie îngrijirile „esențiale” sau „urgente” variază. De exemplu, în timp ce Planul de acțiune irlandez COVID-19 definește serviciile care trebuie menținute, politicile naționale și regionale, cel italian a specificat ce servicii ar putea fi amânate sau mutate în alte setări. În Germania, pe 17 aprilie, ministrul Sănătății a anunțat că spitalele vor reveni la operații regulate pas cu pas, începând de la începutul lunii mai, păstrând 25-30% din totalul paturilor de terapie intensivă cu ventilatoare pentru pacienții cu COVID-19. Pe 27 aprilie, Ministerul Sănătății din Germania a recomandat o procedură pas cu pas pentru re-planificarea capacităților de pa-

In some countries, more active tools such as tracking mobile phone movements have been used to monitor the effectiveness of social distancing measures, identify people at risk, or to enable reporting of symptoms (Austria, Bulgaria and Israel). This links to current initiatives to develop apps to support contact tracing, which are discussed further below. Much use is being made of digital health tools for remote provision of health care, such as for remote consultations in primary care (Croatia, France, Malta, Poland, Sweden, United Kingdom), secondary care (Armenia, Estonia) or more widely across different types of care (Austria, Belgium, Germany, Israel, Luxembourg).

Some specific initiatives to use digital health tools for remote management of COVID-19 patients with mild symptoms or recuperating at home after hospital care have also been used in, for example: France, Iceland, Italy Luxembourg, Netherlands, with also some provision of wider support services for people self-isolating (Poland). Digital tools can also be used to help manage essential health care supplies and hospital bed capacity related to the pandemic (Greece). This use of digital health tools has is creating new challenges, even in countries where these digital health services were in principle already available before the pandemic (Sweden).

In this context, the European Commission has made a Recommendation regarding a common European Union (EU) toolbox. The current situation is accelerating the adoption of digital health tools enormously. However, this is also an opportunity to learn from such broad scale-up of digital health technologies that may help to improve provision of health services for the future. This raises technical, societal and legal challenges, which are being considered through Europe-wide platforms such as the Europe Union's e-health network [30].

The timeline of measures follows the development of the pandemic in Europe, with most countries enacting relevant policies in early to mid-March. As of mid-April, several countries are loosening these restrictions, with a step-wise return to the activation of non-essential services, under the application of new and extended safety protocols. How countries define what constitutes “essential” or “urgent” care varies. For instance, while the Irish COVID-19 Action Plan defines the services to be maintained, Italian national and regional policies specified which services could be postponed or moved to other settings. In Germany on April 17, the Minister of Health announced that hospitals will return to regular step-by-step operations starting in early May, keeping 25-30% of all ventilator-intensive beds for patients with COVID-19. On April 27, the German Ministry of Health recommended a step-by-step procedure for re-planning hospital bed capacity, with a 10% increase every two weeks, along with capacity re-evaluation [31, 32, 33].

Centralized or binding of such reorganization measures are varying across countries. For instance, *Belgium* required all hospitals to cancel non-urgent services and advised primary care practitioners to limit their activities for essential services. In Finland, some districts limited hospital services, under consideration of the central imperative to maintain all necessary services for those who need them. While Denmark

turi în spitale, cu o creștere de 10% la fiecare două săptămâni, împreună cu reevaluarea capacităților [31, 32, 33].

Centralizarea sau obligativitatea reorganizării serviciilor medicale variază în funcție de țări. De exemplu, Belgia a solicitat tuturor spitalelor să anuleze serviciile non-urgente. În Finlanda, unele districte au limitat serviciile spitalicești, având în vedere imperativul central să mențină toate serviciile necesare celor care au nevoie de ele. Danemarca a amânat doar intervențiile electiv non-critice. Mai multe țări au introdus sau extins utilizarea telemedicinii.

Aceasta ia forma unor consultări telefonice (Croația, Luxemburg, Macedonia de Nord, România și Spania), uneori pentru anumite populații sau grupuri de pacienți. În Anglia a fost introdus un sistem de triaj telefonic pentru a facilita noi sesizări împotriva cancerului și pentru a evita prezența inutilă la spital. În Belgia, dar și Germania, coșul de beneficii a fost modificat pentru a permite rambursarea mai extinsă a consultărilor prin telefon. În Germania, numărul acestor consultări a sporit de zece ori în martie 2020 față de lunile anterioare. Multe țări au depus eforturi sporite pentru a oferi îngrijiri la domiciliu. Odată cu restricțiile în mișcare, multe țări au introdus sau extins inițiative pentru a oferi îngrijiri la domiciliu, în special pentru grupurile vulnerabile. Managementul acestor pacienți s-a axat pe prevenirea transmiterii către alții și monitorizarea stării clinice cu spitalizare promptă, în caz de necesitate. Se pot folosi diferite strategii în funcție de severitatea pacientului și de epidemiologia locală [34, 35, 36].

Unele țări au mobilizat resursele sistemului de sănătate, în timp ce altele se bazează în principal pe societatea civilă și voluntari pentru a se asigura că pacienții care sunt izolați acasă pot primi îngrijiri necesare. De exemplu, Croația a permis vizite de îngrijire primară la domiciliu, cu condiția ca gospodăria să nu fi fost expusă la SARS-CoV-2. Pacienții cronici și paliativi au acces la echipele mobile de îngrijire paliativă și kinetoterapeuți, iar pacienții imuno-compromiși pot lua probe de sânge la domiciliu. Cipru a intensificat eforturile în asistența medicală comunitară publică pentru sănătate generală și mintală. Emiterea și completarea rețetelor a fost ajustată pentru a asigura accesul continuu la medicamente pentru pacienții cronici [37].

Pentru a reduce numărul de vizite la prestatori, multe țări au implementat măsuri de ajustare a procesului de emitere și completare a rețetelor, inclusiv punerea la dispoziție a rețetelor periodice prin telefon (Grecia), introducerea sau consolidarea rețetelor electronice (Ungaria, Irlanda, Letonia), extinderea perioadei de valabilitate a rețetelor (Albania, Croația, Irlanda, România, Federația Rusă, Spania) și reducerea restricțiilor privind specialiștii cu drept de prescriere (Macedonia de Nord) sau persoanele îndreptățite să completeze rețete (Ungaria, Federația Rusă). Totodată, o serie de țări au mobilizat organizații precum Crucea Roșie sau voluntari din comunități pentru a livra medicamentele necesare pacienților acasă. Accesul continuu la medicamentele necesare a fost provocat de pandemie în general, deoarece producția globalizată afectată a înrăutățit deficiența de medicamente. Rapoartele cu privire la modul în care acestea afectează medicamentele utilizate pentru tratarea pacienților cu COVID-19 au determinat acțiuni

only postponed non-critical elective surgeries. Several countries have introduced or expanded the use of telemedicine.

This takes the form of phone-based consultations (Croatia, Luxembourg, North Macedonia, Romania and Spain), sometimes for specific population or patient groups. In the United Kingdom, a telephone triage system was introduced to facilitate new cancer referrals and avoid unnecessary hospital attendance. For instance, in both Belgium and Germany, the benefit basket was modified to allow for more extensive reimbursement of teleconsultations. In Germany, more than ten times as many teleconsultations were performed in March 2020 compared to previous months. Many countries have increased efforts to provide care at home. With the restrictions in movement and on-site services, many countries have introduced or expanded initiatives to provide care at home, particularly for vulnerable groups. Management of such patients should focus on prevention of transmission to others and monitoring for clinical status with prompt hospitalization if needed. Different strategies can be used depending on the severity of the patient and local epidemiology [34, 35, 36].

Some countries have mobilized health system resources, while others rely mainly on civil society and volunteers to ensure that patients who are isolated at home can receive necessary care. For example, Croatia enabled primary care visits at home, provided the household had not been exposed to SARS-CoV-2; chronic and palliative patients have access to mobile palliative care teams and physical therapists; and immunocompromised patients can have blood samples taken at home. Cyprus intensified efforts in public community nursing for general and mental health. Issuing and filling prescriptions has been adjusted to ensure continued access to medications for chronic patients [37].

To reduce the number of visits to providers, many countries have implemented measures to adjust the process of issuing and filling prescriptions, including making regular prescriptions available by phone (Greece), introducing or reinforcing e-prescriptions (Hungary, Ireland, Latvia), extending the validity period of prescriptions (Albania, Croatia, Ireland, Romania, Russian Federation, Spain), and easing restrictions on prescribing professions (North Macedonia) or the individuals entitled to fill prescriptions (Hungary, Russian Federation). As mentioned in the previous section, a number of countries have mobilized organizations like the Red Cross or volunteers in the communities to deliver the necessary medications to patients at home. Continued access to necessary medicines has been challenged by the pandemic in general, as globalized production means that containment measures have exacerbated medicines shortages. Reports on how this affects medicines used to treat COVID-19-patients prompted European Union action to facilitate the continuation of the supply chain.

European Member States share common concerns about the availability and capacity of their health systems to respond to the new COVID-19 coronavirus pandemic (SARS-CoV-2). This requires a comprehensive and well-aligned set of policies to reorient the complex mechanisms of health systems.

The extent to which health systems need to be reorganized and reoriented depends on the success of public health mea-

nea Uniunii Europene pentru a facilita continuarea lanțului de aprovizionare.

Statele membre europene împărtășesc preocupări comune cu privire la disponibilitatea și capacitatea sistemelor lor de sănătate de a răspunde la noua pandemie COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2). Acest lucru necesită un set cuprinzător și bine aliniat de politici pentru reorientarea mecanismelor complexe ale sistemelor de sănătate. Măsura în care sistemele de sănătate trebuie reorganizate și reorientate depinde de succesul măsurilor de sănătate publică pentru a încetini transmiterea și răspândirea incidenței pe o perioadă mai lungă de timp. Aceste abordări sunt esențiale pentru a reduce nevoile în creștere în timpul focarului și pentru a asigura capacitatea sistemelor de sănătate de a face față.

Marea majoritate a țărilor europene au pus în aplicare politici pentru a restricționa prestarea de servicii de non-urgență în sectoarele de internare și ambulatoriu, pentru a asigura capacitățile pentru pacienții COVID-19 și pentru a reduce expunerea. Sunt necesare informații veridice despre utilizare și rezultate (mortalitate și morbiditate) pentru a evalua impactul acestor măsuri asupra sănătății populației în ansamblu și pentru a optimiza planificarea pentru situațiile de urgență în sănătatea publică pe viitor. Utilizarea sporită a telemedicinii și a îngrijirilor la domiciliu, precum și a condițiilor mai flexibile pentru accesul la medicamente pentru pacienții cu afecțiuni cronice sunt în conformitate cu recomandările OMS și ar trebui evaluată pentru a determina utilizarea lor continuă în etapele următoare ale răspunsului pandemic.

Deciziile privind reorganizarea serviciilor sunt luate la nivel regional și local. În unele spitale, în special în zonele cu cel mai mare număr de cazuri, paturile au fost redistribuite pentru a crește capacitatea unităților care se ocupă de COVID-19. Aceasta a inclus închiderea unor secții și suspendarea cazurilor electiv non-urgente [37].

Va fi nevoie ca toată societatea să limiteze răspândirea COVID-19 și să amortizeze impactul potențial devastator pe care îl poate avea asupra oamenilor și economiilor vulnerabile. Trebuie să reconstruim încrederea și cooperarea în interiorul fiecărei țări și între națiuni, între oameni și guvernele lor, aceasta va contribui, de asemenea, la asigurarea ca răspunsurile fiecărei țări să fie cuprinzătoare, echitabile și incluzive, astfel încât nimeni să nu fie exclus și țările să poată continua să progreseze în îndeplinirea Obiectivelor de Dezvoltare Durabilă [38].

Copiii, persoanele vârstnice, subgrupele social-sensibile sunt vulnerabili la boli și, prin urmare, societatea trebuie să dezvolte măsuri pentru a le proteja în cazul unei epidemii precum COVID-19. Personalul responsabil de gestionarea bolilor infecțioase ar trebui să instituie un sistem de cooperare cu instituțiile de învățământ, spitale, personal medical și prestatorii de servicii de sănătate mintală.

Consolidarea serviciilor de prima linie pentru răspunsul la pandemie COVID-19 a fost prioritatea actuală pentru guverne și necesită politici de finanțare pentru sănătate [39]. Orientările OMS privind politica de finanțare a sănătății sunt concentrate pe consolidarea rezilienței sistemului de sănătate, securitatea sănătății și acoperirea universală a sănătății. Abordă-

șurile să încetinească transmiterea și răspândirea incidenței pe o perioadă mai lungă de timp. Aceste abordări sunt esențiale pentru a reduce nevoile în creștere în timpul focarului și pentru a asigura capacitatea sistemelor de sănătate de a face față.

The vast majority of European countries have implemented measures to restrict the provision of non-emergency services in the inpatient and outpatient sectors in order to ensure capacities for COVID-19-patients and reduce exposure. Good data on utilization and outcomes (mortality and morbidity) are required to evaluate the impact of these measures on population health as a whole and optimize planning for future public health emergencies. The observed increased use of telemedicine and home care as well as more flexible conditions for access to medicines for patients with chronic conditions are in line with WHO recommendations and should be evaluated to determine their continued use in the next stages of the pandemic response.

Decisions on the reorganization of services are taken at regional and local level. In some hospitals, especially in the areas with the highest number of cases, beds have been redistributed to increase the capacity of COVID-19 units. This included closing sections and suspending non-urgent elective cases [37].

Society as a whole will need to limit the spread of COVID-19 and cushion the potentially devastating impact that it can have on vulnerable people and economies. It is necessary to rebuild trust and cooperation within each country and between nations, between people and their governments, it will also help to ensure that each country's responses are comprehensive, fair and inclusive, so that no one is excluded and the countries be able to continue to make progress in meeting the Sustainable Development Goals [38].

Children, elderly people, socially vulnerable subgroups are prone to diseases, and therefore, society must develop measures to protect them in the event of an epidemic such as COVID-19. The health professionals managing infectious diseases should establish a system of cooperation with educational institutions, hospitals, medical personnel and providers of mental health care services.

The consolidation of frontline services responding to the COVID-19 pandemic has been the current priority for world governments, requiring healthcare funding policies [39]. The focus of the WHO regarding the healthcare funding policies is concentrated on consolidating the resiliency of the healthcare system, health security and universal healthcare. The international focus was concentrated on: the increase in adequate revenues for the healthcare system; the organization of revenue to minimize the risks in the entire population, the optimization of expenditures to improve the health of all the country's citizens. The management of public funds is a transversal theme across these basic functions [39].

Therefore, the previously mentioned WHO document "Strengthening Preparedness for COVID-19 in Cities and Urban Settings", presented data on the assistance of international, national and local authorities on the respective subject [40]. Further on, we will take stock of the recommended actions

rile la nivel internațional au fost concentrate pe: creșterea veniturilor adecvate pentru sistemele de sănătate, organizarea veniturilor pentru a minimaliza riscurile în întreaga populație, raționalizarea cheltuielilor pentru a îmbunătăți sănătatea tuturor cetățenilor unei țări. Managementul finanțelor publice fiind o temă transversală în cadrul acestor funcții de bază [39].

Așadar, în documentul OMS menționat anterior „*Consolidarea pregătirii pentru COVID-19 în orașe și amenajări urbane*” au fost expuse date despre sprijinul autorităților internaționale, naționale și locale la subiectul dat [40]. În continuare vom trece în revistă acțiunile recomandate, care îmbunătățesc prevenirea, pregătirea pentru COVID-19 în mediul urban pentru asigurarea unui răspuns robust, eventual cu impact în recuperare. Informația cuprinde date despre factorii unici pentru orașe și mediul urban, considerații privind pregătirea urbană, domenii cheie de concentrare și pregătirea pentru urgențele viitoare.

Pregătirea localităților municipale (urbane) reprezintă o necesitate esențială pentru răspunsurile eficiente la nivel național, regional și global la COVID-19. Anume în localitățile urbane este risc mai mare de răspândire a bolii din cauza densităților mari de populație și transport public extins. Totodată, în aceste localități sunt multiple subgrupe de populații vulnerabile cu diverse nevoi socio-culturale. Riscul pentru aceste grupuri de persoane, reiese din: (1) trăiesc în locuințe aglomerate; (2) nu au acces la apă sigură și instalații de igienizare corespunzătoare; (3) mai des sunt șomeri / dependenți de economiile informale „salariul în plic”. Pe de altă parte, în localitățile urbane sunt concentrate instituțiile medicale care prin tehnologiile avansate pot asigura servicii de sănătate / îngrijire medicală de calitate înaltă.

Administrațiile publice locale (APL), fiind responsabile de guvernare și de luarea politicilor, au avut un rol important în ciclul de gestionare a situației de urgență – de la pregătire până la răspunsul și eventuala recuperare de la COVID-19. Pentru a majora eficiența gestionării, orice măsură de Sănătate Publică trebuie să fie pusă în aplicare și proiectată într-un mod în care să promoveze disponibilitatea de a fi respectată.

Așadar, la nivel național, autoritățile APL urmează: (1) să adopte o abordare coordonată multisectorială pentru întreaga societate; (2) să promoveze coordonarea și coerența măsurilor la nivelurile de guvernare; (3) să identifice pericolele și vulnerabilitățile existente; (4) să identifice și să protejeze echitabil subpopulațiile vulnerabile; (5) să monitorizeze diversele interacțiuni sociale și culturale, normele și percepțiile de sănătate; (6) să aprecieze gradul de dependență al sectorului sau economia informală; (7) să aprecieze cele mai adecvate mijloace de comunicare a informațiilor; (8) să asigure prestarea continuă de servicii esențiale; (9) să examineze asigurarea unităților medico-sanitare privind COVID-19; (10) să identifice și să mobilizeze resurse suplimentare; (11) să asigure locuințe adecvate și să anticipeze migrația exterioară și mobilitatea din partea populației; (12) să acorde atenția cuvenită menținerii bunăstării psihice; (13) să se asigure că măsurile sunt înrădăcinate într-o bază de dovezi robuste cât posibil; (14) să țină cont de impactul rezultat asupra vieții și a mijloacelor de trai.

that improve the prevention and preparedness for COVID-19 in urban settings, ensuring a robust response, with an eventual impact in the recovery stage. The information includes data on the factors unique to cities and urban settings, considerations regarding the urban preparedness, key areas of focus and preparation for future emergencies.

Preparedness in cities and other urban settlements is essential for effective national, regional and global responses to COVID-19. It is namely the urban settlements that face a higher risk of disease spread, due to the high population density and extensive public transportation networks. Moreover, these areas are resided by numerous subgroups of vulnerable populations with different sociocultural needs. The risk for these groups of people stems from: (1) living in crowded housing; (2) lack of access to safe water and sanitation and hygiene facilities; (3) higher unemployment / dependent on informal economics “wage in envelopes”. On the other side, urban settlements possess medical facilities with advanced technologies that can offer high quality medical care and services.

Local authorities, having governance and policy-making responsibilities, played an important role throughout the emergency management cycle – from preparedness to response and eventual recovery from COVID-19. In order to increase the effectiveness of management, any Public Health measure must be implemented and designed in a way that will promote willingness to comply.

Therefore, on a national level, urban authorities should: (1) adopt a coordinated multisectoral approach for the entire population; (2) promote coordination and coherence in measures across the governance levels; (3) identify existing hazards and vulnerabilities; (4) identify and equitably protect vulnerable subpopulations; (5) monitor various social and cultural interactions, health norms and perceptions; (6) consider the extent of dependency on the informal sector or economy; (7) assess the most adequate means of delivering information; (8) ensure uninterrupted (continued) provision of essential services; (9) assess whether facilities are prepared for COVID-19; (10) identify and mobilize additional resources; (11) ensure adequate housing, reduce the (habitual) risk of homelessness and anticipate the emigration and mobility of the population; (12) offer due consideration to maintaining mental wellbeing and mental health (anxiety); (13) ensure that the measures are rooted as much as possible in a robust, evidence-based framework; (14) take into consideration the impact on life and livelihood.

The current strategic plans of response to the COVID-19 pandemic and its consequences should focus on four key areas: (1) coordinating local plans in preparation for effective responses to health risks and their impact; (2) communicating the crisis and the risks and engaging the community by encouraging compliance with the measures; (3) contextually appropriate approaches to public health measures, especially physical distancing, hand hygiene, respiratory hygiene and cough etiquette; (4) access to healthcare services for COVID-19 and the continuation of essential services [40].

During recovery or between epidemic peaks, the actions should be focused on strengthening the interim guidance re-

În planurile strategice actuale de răspuns la pandemia COVID-19 și a urmărilor acesteia trebuie să se regăsească patru domenii cheie: (1) coordonarea planurilor locale pentru pregătirea răspunsurilor eficiente la riscurile și impactul asupra sănătății; (2) comunicarea riscurilor și a crizei și implicarea comunității care încurajează respectarea măsurilor; (3) abordarea contextuală adecvată privind măsurile de sănătate publică, în special distanțarea fizică, igiena mâinilor, igiena respiratorie și eticheta de tuse; (4) accesul la serviciile de asistență medicală pentru COVID-19 și continuarea serviciilor esențiale [40].

În timpul recuperării sau între vârfurile epidemice, acțiunile sunt orientate spre fortificarea măsurilor provizorii privind ajustarea sănătății publice și sociale în contextul COVID-19. Așadar, acțiunile de urgență privind COVID-19 creează imboldul dezvoltării capacităților durabile pentru situații de urgență de sănătate. Documentarea, învățarea și familiarizarea experiențelor COVID-19 vor ajuta, în viitor, la informarea și crearea unei pregătiri eficiente pentru reducerea riscurilor și a impactului în situații de urgență.

Atât la nivel local, cât și european, au existat divergențe mari în capacitatea patului de spital și a unității de anestezie terapie intensivă (ATI). Pentru a atenua presiunea asupra capacității de terapie intensivă, guvernele și spitalele naționale și regionale au început să se ajute reciproc prin transferul pacienților bolnavi critici din regiunile cele mai afectate. Franța, Italia, Olanda și Spania au organizat astfel de transfer atât în

garding the adjustment of public and social health in the context of COVID-19. Therefore, the emergency measures against COVID-19 set the stage for sustainable capacity development for health emergencies. Documentation, learning and sharing of COVID-19 experiences will help to inform and build efficient preparedness for reducing the risks and impacts of future health emergencies.

Both locally and in Europe, there has been great divergence in the number of hospital and Intensive Care Unit (ICU) beds. In order to relieve the pressure on the ICU, governments and national hospitals have begun to offer mutual assistance by transferring critically ill patients out of the heavily affected areas. France, Italy, Netherlands and Spain have organized such transfers inside their own borders, as well as with other countries, such as Austria, Germany, Luxembourg, and Switzerland. The countries were identified using the COVID-19 Health System Response Monitor (HSRM), based on the available data (up until April 24, 2020).

In the majority of cases, the cross-border transfer of patients was initiated following the interaction between the high government structures. The European solidarity is a result of various initiatives at different levels. Thus, the president of the General Department Council of Haut-Rhin from France has requested help from Germany. The Dutch Minister of Health appealed to his peer in Westphalia in northwestern Germany, as the country was facing a scenario in which its ICU capacity would be overloaded.

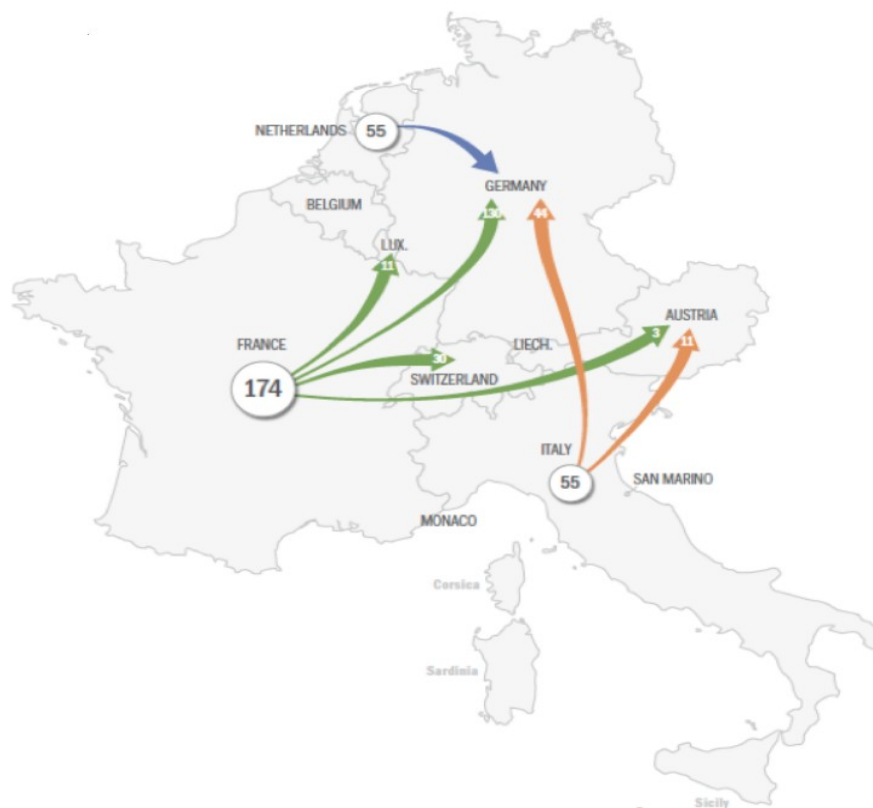


Fig. 1 Transferul transfrontalier a 300 de pacienți europeni cu COVID-19 [41].

Fig. 1 The Cross-border transfer of 300 European patients with COVID-19 [41].

interiorul țării lor, cât și cu alte țări, precum Austria, Germania, Luxemburg și Elveția. Țările au fost identificate folosind monitorul de răspuns al sistemelor de sănătate COVID-19 (HSRM) pe baza informațiilor disponibile (până la 24 aprilie 2020).

Transferul transfrontalier de pacienți a fost inițiat în majoritatea cazurilor după interacțiunile de conducere de la nivel înalt. Solidaritatea din regiunile europene rezultă din inițiative variate de la niveluri diferite. Așadar, șeful administrației locale a districtului administrativ Haut-Rhin din Franța a solicitat ajutor din Germania. Ministrul Olandez al Sănătății i-a cerut sprijin ministrului Sănătății din Westfalia (Germania), în timp ce țara se confrunta cu un scenariu în care capacitatea ATI ar putea fi epuizată.

Localitățile urbane cu instituții medicale terțiare și de specialitate, de obicei, sunt orientate la un număr mare de populație, în schimb, au acces slab la servicii de îngrijire (uneori din cauza barierelor financiare). Aceste spitale și unități de sănătate reprezintă, adesea, elemente critice pentru puterea sistemelor de sănătate locală și națională. Orașele, de asemenea, acționează ca puncte de intrare pentru sosirea ajutorului medical și umanitar.

În mod colectiv, aceste dinamici necesită măsuri de pregătire unice pentru orașe și alte așezări urbane. Prezența vulnerabilităților prezente în materie de sănătate și a disparităților sociale impune abordarea nevoilor celor mai vulnerabile populații și construirea rezistenței într-o manieră incluzivă. Autoritățile locale dețin responsabilitatea de guvernare și de luare a politicilor, care deseori includ servicii medicale și de sănătate publică cu un rol important în întregul ciclu de gestionare a situațiilor de urgență.

Datele expuse anterior au cuprins noile aranjamente de guvernare și parteneriate pentru soluționarea crizei. Subgrupele

Urban settlements with tertiary and specialized medical institutions usually serve a large population, however the access to medical care is poor (sometimes due to financial barriers). These hospitals and health facilities often represent a critical element in the strength of local and national health systems. The cities also act as entry points for medical and humanitarian aid.

Collectively, these dynamics call for unique preparedness measures for cities and other urban settlements. The presence of pressing vulnerabilities in healthcare and social disparity, requires addressing the needs of the most vulnerable populations and building resilience in an inclusive manner. Local authorities have governance and policy-making responsibilities, often including medical and public health services, which play an important role throughout the emergency management cycle.

The data outlined above included the new government arrangements and partnerships for tackling the crisis. The vulnerable subgroups of the urban population are presented in the following graph.

Optimal preparedness in urban settlements is essential for an effective national strategy with regional and global responses to COVID-19. The strategic preparedness and response plan, the strategy update and critical preparedness, readiness and response actions represent key actions that every country should implement in its fight against COVID-19. In order to be effective, public health measures should be implemented in a way that would promote the willingness to comply. Moreover, to further increase the effectiveness of health measures, the urban authorities should be involved in all the stages of emergency management.

The sectors involved in COVID-19 preparedness: (1) health-care; (2) social services, protection; (3) education; (4) public

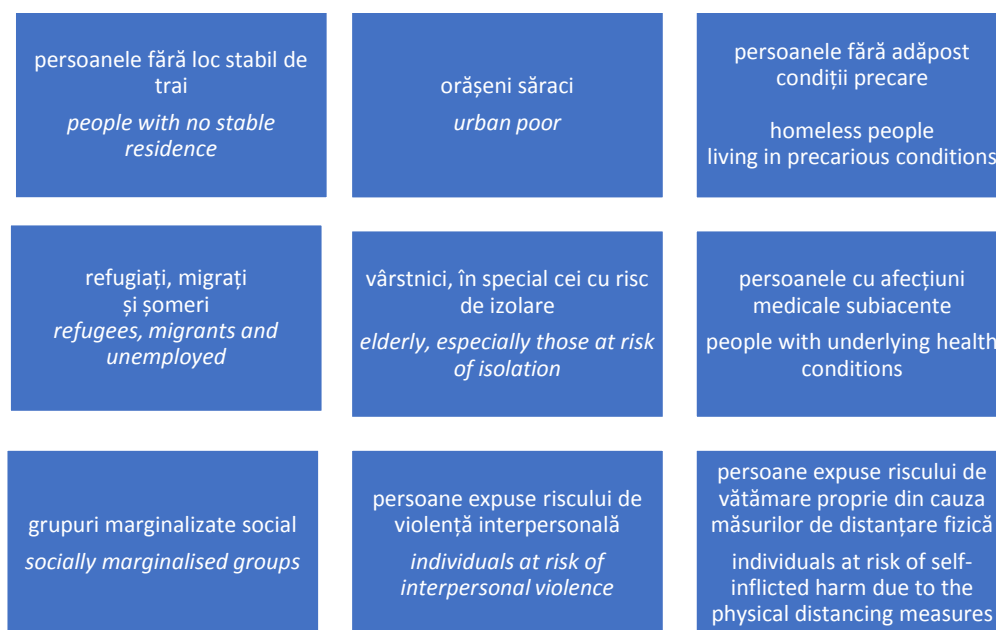


Fig. 2 Grupuri vulnerabile în focare de pandemie COVID-19 [40].

Fig. 2 Vulnerable groups in the COVID-19 pandemic outbreak [40].

vulnerabile a populației din mediul urban sunt prezentate în figura de mai jos.

Pregătirea optimă în localitățile urbane este esențială pentru o strategie națională eficientă cu răspunsuri regionale și globale la COVID-19. Planul strategic de pregătire și răspuns, actualizarea strategiei și pregătirea critică, acțiunile de pregătire și de răspuns reprezintă acțiunile cheie pe care trebuie să le întreprindă orice țară în lupta cu COVID-19. Pentru a fi eficiente, măsurile de sănătate publică trebuie să fie puse în aplicare și proiectate într-un mod care să promoveze disponibilitatea de a fi respectate. De asemenea, pentru creșterea eficienței măsurilor de sănătate, obligator, în toate etapele managementului de urgență, autoritățile urbane trebuie să fie angajate.

Sectoarele care sunt implicate în pregătirea răspunsului la pandemia COVID-19 sunt următoarele: (1) sănătate; (2) servicii sociale și de protecție; (3) educație; (4) transport public; (5) servicii comunale și energie; (6) servicii de sănătate mintală; (7) servicii comunicare și TI; (8) apă, canalizare, igienă; (9) protecție civilă, securitate; (10) comerț și economie; (11) sănătatea veterinară și animală; (12) parlamentari și multe altele.

În exemplul care urmează – „*Perspective socio-economice de închiderea instituțiilor de învățământ*” – ne-am focusat pe vulnerabilitatea copiilor și familiei acestora, care reflectă direct pregătirile la primele trei răspunsuri [31, 41, 42].

Așadar, dezastrele sau stresurile, suferite de oameni, reprezintă stări cu impact negativ pentru viață și dezvoltare, exemple: divorțul părinților sau accidentele rutiere, acte de violență generate de oameni, războiul și dezastrele naturale (cutremure sau pandemii) [43]. Studiarea dezastrelor anterioare permite o pregătire bună față de cele de altă natură [6, 44].

Spre exemplu, atacurile teroriste din 11 septembrie, fiind planificate și realizate o singură dată, au avut un efect traumatizant pentru multe persoane, atât direct, cât și indirect. Un studiu de psihopatologie la copii, efectuat la 6 luni după 11 septembrie [45, 46], a constatat: copiii părinților care și-au pierdut locul de muncă sau au fost restricționați în călătoriile lor, după 11 septembrie, aveau predispoziție spre tulburări de stres posttraumatic sau de altă natură. Experiențele de adversitate legate de dezastre se extind dincolo de expunerea traumatică și includ efectele de ondulare pe termen lung ale problemelor de viață post-dezastru și a dificultăților economice. Astfel, serviciile de sănătate mintală devin necesare, acestea concentrându-se pe impactul dezastrelor asupra vieții oamenilor. Un studiu efectuat la 3 ani după atacurile din 11 septembrie, asupra adolescenților și membrilor familiei, a constatat că minoritățile cu venituri mici și adolescenții monoparentali au fost grupurile cele mai afectate [47].

Unul dintre principalii factori, care nu trebuie ignorat, este impactul economic asupra societății [48]. Când școlile sunt închise, participanții care trebuie să meargă la muncă sunt impuși să găsească rapid remedii pentru a avea grijă de copiii lor. În caz contrar, copilul rămâne singur acasă inevitabil [48]. În general, închiderea instituțiilor este o problemă mult mai serioasă și urgentă, mai ales pentru părinții care au copii de grădiniță, decât pentru părinții elevilor de gimnaziu și liceu [49].

transportation; (5) housing and energy; (6) mental health services; (7) communication and IT services; (8) water, sanitation, hygiene; (9) civil defense, security; (10) commerce and economy; (11) veterinary and animal health; (12) parliamentarians and many others.

In the following example “*Socio-economic perspectives of school closures*”, we have focused on the vulnerability of children and their families, which directly reflects the preparations for the first three responses [31, 41, 42].

The disasters and stressors experienced by humans are states with a detrimental impact on life and development. Examples include parental divorce or vehicle accidents, human-generated acts of violence, such as war, and natural disasters, such as earthquakes or pandemics [43]. Studying previous disasters can help us better prepare for new ones, of another nature [6, 44].

For example, the 9/11 terrorist attack, carried out only once, has had a traumatizing effect for numerous people, both directly and indirectly. A psychopathology study conducted on children 6 months after the 9/11 attacks [45, 46], concluded that children whose parents lost their jobs or were affected by the travel restrictions were more prone to posttraumatic stress disorder or other kinds of afflictions. The adversity related to the experienced disasters extends beyond the traumatic exposure and includes the long-term ripple effects of post-disaster life issues and economic difficulties. Therefore, mental health services take on a central role, focusing on the impact of disasters upon people’s lives. One study conducted 3 years after the 9/11 attacks, on adolescents and family members, concluded that the adolescents belonging to minorities, low-income, and single-parent households were the most affected groups [47].

One of the main factors that should not be overlooked is the economic impact on society [48]. When schools are closed down, individuals who should be going to work are faced with the urgent need to find supervision alternatives for their children. Otherwise, it is inevitable that children stay alone at home [48]. Generally speaking, the closure of these institutions is much more serious for parents of kindergarten-aged children rather than those of middle and high schoolers [49]. These children are too young to help themselves, therefore one of the parents has to work less or even give up work altogether when the institutions close, which increases the probability of financial issues in these families [49]. Following the closure of childcare centers, working parents need different sources of care for their children. Studies suggest that respiratory infection rates are lower in childcare groups with less than six children [50]. It is very difficult to find such facilities when the institutions are closed down due to a pandemic.

As a response to COVID-19, the governments of developed nations have created emergency programs for children and parents who require child care assistance due to the extensive closedowns of childcare centers, kindergartens and schools [6, 51].

At the same time, in low income households or unstable marriages, the prolonged closure of schools may lead children to encounter difficulties in the learning process [52]. In the

Copiii de grădiniță sunt mult prea mici pentru a se ajuta, și, prin urmare, unul dintre părinți trebuie să muncească mai puțin sau chiar este nevoit să renunțe la job, odată cu închiderea instituției, ceea ce crește probabilitatea apariției dificultăților economice în familiile date [49]. După închiderea centrelor de îngrijire a copiilor, părinții care lucrează au nevoie de surse diferite de îngrijire pentru copiii lor. Studiile sugerează că ratele de infecție respiratorie sunt mai mici la grupurile de îngrijire a copiilor cu mai puțin de șase copii [50]. Este foarte dificil să găsești astfel de facilități într-un moment în care instituțiile sunt închise din cauza unor pandemii.

Ca răspuns la COVID-19, guvernarea din țările cu economie dezvoltată a elaborat programe de urgență pentru copiii și părinții care au nevoie de asistență pentru îngrijirea copilului din cauza închiderilor extinse a centrelor de îngrijire a copiilor, grădinițelor și școlilor [6, 51].

Totodată, pentru gospodăriile cu venituri mici sau pentru familiile în care căsătoria părinților este instabilă, durata îndelungată de închidere a școlii poate duce la o dificultate mai mare în procesul de studiu al copilului [52]. Pe termen mai lung, cu atât mai probabil, copilul va abandona studiile. De asemenea, elevii care se bazează pe masa de prânz gratuită servită la școală se pot confrunta cu probleme conexe [53, 54].

Închiderea programelor de îngrijire (preșcolare și învățământ primar) a copiilor ar putea provoca grave implicații financiare și pentru instituțiile și angajații respectivelor programe [55]. Multe programe de îngrijire a copiilor sunt afaceri mici sau sunt conduse de instituții bazate pe credință. Închiderea acestor programe din cauza unei pandemii poate duce la întreruperea pe termen lung a furnizării unor astfel de servicii. Deși există dovezi că închiderea școlilor poate atenua sfera unei epidemii, acestea au un impact substanțial asupra economiei unei societăți, inclusiv, a costului enorm al productivității pierdute din cauza absenței părinților de la locul de muncă [56].

Pentru părinții care nu pot renunța la locul de muncă, această situație poate provoca suferință. Prin urmare, impactul închiderii școlilor variază în funcție de factorii socio-economici și de mediul de acasă. Dacă închiderea școlii ar dura 3 luni, 93% din gospodăriile cu venituri mici s-ar confrunta cu probleme financiare grave, spre deosebire de 64% din gospodăriile cu venituri mari [45, 57, 58]. Această proporție scade la 84%, respectiv 37%, dacă oamenii stau acasă timp de 1 lună. Un studiu din Marea Britanie a descoperit că aproximativ 1% din produsul intern brut din Marea Britanie ar putea fi afectat de închiderea școlii timp de 12 săptămâni [59]. Această constatare indică faptul că strategiile care implică închiderea școlilor pot reduce produsul intern brut din SUA cu 6,0%. Toate cele relatate demonstrează importanța focusării asupra problemelor economice, care sunt impuse de pandemia COVID-19.

De exemplu, Comisia Europeană oferă previziuni pesimiste pentru economia românească: deficit de 9,2% din PIB, scădere economică de 6% în 2020 [60]. În ceea ce privește șomajul, Comisia Europeană se așteaptă ca acesta să crească de la un minim istoric de 3,9% în 2019 până la 6,5% în 2020, pe măsură ce unele firme se vor închide din cauza crizei COVID-19. Sa-

long term, they would be more likely to drop out. Moreover, the pupils who rely on free school meals may also encounter related issues [53, 54].

The closure of childcare programs (kindergarten and elementary schools) may lead to serious financial implications for these institutions and their employees [55]. Many childcare programs are small businesses or are run by faith-based institutions. The closure of these programs due to a pandemic may lead to a long-term disruption of these services. Although the evidence suggests that the closure of schools can mitigate the scope of an epidemic, it has a significant impact on a society's economy, including the enormous cost of the productivity loss due to the absence of parents at the workplace [56].

This could cause significant distress for the parents who cannot quit their job. Consequently, the impact of school closures varies depending on the socioeconomic factors and the house environment. If the closure lasted three months, 93% of low-income households would face serious financial issues, compared to 64% of high-income households [45, 57, 58]. This proportion would drop to 84%, and 37% respectively, if the closure lasted one month. A study conducted in the UK concluded that approximately 1% of the GDP could be affected by the closure of schools for 12 weeks [59]. This conclusion indicates that the strategies involving the closure of schools could reduce the GDP by as much as 6.0% in the US. All the facts outlined above prove the importance of focusing on the economic issues created by the COVID-19 pandemic.

For example, the European Commission offers a pessimistic forecast for the Romanian economy: a 9.2% GDP deficit, a 6% economic drop in 2020 [60]. Concerning unemployment, the European Commission expects it to increase from a historical low of 3.9% in 2019 to 6.5% in 2020, as many firms will close down due to the COVID-19 crisis. The nominal wages are expected to experience only a modest increase in 2020, following several years of consecutive growth. Additionally, the inflation is expected to drop to 2.5% in 2020, mainly due to the significant drop in oil prices. The base inflation will also drop, though it will remain above 3% in 2020 and 2021 [60].

Conclusions

The year 2020 will remain in the history the history of humanity and medicine, as the year in which the emergence and spread of a globally unknown infection required the unprecedented mobilization of the international community and substantially changed attitudes, behaviors, lifestyles and the activity of many people. A considerable global effort in the management of COVID-19 disease has been made by the World Health Organization, which has continuously provided detailed recommendations on how to react and respond to the pandemic. Experience of countries with widespread community transmission such as China, Iran, Italy, Spain and others has shown that the pandemic can be limited when strategies and tactics for responding to public health outbreaks are

lariile nominale sunt preconizate să crească doar moderat în 2020 după mai mulți ani de creșteri. De asemenea, se așteaptă scăderea inflației la 2,5% în 2020, în principal ca urmare a scăderii semnificative a prețului petrolului. Inflația de bază va scădea și ea, totuși rămânând deasupra nivelului de 3% în 2020 și 2021 [60].

Concluzii

Anul 2020 va rămâne în istoria omenirii și a medicinei, ca anul în care apariția și răspândirea unei infecții necunoscute la nivel global, a necesitat mobilizarea fără precedent a comunității internaționale și a schimbat substanțial atitudinile, comportamentele, modul de viață de activitatea multor oameni. Un efort considerabil la nivel mondial în managementul maladiei COVID-19 a fost realizat de către Organizația Mondială a Sănătății, care a oferit continuu recomandări detaliate privind modul de reacție și răspuns în situația de pandemie. Experiența din țările cu transmisie comunitară pe scară largă a arătat că pandemia poate fi limitată atunci când strategiile și tactica de răspuns la focare de sănătate publică sunt puse în aplicare din timp.

Managerii din sănătate se confruntă în prezent cu provocarea de a găsi un echilibru corect între două obiective concurente: asigurarea capacităților adecvate pentru a trata persoanele afectate de COVID-19 și prestarea de servicii necesare pentru menținerea sănătății populației, iar reorganizarea infrastructurii și reprofilarea forței de muncă pentru a răspunde pandemiei COVID-19 au necesitat o restructurare considerabilă a îngrijirilor în majoritatea țărilor. Amânarea asistenței spitalicești non-urgente și trecerea la telemedicină, aplicarea programelor informaționale și instrumentelor digitale, managementul pacienților la domiciliu, asistența comunitară pentru sănătatea generală și mintală, facilitarea continuării lanțului de aprovizionare cu medicamente și restructurarea infrastructurii reprezintă unele dintre măsurile fundamentale ce țin de reorganizarea și restructurarea asistenței medicale la etapa actuală în majoritatea țărilor.

Una din problemele care necesită o soluționare urgentă este asigurarea financiară suplimentară pentru ca sistemele de sănătate să facă față epidemiilor, dar și să mențină celelalte servicii de sănătate esențiale.

Contribuția autorilor

Autorii au contribuit în mod egal la căutarea literaturii științifice, selectarea bibliografiei, citirea și analiza referințelor biografice, la scrierea manuscrisului și la revizuirea lui colegială. Toți autorii au citit și au aprobat versiunea finală a articolului.

Declarația conflictului de interese

Nimic de declarat.

implemented in time.

Healthcare managers are currently facing the challenge of finding the right balance between two competing goals: ensuring adequate capacity to treat people affected by COVID-19 and providing services needed to maintain the health of the population, and reorganizing infrastructure and reshaping the workforce to respond to the COVID-19 pandemic which requires considerable restructuring of care in most countries. Postponement of non-emergency hospital care and transition to telemedicine, application of informational programs and digital tools; home patient management; community assistance for general and mental health, facilitating the supply of medicines and infrastructure reform are some of the key measures related to the reorganization and restructuring of healthcare at the current stage in most countries.

One of the issues that need to be addressed urgently is additional financial provision for health systems to cope with epidemics but also to maintain other essential health services.

Authors' contribution

The authors contributed equally to the search for scientific literature, the selection of bibliography, the reading and analysis of biographical references, the writing of the manuscript and its peer review. All authors have read and approved pour united final article.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

Referințe / references

- Jin Y, Yang H, Ji W. *et al.* Virology, epidemiology, pathogenesis and control of COVID-19. *Viruses.*, 2020; doi: 10.3390/v12040372.
- Huang C., Wang Y, Li Z. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020; 395: 497-506.
- Lu H., Stratton C., Tang Y. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: the mystery and the miracle. *J. Med. Virol.*, 2020; 92: 401-402.
- Lu R., Zhao X., Li J. *et al.* Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, 2020; 395: 565-574.
- Perlman S., Netland J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nat. Rev. Microbiology*, 2009; 7: 439-450.
- Yin Y, Wunderink R. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology*, 2018; 23: 130-137.
- World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 (15 May 2020). <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>. Accessed May 18 2020.
- World Health Organization. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Accessed May 18 2020.
- United Nations Development Programme. Pandemia COVID-19. Umanitatea are nevoie de liderism și solidaritate pentru a învinge COVID-19. <https://www.md.undp.org/content/moldova/ro/home/coronavirus.html>. Accessed May 18 2020.
- Glasper A. Potential global pandemics: the role of the WHO and other public health bodies. *Br. J. Nurs.*, 2020; 29 (5): 322-323.
- United Nations International Children's Emergency Fund. OMS și UNICEF își unesc forțele împotriva pandemiei, prin intermediul Fondului de solidaritate pentru combaterea COVID-19. <https://www.unicef.org/moldova/comunicate-de-pres%C4%83/oms-%C8%99i-unicef-%C3%AE%C8%99i-unesc-for%C8%9Bele-%C3%AEmpotriva-pandemiei-prin-intermediul-fondului>. Accessed May 18 2020.
- World Health Organization. WHO Timeline – COVID-19. <https://www.who.int/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline-covid-19>.
- World Health Organization. National capacities review tool for a novel coronavirus. <https://www.who.int/publications-detail/national-capacities-review-tool-for-a-novel-coronavirus>. Accessed May 18 2020.
- World Health Organization. Strategic preparedness and response plan. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/strategies-and-plans>. Accessed May 18 2020.
- World Health Organization. COVID-19 Partners Platform & Supply Portal. <https://covid-19-response.org/>. Accessed May 18 2020.
- World Health Organization. News-room. <https://www.who.int/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline-covid-19>. Accessed May 18 2020.
- World Health Organization. Global surveillance for COVID-19 caused by human infection with COVID-19 virus: interim guidance. <https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-covid-19-caused-by-human-infection-with-covid-19-virus-interim-guidance>. Accessed May 18 2020.
- European Commission. Coronavirus: Commission launches data sharing platform for researchers. https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/IP_20_680. Accessed May 18 2020.
- COVID-19 Data Portal. <https://www.covid19dataportal.org>. Accessed May 18 2020.
- World Health Organization. Surveillance strategies for COVID-19 human infection. <https://www.who.int/publications-detail/surveillance-strategies-for-covid-19-human-infection>. Accessed May 18 2020.
- World Health Organization. WHO Academy. <http://academy.who.int>. Accessed May 18 2020.
- Lim J., Jeon S., Shin H. *et al.* Case of the index patient who caused tertiary transmission of COVID-19 infection in Korea: The application of lopinavir / ritonavir for the treatment of COVID-19 infected pneumonia monitored by quantitative RT-PCR. *J. Korean Med. Sci.*, 2020; 35.
- Won J., Lee S., Park M. *et al.* Development of a laboratory-safe and low-cost detection protocol for SARS-CoV-2 of the coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Exp Neurobiol.*, 2020.
- World Health Organization. Advice on the use of masks in the community, during home care and in healthcare settings in the context of the novel coronavirus (†2019-nCoV)† outbreak: interim guidance, 29 January 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330987>. Accessed May 18 2020.
- El Bcheraoui C., Mimche H., Miangotar Y. *et al.* Burden of disease in francophone Africa, 1990–2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet Global Health*, 2020; 8: 341-351.
- Hopman J., Allegranzi B., Mehtar S. Managing COVID-19 in low- and middle-income countries. *JAMA*, 2020.
- Ling Y, Xu S, Lin Y. *et al.* Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin. Med. J.*, 2020.
- Lin Q, Zhao S, Gao D. *et al.* A conceptual model for the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in Wuhan, China with individual reaction and governmental action. *International Journal of Infectious Diseases*, 2020; 93: 211-216.
- Di Gennaro F, Pizzol D, Marotta C. *et al.* Coronavirus Diseases (COVID-19) current status and future perspectives: a narrative review. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2020; 17 (8): 2690.
- WHO. OMS Moldova. <https://www.facebook.com/pg/OMSMoldova/posts>. Accessed May 18 2020.
- Bahn G. Coronavirus Disease 2019, School Closures, and Children's Mental Health. *J. Korean Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2020; 31 (2): 74-79.
- World Health Organization. Cross-Country Analysis. How are countries using digital health tools in responding to covid-19? <https://analysis.covid19healthsystem.org/index.php/2020/04/28/how-are-countries-using-digital-health-tools-in-responding-to-covid-19/>. Accessed May 18 2020.
- Deutsches Ärzteblatt International. Epidemiological measures in the context of the COVID-19 pandemic. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/112048/Spahn-Schrittweise-Rueckkehr-in-einen-Regelbetrieb-in-Kliniken>. Accessed May 18 2020.
- Chan K., Wong V., Tang S. COVID-19: an update on the epidemiological, clinical, preventive and therapeutic evidence and guidelines of integrative Chinese-Western medicine for the management of 2019 novel coronavirus disease. *Am. J. Chin. Med.*, 2020; 13: 1-26.
- Yang X, Yu Y, Xu J. *et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respirator Med.*, 2020; 2600: 1-7.

36. Respiratory rehabilitation committee of Cardiopulmonary rehabilitation group of Chinese society of physical medicine and rehabilitation. *Chinese Association of Rehabilitation Medicine*, 2020; 43: e029.
37. Bundesministerium für Gesundheit. Ein neuer Alltag auch für den Klinikbetrieb in Deutschland. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/C/Coronavirus/Faktenpapier_Neuer_Klinikalltag.pdf. Accessed May 18 2020.
38. World Health Organization. Cross-Country Analysis. How are countries reorganizing non-covid-19 health care service delivery? <https://analysis.covid19healthsystem.org/index.php/2020/05/06/how-are-countries-reorganizing-non-covid-19-health-care-service-delivery/>. Accessed May 18 2020.
39. World Health Organization. Health systems governance and financing & COVID-19. <https://www.who.int/teams/health-financing/covid-19>. Accessed May 18 2020.
40. World Health Organization. Strengthening Preparedness for COVID-19 in Cities and Urban Settings. <https://www.who.int/publications-detail/strengthening-preparedness-for-covid-19-in-cities-and-urban-settings>. Accessed May 18 2020.
41. Kang L., Li Y., Hu S. *et al.* The mental health of medical workers in Wuhan, China dealing with the 2019 novel coronavirus. *Lancet Psychiatry*, 2020; 7: e14.
42. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). How COVID-19 Spreads. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/transmission.html>. Accessed May 18 2020.
43. Shaw J., Espinel Z., Shulz J. Care of children exposed to the traumatic effects of disaster. Washington, DC. *American Psychiatric Publishing*, 2012.
44. Cauchemez S., Van Kerkhove M., Archer B. *et al.* School closures during the 2009 influenza pandemic: national and local experiences. *BMC Infect. Dis.*, 2014;14: 207.
45. Blendon R., Koonin L., Benson J. *et al.* Public response to community mitigation measures for pandemic influenza. *Emerg Infect Dis.*, 2008; 14: 778-786.
46. Comer J., Fan B., Duarte C. *et al.* Attack-related life disruption and child psychopathology in New York City public schoolchildren 6-months post-9/11. *J. Clin. Child. Adolesc. Psychol.*, 2010; 39: 460-469.
47. Mann M., Li J., Farfel M. *et al.* Adolescent behavior and PTSD 6-7 years after the World Trade Center terrorist attacks of September 11, 2001. *Disaster Health*, 2015; 2: 121-129.
48. Xue Y., Kristiansen I., de Blasio B. Dynamic modelling of costs and health consequences of school closure during an influenza pandemic. *BMC Public Health*, 2012; 12: 962.
49. Stevenson E., Barrios L., Cordell R. *et al.* Pandemic influenza planning: addressing the needs of children. *Am J Public Health*, 2009; 99 (Suppl 2): S255-S260.
50. National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Early Child Care Research Network, Bradley R. Child care and common communicable illnesses in children aged 37 to 54 months. *Arch Pediatr Adolesc Med.*, 2003; 157: 196-200.
51. The Korean Herald. Govt. to extend child care hours as virus outbreak continues. <http://www.koreaherald.com/view.php?ud=20200306000569>. Accessed May 18 2020.
52. Blendon R., Koonin L., Benson J. *et al.* Public response to community mitigation measures for pandemic influenza. *Emerg Infect Dis.*, 2008; 14: 778-786.
53. Lake M. What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research. *Clin Med (Lond)*, 2020; 20: 124-127.
54. Xiang Y., Yang Y., Li W. *et al.* Timely mental health care for the 2019 novel coronavirus outbreak is urgently needed. *Lancet Psychiatry*, 2020; 7: 228-229.
55. Lim J., Jeon S., Shin H. *et al.* Case of the index patient who caused tertiary transmission of COVID-19 infection in Korea: the application of lopinavir / ritonavir for the treatment of COVID-19 infected pneumonia monitored by quantitative RT-PCR. *J. Korean Med. Sci.*, 2020; 35.
56. Mann M., Li J., Farfel M. *et al.* Adolescent behavior and PTSD 6-7 years after the World Trade Center terrorist attacks of September 11, 2001. *Disaster Health*, 2015; 2: 121-129.
57. National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Early Child Care Research Network, Bradley R. Child care and common communicable illnesses in children aged 37 to 54 months. *Arch Pediatr Adolesc Med.*, 2003; 157: 196-200.
58. Park S., Park Y. Mental health care measures in response to the 2019 novel coronavirus outbreak in Korea. *Psychiatry Investig.*, 2020; 17: 85-86.
59. Sadique M., Adams E., Edmunds W. Estimating the costs of school closure for mitigating an influenza pandemic. *BMC Public Health*, 2008; 8: 135.
60. Digi24. Comisia Europeană, previziuni pesimiste pentru economia românească: Deficit de 9,2% din PIB, scădere economică de 6% în 2020. <https://www.digi24.ro/stiri/economie/comisia-europeana-previziuni-pesimiste-pentru-economia-romaneasca-deficit-de-92-scadere-economica-de-6-din-pib-in-2020-1302850>. Accessed May 18 2020.

ARTICOL DE SINTEZĂ

Reorganizarea subdiviziunilor unei instituții medicale în vederea acordării asistenței medicale pacienților infectați cu SARS-CoV-2

Elena Ciobanu^{1†}, Mihai Pîslă^{2†}, Valeriu Pantea^{3†},
Ion Bahnarel^{1†}

¹*Catedra de igienă generală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;*

²*Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale, Chișinău, Republica Moldova;*

³*Agenția Națională pentru Sănătate Publică, Chișinău, Republica Moldova.*

Data primirii manuscrisului: 01.06.2020

Data acceptării spre publicare: 05.06.2020

Autor corespondent:

Elena Ciobanu, dr. șt. med., conf. univ.

Catedra de igienă generală

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: elena.ciobanu@usmf.md

REVIEW ARTICLE

Reorganization of healthcare institutions providing medical assistance to patients with SARS-CoV-2 infection

Elena Ciobanu^{1†}, Mihai Pîslă^{2†}, Valeriu Pantea^{3†},
Ion Bahnarel^{1†}

¹*Chair of general hygiene, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;*

²*Clinical Hospital of the Ministry of Health, Labor and Social Protection, Chisinau, Republic of Moldova;*

³*National Agency for Public Health, Chisinau, Republic of Moldova.*

Manuscript received on: 01.06.2020

Accepted for publication on: 05.06.2020

Corresponding author:

Elena Ciobanu, PhD, assoc. prof.

Chair of general hygiene

Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Ștefan cel Mare și Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: elena.ciobanu@usmf.md

Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat

Acest nou virus și această boală nu au fost cunoscute înainte de apariția focarului în Wuhan, China, în decembrie 2019. Țările afectate de pandemie au pregătit un plan urgent și un complex de măsuri care ar reduce rata morbidității și mortalității, însă nu în toate cazurile acțiunile întreprinse s-au dovedit a fi eficiente.

Ipoteza de cercetare

Reflectarea informațiilor cu referire la pregătirea și modul de adaptare al instituțiilor medicale (în special, de profil staționar) în vederea acordării asistenței medicale pacienților infectați cu SARS-CoV-2.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Articolul prezintă o sinteză a informațiilor din literatura de specialitate, din mediul on-line privind modalitatea de gestionare și reorganizare a instituțiilor medicale în perioada pandemiei COVID-19, măsurile întreprinse de statele afectate pentru a ține sub control răspândirea infecției, precum și trasarea și evidențierea direcțiilor prioritare recomandate de a fi respectate la nivel național.

What is not known yet, about the topic

The novel virus and disease were not known until the outbreak in Wuhan, China, in December 2019. The countries affected by the coronavirus pandemic have prepared an emergency plan and a set of control measures that would reduce morbidity and mortality rates, although these proved to be ineffective in some cases.

Research hypothesis

Reflections upon the organization and restructuring of healthcare institutions (inpatient services, particularly) in order to provide medical assistance to SARS-CoV-2 infected patients.

Article's added novelty on this scientific topic

This article is a data review, retrieved from the online sources on the management and reorganization of medical institutions during the COVID-19 pandemic, the measures to be undertaken by affected countries in order to control the infection spread, as well as tracing out and highlighting the priority-setting recommendations to be followed at national level.

Rezumat

Introducere. Experiența țărilor în timpul pandemiei de COVID-19 a demonstrat că, nivelul de rezistență al instituțiilor medicale la impact, capacitatea de a-și păstra sau restabili în termeni restrânși și în condiții complicate funcționalitatea infrastructurii și aptitudinea de muncă a personalului, condiționează calitatea și volumul asistenței medicale acordate populației afectate. Creșterea rapidă a necesităților de îngrijiri medicale pot în scurt timp depăși potențialul (uman, material, tehnic) nu numai al spitalului, ci și al întregului sistem de asistență medicală, în ansamblu.

Material și metode. Studiul s-a axat pe analiza articolelor științifice, rapoartelor și ghidurilor publicate *online*. Principala unitate de analiză, din punct de vedere metodologic, a fost „instituția medicală în SARS-CoV-2”. Pentru colectarea informațiilor, a fost utilizat motorul de căutare *Google search*, baze de date și platforme cu acces deschis. Perioada de referință a fost cuprinsă între 01.11.2019 – 31.05.2020.

Rezultate. În prezentul articol, sunt reflectate un șir de aspecte ce țin de pregătirea și modul de adaptare al unei instituții medicale (în special, de profil staționar) în vederea acordării asistenței medicale pacienților infectați cu SARS-CoV-2, experiența țărilor, dar și deficiențele constatate. În acest context, toate statele au inițiat acțiuni îndreptate spre stoparea răspândirii virusului ca răspuns la situația de urgență de sănătate publică, însă ele s-au confruntat cu multe dificultăți în fazele incipiente, ceea ce este atribuit următoarelor motive: capacitățile cu care s-a reacționat la starea de urgență; mecanismul interactiv de răspuns la urgență; rezerve de urgență inadecvate și insuficiente; posibilitatea de extindere a capacităților pentru carantină și internare într-o perioadă scurtă; fluxul de pacienți; gestionarea și organizarea spitalelor în vederea securității; instruirea personalului medical etc.

Concluzii. Reorganizarea și adaptarea instituțiilor medicale la activitate în condiții de epidemie sau pandemie necesită eforturi substanțiale, fapt condiționat de complexitatea și urgența realizării măsurilor specifice.

Cuvinte cheie: reorganizare, instituții medicale, pacienți infectați cu SARS-CoV-2.

Introducere

Actualmente, omenirea se confruntă cu o multitudine de pericole naturale sau provocate de activitatea umană, care afectează populația, economia țărilor și mediul înconjurător. Cercetătorii în domeniu menționează că fenomenele respective și-au mărit atât intensitatea, cât și periodicitatea, mai cu seamă, în ultimele decenii.

În gama acțiunilor ce țin de pregătirea, răspunsul și lichidarea consecințelor urgențelor de sănătate publică, un rol crucial îi revine sistemului de sănătate, în ansamblu, și fiecărei instituții medico-sanitare în parte, în special, spitalelor. De nivelul de rezistență al acestora la impact, de capacitatea de a-și păstra sau restabili în termeni restrânși și în condiții complicate funcționalitatea infrastructurii și aptitudinea de muncă a

Abstract

Introduction. The experience of many countries facing COVID-19 pandemic has proven that the healthcare service quality and volume provided to the infected population largely depend upon the resistance level of medical institutions, their ability to maintain or restore within a limited time and under difficult conditions, as well as proper infrastructure functionality and the employee capacity. The growing demand for healthcare assistance soon exceeds the hospital potential (human, material, and technical means), as well as of the overall health care system.

Material and methods. The study focused on reviewing online scientific articles, reports and guidelines. From a methodological point of view, this data review was mainly related to the “medical institutions during SARS-CoV-2”. The *Google search* engine, open access databases and platforms were used to collect relevant information within a reference period of 01.11.2019 to 31.05.2020.

Results. This article reveals a number of issues related to the management and adaptation of medical institutions (of inpatient care departments) in order to provide health care to patients infected with SARS-CoV-2, as well as the experience and challenges faced by different countries. In this regard, all countries initiated actions aimed at preventing the virus spread as a result of emergency public health situation, however many difficulties arose in the early stages due to following reasons: poor emergency preparedness and response capacities; lack of an interactive emergency response mechanism; inadequate and insufficient emergency resources; poor hospital capacity expansion for quarantine in a short period of time; high patient flow; rapid management and reconfiguration of hospital security services; medical staff training etc.

Conclusions. The reorganization and adaptation of healthcare institution activity under epidemic or pandemic conditions requires substantial efforts, conditioned by complex and emergency specific measures.

Key words: reorganization, healthcare institutions, patients with SARS-CoV-2 infection.

Introduction

Today, humanity faces many natural or man-made dangers that affect the population, the current economic growth and the environment. The researchers reported that these phenomena have increased both in their intensity and in periodicity, particularly in recent decades.

The overall health system and each separate healthcare institution, especially hospitals play a crucial role in the range of actions related to the preparedness, response and liquidation of the consequences of public health emergencies. Health care quality and volume provided to the infected population largely depends upon their level of resistance to challenges, their ability to maintain or restore within a limited time and under difficult conditions, as well as on the infrastructure

personalului, va depinde, în cea mai mare măsură, calitatea și volumul asistenței medicale acordate populației afectate și, în rezultat final, numărul de vieți omenești salvate.

Această axiomă și-a regăsit, a câta oară, confirmarea și în cadrul răspunsului la pandemia cauzată de coronavirusul de tip nou (COVID-19), care a invadat începând cu finele anului 2019 întreaga lume. Una din caracteristicile distinctive ale oricărei epidemii sau pandemii este apariția în perioade scurte de timp a unui număr mare (adesea, excesiv) de pacienți care urmează a fi izolați prin spitalizare, fiind, ulterior, tratați în condiții complicate impuse de necesitatea respectării stricte a mai multor măsuri antiepidemice și de siguranță. Concomitent, creșterea rapidă a necesităților de îngrijiri medicale, pot în scurt timp depăși potențialul (uman, material, tehnic) nu numai al spitalului, ci al întregului sistem de asistență medicală în ansamblu. Epidemia supune unor riscuri majore personalul medical implicat în acordarea asistenței medicale, drept rezultat, o parte semnificativă a acestuia poate lipsi de la locurile de muncă. În plus, activitatea instituției poate fi perturbată din cauza unei posibile panici.

Prin urmare, adaptarea unei instituții medicale, în special a unui spital, la activitatea în condițiile epidemiei sau pandemiei este un lucru extrem de complicat, chiar și pentru sisteme de sănătate bine dezvoltate și dotate care, însă, nu sunt obișnuite să lucreze în asemenea condiții și cu un astfel de flux zilnic de pacienți.

Din aceste considerente, numai pregătirea sistematică și timpurie a instituțiilor medico-sanitare pot asigura în mod semnificativ activitatea eficientă a acestora în timpul unei pandemii. În prezentul articol, sunt reflectate un șir de aspecte ce țin de pregătirea și modul de adaptare al unei instituții medicale (în special, de profil staționar) în vederea acordării asistenței medicale pacienților infectați cu SARS-CoV-2.

Material și metode

Lucrarea are o abordare analitică, care constă în studierea și analiza calitativă a conținutului, ca principala metodă de cercetare. Abordarea analitică presupune evaluarea pas cu pas, reducerea problemelor complexe în componente mai simple, implicând, de cele mai multe ori, procesul de adunare și organizare a informațiilor, identificarea factorilor cheie, formularea concluziilor. Analiza conținutului este o tehnică de cercetare a scrierilor originale (text, comunicare, mesaj, conținut etc.) în scopul descrierii obiective, sistematice și cantitative a conținutului, de asemenea, posibilitatea de a face deducții logice și valide din datele contextuale. Studiul nostru s-a axat pe analiza articolelor științifice, rapoartelor și ghidurilor publicate on-line. Principala unitate de analiză, din punct de vedere metodologic, a fost „instituția medicală în SARS-CoV-2”.

Pentru colectarea publicațiilor științifice, rapoartelor și ghidurilor de specialitate, a fost utilizat motorul de căutare *Google search*, unde au fost afișate rezultatele. Pentru acuratețea și exactitatea tehnicii aplicate, a fost elaborat un filtru etapizat al căutării avansate, care a inclus selectarea consecutivă a următoarelor poziții din meniul setărilor și instrumentelor paginii web: intervalul de timp personalizat, pagini cu tipul fi-

functionality and employee workability that might save a great number of human lives.

This axiom has been repeatedly confirmed as a response to the pandemic caused by the novel coronavirus (COVID-19), which has invaded the world since the end of 2019. The most distinguishing features of any epidemic or pandemic is the great (often excessive) number of patients occurring in a short period of time, which should be isolated within inpatient departments, being subsequently treated under complicated conditions imposed by the strict compliance with a series of anti-epidemic and safety precautions. Furthermore, the rapidly increasing demand of medical assistance may soon exceed the potential resources (human, material, and technical means) of the hospital, as well as of the entire health care system. The epidemic poses major risks on the medical staff involved in providing healthcare, thus resulting in significant employee absenteeism. In addition, the institution's activity may be disturbed due to a possible panic.

Therefore, any medical institution, especially hospitals, working under epidemic or pandemic conditions might encounter adaptation challenges, even in well-developed and well-equipped health systems, which are not used to working under such circumstances and with such a daily patient flow.

Thus, only systematic and early training of medical institutions can significantly provide an effective employee work during a pandemic. This article reveals a number of issues related to the preparedness and adaptation of medical institutions (of inpatient care departments) in order to provide medical assistance to patients infected with SARS-CoV-2.

Material and methods

The present paper used an analytical approach, as the main research method to study and carry out a qualitative analysis of the available content. The analytical approach involves step-by-step assessment, reducing complex problems into simpler components, the data collection process and organization, identifying the key factors, and drawing conclusions. Content analysis is a technique for studying original research papers (texts, communications, messages, content, etc.) in order to render the objectives, systematic and quantitative content, as well as the ability to make logical and true deductions from the contextual data. Our study was based on the analysis of scientific online articles, reports and guidelines. From a methodological point of view, the data analysis was mainly related to the “medical institutions during SARS-CoV-2”.

The *Google search* engine was used to collect results and data of various scientific publications, reports and specialized guidelines. An advanced search filter was developed for an accurate and precise data collection, which included a successive selection of the following items from the web page menu settings and tools: custom time range, pdf or doc files, geographical regional settings, language choice and relevance order.

The reference period lasted from 01.11.2019 to 31.05.2020. Data collection was carried out in Romanian, English, and Russian languages. The following keywords were introduced separately in the *Google search* engine: “SARS-CoV-2”, “Covid-19”,

șierului .pdf sau .doc, setări privind regiunea geografică, limba de afișare a rezultatelor și sortarea după relevanță.

Perioada de referință a fost cuprinsă între 01.11.2019 – 31.05.2020. Căutarea a fost realizată în trei limbi: română, engleză, rusă. În motorul de căutare *Google search* au fost introduse, separat, cuvintele cheie: „SARS-CoV-2”, „Covid-19”, „instituție medicală”, „spital”, „reorganizare”, „adaptare”, respectiv „medical facility / медицинское учреждение”, „hospital / больница”, „reorganization / реорганизация”, „adaptare / adaptation”. Adicional, la metoda principală de căutare și selectare a surselor bibliografice, s-a recurs la căutarea și selectarea publicațiilor științifice relevante și a ghidurilor de specialitate în baze de date și platforme cu acces deschis, precum: *PubMed Central*, *WHO*, *CDC*, *ECDC*. În calitate de sursă de informație și analiză, au servit hotărârile Comisiei Situații Excepționale, Comisiei Extraordinare de Sănătate Publică, precum și ordinele și dispozițiile MSMPS, emise în perioada pandemiei (până la data scrierii manuscrisului).

Toate publicațiile selectate pentru analiză au fost supuse trierii conform criteriilor prestabilite. Astfel, pentru a fi incluse în studiu, publicațiile au corespuns următoarelor criterii: relevanță (conform obiectivelor trasate), domeniu (Medicină / Sănătate Publică), publicații științifice. Criteriile de excludere din studiu au fost: irelevanța, publicații din alte domenii decât Medicină și Sănătate Publică, știri și noutăți din mass-media on-line.

Informația din publicațiile reținute a fost centralizată, analizată, comparată și sintetizată, astfel, punând în evidență demersurile și acțiunile distinctive pe care le-au adoptat alte state în perioada pandemiei COVID-19. Rezultatele studiului permit de a face o evaluare a situației actuale din Republica Moldova și prognosticarea evenimentelor, referindu-ne la experiența altor state.

Rezultate

Odată cu izbucnirea pandemiei COVID-19, în majoritatea țărilor au fost activate și puse în aplicare planurile și mecanismele respective de pregătire, diminuare și răspuns la urgențe de sănătate publică. Statul și administrațiile locale de la toate nivelurile au răspuns cu forță, iar mecanismul de prevenire și control comun a fost instituit rapid pentru a lua măsuri decisive pentru a preveni importul, răspândirea și transmiterea epidemiei și, astfel, blocarea transmiterii la nivel național. Lupta împotriva pandemiei COVID-19 a fost și rămâne o mare provocare pentru sistemul sănătății, dar, totodată, a prezentat un test care a evidențiat multe probleme, inclusiv în activitatea spitalelor. Aceste probleme au reflectat indirect că spitalele au multe deficiențe și puncte slabe în prevenirea și tratarea bolilor infecțioase, precum și în ceea ce privește construcția și organizarea spitalicească. Prin urmare, ne-am propus să evaluăm aceste probleme și să dezvoltăm recomandări adecvate.

După declararea stării de pandemie COVID-19, practic, toate statele au inițiat acțiuni îndreptate spre stoparea răspândirii virusului ca răspuns la situația de urgență de sănătate publică. Cu toate că acțiunile respective erau incluse în planurile de răspuns, instituțiile medicale de la toate nivelurile, în special, spi-

„instituție medicală”, „spital”, „reorganizare”, „adaptare” (Romanian version), „medical facility / медицинское учреждение”, „hospital / больница”, „reorganization / реорганизация”, „adaptare / adaptation” (English and Russian version, respectively).

Additionally to the main searching methods and bibliographic data collection, all the relevant scientific papers and specialized guidelines from open access databases and platforms were selected, including *PubMed Central*, *WHO*, *CDC*, and *ECDC*. The decisions of the Commission for Exceptional Situations, the Extraordinary Public Health Commission, as well as the orders and provisions of the MSMPS issued during the pandemic (till the date of manuscript writing) served as a source of data analysis.

All the selected publications were screened according to the following pre-established inclusion criteria: relevance (according to the target objectives), scientific field (Medicine / Public Health), and scientific publications. The exclusion criteria from the study were irrelevant data, publications from fields other than Medicine and Public Health, news and data from online media.

The information from the selected publications was centralized, analyzed, compared and synthesized, thus highlighting the major steps and actions undertaken by other states during the COVID-19 pandemic. The results of the study allowed providing an assessment of the current situation from the Republic of Moldova, as well as forecast the subsequent events by referring to the experience of other countries.

Results

Once the COVID-19 pandemic broke out, most countries initiated and implemented specific planning and mechanisms for preparedness, mitigation and response to public health emergencies. The government and local administrations decisively responded via rapid joint preventive and control mechanisms in order to prevent the import, spread and transmission of the epidemic at the national level. The fight against COVID-19 pandemic has posed a major challenge to the overall health system, thus highlighting many healthcare problems, including the hospital activity. This situation indirectly revealed the major shortcomings and weaknesses of the hospitals regarding prevention and treatment of infectious diseases, as well as those related to their restructuring and organization. Therefore, this study was aimed to assess these problems and develop appropriate recommendations.

Following the declaration of the COVID-19 pandemic, almost all countries initiated actions in order to stop the virus spread as a response to public health emergency. Although these actions were included in the emergency planning, medical institutions at all levels, especially hospitals, encountered many difficulties in the early stages due to the following four reasons [1]. First, the emergency response capacity for biosecurity was inadequate. Second, the interactive emergency response mechanism did not work properly. Third, lack of emergency resources due to imperfect emergency reserve system and a great number of infected people under observation or

talele, s-au confruntat cu multe dificultăți în fazele incipiente, ceea ce era atribuit următoarelor patru motive [1]. În primul rând, capacitățile cu care s-a reacționat la starea de urgență, în vederea biosecurității, au fost insuficiente. În al doilea rând, mecanismul interactiv de răspuns la urgență nu a funcționat fără probleme. În al treilea rând, rezervele de urgență erau inadecvate. Din cauza sistemului imperfect de rezerve de urgență și a numărului mare de persoane aflate în observare și carantină, a existat o penurie la nivel național de măști, ochelari, îmbrăcăminte de protecție și echipamente speciale pentru lucrătorii medicali. În al patrulea rând, rolul sistemului de supraveghere al bolilor infecțioase și avertizarea declanșării bolilor infecțioase la stadiul incipient.

În multe țări s-a atestat situația când condițiile de internare în spital nu au putut îndeplini cerințele pentru tratament de urgență al bolilor infecțioase. În timpul pandemiei, mai multe spitale s-au confruntat cu dificultăți în extinderea capacităților pentru carantină și internare într-o perioadă scurtă [2]. Spre exemplu – prima dificultate majoră cu care s-au confruntat spitalele din provincia Wuhan a fost capacitatea limitată pentru spitalizarea pacienților cu boli infecțioase. A doua provocare a fost capacitatea limitată de tratament de urgență. În timpul epidemiei, multe spitale generale și-au asumat sarcinile de internare și tratament de urgență al pacienților cu COVID-19 și carantină a pacienților suspectați. Cu toate acestea, majoritatea spitalelor au fost, aparent, fără experiență în reorganizarea instituțiilor medicale pentru diagnostic și tratament segregat, carantină completă a cazurilor confirmate și suspectate, întreruperea eficientă a căii de transmitere și diagnosticul și tratamentul bolii [3, 4]. Pregătirea bazei spitalicești pentru situații excepționale, soldat cu un flux masiv (și / sau specific) de pacienți, este o funcție de bază a organului central de dirijare și a rețelei de instituții ale sistemului de sănătate [5].

În cazul situației excepționale, determinate de fluxul cu bolnavi și purtători de boli comunicabile și extrem de contagioase (inclusiv, pacienți infectați cu SARS-CoV-2), este necesar de a avea la nivel de teritoriu (raion, oraș) secție de boli infecțioase sau instituție (spital) cu un edificiu separat. În cazuri aparte, această activitate poate fi preluată și organizată în orice alt edificiu (fie un profilatoriu, sanatoriu, hotel etc.) cu condiția posibilității de ajustare a edificiului la cerințele specifice sanitaro-igienice și antiepidemice.

Un aspect aparte, la etapa de pregătire a bazei spitalicești, pentru a face față fluxului de pacienți, îl are estimarea (planificarea) potențialului și capacităților funcționale ale acesteia. Este vorba de structura unităților funcționale interne, componența încăperilor (spațiului) apte de a corespunde tehnologiilor de organizare a procesului medico-sanitar și antiepidemic, numărul de paturi medicale și numărul de personal (de conducere, medical, farmaceutic și auxiliar). Echipa pentru o secție din tură, care asigură asistența medicală pentru suspecti și bolnavi de COVID-19, trebuie să aibă în componență medic infecționist, medic anesteziolog-reanimatolog, medic internist, medic chirurg și, respectiv, asistente și infirmiere ale medicilor indicați, în dependență de numărul de bolnavi deserviți.

Specificul și experiența țărilor acumulate, analizată și generalizată de către Organizația Mondială a Sănătății (OMS),

home quarantine, resulting in a national shortage of masks, goggles, protective clothing and special equipment for medical staff. Fourth, the need for a rapid infectious disease surveillance and warning system at the onset of infectious diseases in early stages.

Many countries attested situations when the hospital conditions could not meet the requirements for emergency treatment of infectious diseases. During COVID-19 pandemic, most hospitals faced difficulties in expanding their quarantine and hospitalization capacities in a short period of time [2]. For example, the first major difficulty encountered by hospitals from Wuhan was the limited capacity for housing patients with infectious diseases. The second difficulty was the limited capacity in providing emergency care. During the epidemic, many generalized hospitals had to admit to emergency treatment patients with COVID-19 infection and send to quarantine the suspected patients. However, most hospitals have been apparently inexperienced in preparing healthcare facilities for isolated diagnosis and treatment, complete quarantine of confirmed and suspected cases, slowing down transmission, and establishing disease diagnosis and treatment [3, 4]. The management of hospital facilities under exceptional situations, resulting in a massive (and / or specific) flow of patients, is the major function of the central governance and the network of medical institutions of the healthcare system [5].

The exceptional situations, determined by a high flow of patients and carriers of communicable and highly contagious diseases (including patients with SARS-CoV-2 infection), require specially equipped units for infectious diseases or even a separate medical establishment (hospital) at the territorial level (district, city). Under special circumstances, this activity can be restructured and organized in any other building (a resort house, sanatorium, hotel etc.) provided that the building can be adjusted to specific sanitary-hygienic and anti-epidemic requirements.

Another distinct aspect of hospital preparedness is the estimation (planning) of its potential resources and functional capacity, in order to cope with the patient flow. It refers to the structure of the internal functional units and room composition (space planning) that would correspond to the organizational requirements of the medical-sanitary and anti-epidemic process, the number of hospital beds and staff (managing, medical, pharmaceutical and auxiliary personnel). The medical staff for a shift unit, providing medical care for suspected and infected patients with COVID-19, should include an infectious disease doctor, anesthesiologist-resuscitator, internist, surgeon, scrub nurses, and medical assistants, depending on the number of patients.

The specificity and experience of the countries regarding the COVID-19 pandemic, which have been analyzed and summarized by the World Health Organization (WHO), led to the urgent development (March, 2020) of a "Practical manual to set up and manage a SARI treatment center and a SARI screening facility in health care facilities" [6]. The latter includes the principles of organization, the need for room space planning divided into zones and the mandatory flow of personnel, pa-

în raport cu manifestarea pandemiei COVID-19, a condus la elaborarea de urgență (martie, 2020) a unui „*Ghid practic de organizare a unui centru de tratament SARI și a unui centru de screening SARI la instituțiile medicale*” (*Practical manual to set up and manage a SARI treatment centre and a SARI screening facility in health care facilities*) [6]. Acesta din urmă cuprinde principiile de organizare, necesarul de spații-încăperi divizate în zone și obligatoriu, de mișcare a fluxului (circuitelor) de personal, pacienți, medicamente, instrumentar, materiale etc., în strictă concordanță cu criteriul „septic și aseptice”.

Astfel, reorganizarea subdiviziunilor unei instituții medicale în vederea acordării asistenței medicale pacienților infectați cu SARS-CoV-2, trebuie să dispună de spații destinate: a) trierii pacienților (strict separată de spațiul curativ); b) spații pentru personal și spații pentru asigurarea cu medicamente, materiale, echipament, formând zona aseptice; c) spații pentru pacienți, care formează zona septică, fiind divizată pentru persoane suspecte la boală, pacienți cu forme ușoare și medii, zona de spații pentru pacienți cu forme grave și zona pentru pacienți în stare critică.

La ajustarea și reorganizarea subdiviziunilor unei instituții medicale, în vederea acordării asistenței medicale pacienților infectați, strict necesită a se lua în considerație calea (aerogenă) de transmitere a infecției și gradul înalt de contagiozitate al virusului, rezistența lui în mediul exterior (pe suprafețe și materiale). Pentru aceasta, unitățile funcționale ale instituției trebuie să fie pregătite în vederea dotării cu un sistem (sau sisteme) de ventilare bine puse la punct [7]. Ținând cont că, scopul general al ventilației în clădiri este de a furniza aer curat prin diluarea poluanților care se acumulează în clădire (încăpere) și purificarea aerului de acești poluanți. În subdiviziunile instituției este necesar de respectat un regim strict de curățenie, igienizare și dezinfecție a încăperilor, care să asigure eliminarea poluanților și materialelor contaminate.

Conform datelor OMS [8], pe baza celei mai mari cohorte de pacienți studiate până în prezent, aproximativ 40% din cazurile de infecție cu COVID-19 sunt ușoare, în care tratamentul este, în mare parte, simptomatic și nu necesită spitalizare; aproximativ 40% din cazuri sunt însoțite de o severitate moderată, care poate necesita spitalizare; în 15% din cazuri, boala se desfășoară sub formă severă, ceea ce necesită oxigenoterapie sau alte intervenții într-un cadru spitalicesc; iar în aproximativ 5% din cazuri, este însoțită de o stare critică care necesită ventilație artificială a plămânilor [9]. Cu toate acestea, la moment, pentru Republica Moldova aceste date diferă, cota pacienților cu severitate medie și gravă ajungând, în unele cazuri, peste 55%, care necesită spitalizare (Tabelul 1).

Aceste date necesită a fi luate în calcul pentru estimarea numărului de paturi medicale și a capacităților de echipament pentru asigurarea ventilației artificiale a plămânilor. Astfel, conform calculelor, în condițiile actuale de manifestare a epidemiei de COVID-19 în țară, sunt necesare cca 540±15 paturi medicale doar numai pentru asigurarea asistenței medicale intensive de staționar și cca 125±10 paturi medicale, dotate cu aparate (echipamente) pentru asigurarea ventilației artificiale pulmonare și de oxigenare extracorporală la pacienții în stare gravă și critică. Calcularea acestor capacități de asistență

tients, drugs, instruments, materials etc., according to strict “septic and aseptic” criteria.

Thus, the reorganization of health care facilities in order to provide medical assistance to patients infected with SARS-CoV-2, require: a) triaging rooms (strictly separated from the therapeutic rooms); b) spaces for staff and rooms for medication, materials and equipment, separated from the aseptic area; c) the septic areas or rooms for patients suspected of the disease, rooms for patients with mild and moderate symptoms, spaces for patients with severe forms, and areas for critically ill patients.

It is strictly necessary to consider the (airborne) route of infection transmission, the high levels of viral shedding, and its resistance to the external environment (on surfaces and materials), while adjusting and reorganizing the medical institution subdivisions, in order to provide proper medical care to infected patients. Thus, all the medical functional units should be prepared and equipped with a well-designed ventilation system (or systems) [7], since ventilation is aimed to provide cleaning the air around by diluting the pollutants, which accumulate in the building (room) and thus purifying the air. A strict regime of room cleaning, sanitation and disinfection within the institutional units is extremely important in order to ensure the elimination of pollutants and contaminated materials.

According to WHO data [8], based on the largest cohort of patients to date, almost 40% of cases of COVID-19 infection are milder forms, which require a symptomatic treatment without patient hospitalization; about 40% of cases are accompanied by moderate severity, which may require hospitalization; 15% of cases showed severe manifestations, requiring oxygen therapy or other interventions within a hospital setting; and about 5% of patients were critically diseased, requiring artificial lung ventilation [9]. However, the current data differ in the Republic of Moldova, the incidence of moderate and severe cases accounting for over 55% of cases requiring patient hospitalization (Table 1).

These data should be taken into account in estimating the number of medical beds and equipment capacity as to provide artificial lung ventilation. Thus, according to the calculated data and under the current COVID-19 epidemic conditions, about 540±15 medical beds providing inpatient intensive care and about 125±10 medical beds equipped with special devices for ensuring artificial pulmonary ventilation and extracorporeal oxygenation are required in severely diseased and critically ill patients across the country. The inpatient intensive care capacity is calculated via the traditional formula where the needed number of intensive care beds is the ratio between the number of hospitalizations (%) and the mean hospital stay (in days) of the patient, related to the average number of beds effectively occupied (bed-days).

As regarding the number of medical staff (doctors / nurses), from our point of view, it depends on the working hours or the medical assistance provided within a day care unit, as well as the number of medical beds per doctor. Thus, for instance, a medical 6-hour regime per shift, having 5-7 beds per doctor, requires 4 doctors per 24 h (6 hours, 3-4 doctors per 24

Tabelul 1. Estimarea evoluției numărului de cazuri COVID-19 în Republica Moldova (pentru perioada 26.03-19.05.20).
Table 1. Evolutionary estimation of COVID-19 cases number within the Republic of Moldova (for the period 26.03-19.05.20).

Perioada de incubație <i>Incubation period</i>	Nr. persoane afectate <i>No. of diseased patients</i>	Forme clinice ușoare și medii (80%) <i>Mild and moderate clinical forms (80%)</i>	Forme grave, care necesită oxigen (15%) <i>Severe cases followed by oxygen therapy (15%)</i>	Forme critice, care necesită ventilare asistată (5%) <i>Critical cases assisted by lung ventilation (5%)</i>
26.03.2020	175	140	26	9
01.03.2020	263	210	39	13
07.04.2020	315	252	47	16
13.04.2020	378	302	57	19
19.04.2020	454	363	68	23
25.04.2020	544	435	82	27
01.05.2020	653	523	98	33
07.05.2020	784	627	118	39
13.05.2020	941	752	141	47
19.05.2020	1129	903	169	56
Total	5635	4508	845	282

Notă: în funcție de R0 (rata de contagiozitate) de 1,5 (R0, cu măsuri de izolare în masă și testare), rata fatalității de 2,3 și perioada de incubație de 6 zile.

Note: depending on R0 (transmission rate) of 1.5 (R0, followed by mass isolation and testing), mortality rate of 2.3 and 6-day incubation time.

medicală intensivă de staționar se efectuează prin formula devenită tradițională, unde numărul de paturi medicale intensive este raportul dintre produsul nivelului de spitalizări (%) și durata medie (în zile) de spitalizare a pacientului, raportat la numărul mediu de zile de funcționare a patului medical.

În ceea ce privește numărul de personal medical (medici / asistenți), în viziunea noastră, e necesar de reieșit din regimul de lucru (ore), sau de activitate în subdiviziunea de asigurare a asistenței medicale intensive diurne și numărul de paturi medicale deservite de un medic. Astfel, drept exemplu, pentru un regim de 6 ore de muncă a medicilor într-o tură, cu o sarcină de 5-7 paturi per medic, este nevoie de 4 medici în 24 de ore (6 ore, 3-4 medici în 24 ore). Iar pentru 540±15 paturi pe țară, vom avea nevoie de cca 1.620-2.160 de medici pentru asigurarea asistenței medicale intensive de staționar timp de 24 ore. Respectiv, pentru asigurarea asistenței medicale intensive pacienților în stare critică – de cca 375-500 de medici.

În ceea ce privește personalul medical mediu, am reieșit din raportul 3-4 asistenți și infirmiere la un medic. În rezultat, obținem că, pentru organizarea și asigurarea activității subdiviziunilor de asistență medicală intensivă pe țară, este necesar de a avea în jur de 14.580 de asistenți și infirmiere.

La primele etape ale luptei împotriva COVID-19, instituțiile medicale s-au confruntat cu un deficit de echipament de protecție pentru personalul medical, teste de diagnostic, medicamente, echipamente pentru ventilația artificială a plămânilor, dezinfectanți etc. În această situație, recomandările propuse de Centrul European de Control a Maladiilor (ECDC) s-au dovedit a fi eficiente [10]. Cantitatea de Echipament Individual de Protecție (EIP) folosită va depinde, în final, de numărul total de cazuri suspectate și confirmate, de gravitatea cazurilor și de durata spitalizării (Tabelul 2).

Din cauza lipsei de locuri pentru spitalizarea pacienților cu COVID-19, unitățile de asistență medicală care nu au lucrat anterior cu infecții, sunt reorganizate pentru internarea lor.

h). Moreover, 540±15 beds per country requires about 1,620-2,160 doctors, who are able to provide inpatient intensive care for 24 hours and about 375-500 doctors for critically ill patients in intensive care units.

Furthermore, the number of medical assistance staff should be reported as 3-4 medical assistants and nurses per doctor. To sum it up, there should be around 14,580 nurses in order to organize and provide intensive care activity across the country.

At the early stages of fight against COVID-19 infection, healthcare institutions faced a shortage of protective equipment for medical staff, diagnostic tests, drugs, equipment for artificial lung ventilation, disinfectants etc. In this situation, the recommendations proposed by the European Center for Disease Control (ECDC) have proven to be effective [10]. The amount of Personal Protective Equipment (PPE) used will ultimately depend on the total number of suspected and confirmed cases, the severity of cases and length of hospitalization (Table 2).

Due to a shortage in hospital beds for patients infected with COVID-19, the healthcare units, which have not previously dealt with infections, are re-organized for hospitalization services. Special measures are necessary to provide hospital preparedness, including those of reducing the risk of infection spread within the hospital settings, as well as of protecting the employees and patients from other departments. The medical staff should mandatorily include a hospital epidemiologist / hygienist for organizing and carrying out special measures. It is also important to guard the entrances and exits of the hospitals.

The major measures to follow are listed below:

- *To recondition or refurbish structural units into separate buildings.* For example, one of the hospitals in Cordoba, Argentina used the building of a cardiology center as an infectious unit [11]. A separate building reduces the risk

Tabelul 2. Număr minim de seturi EIP pentru diferite scenarii de caz.
Table 2. Minimum number of PPE sets for different case scenarios.

Category	Caz suspect <i>Suspected cases</i>	Caz confirmat (simptome ușoare) <i>Confirmed case (mild symptoms)</i>	Caz confirmat (simptome severe) <i>Confirmed case (severe symptoms)</i>
Personalul medical <i>Medical staff</i>	Numărul de seturi per caz <i>Number of sets per case</i>	Numărul de seturi per zi per pacient <i>Number of sets per day per patient</i>	
Asistente medicale <i>Nurses</i>	1-2	6	6-12
Medici <i>Doctors</i>	1	2-3	3-6
Infirmiere <i>Cleaning nurses</i>	1	3	3
Alte servicii <i>Other services</i>	0-2	3	3
Total <i>Total</i>	3-6	14-15	15-24

Aceasta impune utilizarea unor măsuri speciale în pregătirea spitalelor, necesare pentru a reduce riscurile de răspândire a infecției în cadrul instituției, pentru a proteja angajații și pacienții de alte profiluri. În organizarea și efectuarea măsurilor speciale, prezența în statele de funcții și activitatea practică permanentă a unui epidemiolog / igienist de spital este obligatorie. De asemenea, este importantă asigurarea cu pază a intrărilor și ieșirilor din aceste spitale.

Principalele măsuri sunt enumerate mai jos:

- *Amplasarea unităților structurale reamenajate în clădiri separate.* De exemplu, într-unul dintre spitalele din orașul Cordoba, Argentina, clădirea unui centru de cardiologie a fost folosită ca bloc infecțios [11]. O clădire separată reduce riscul de a răspândi infecția în alte părți ale spitalului. Pentru a proteja personalul și a reduce costurile echipamentelor de protecție individuală, grupul de lucru trebuie să sistematizeze și să împartă fluxurile de pacienți, cele medicale și de alte persoane. Această măsură a fost aplicată și în majoritatea spitalelor reamenajate din alte țări afectate de pandemie. Dacă, din cauza aspectului particular al instituției nu este posibilă organizarea unei clădiri de infecții separate, se poate organiza plasarea acestora în aceeași clădire, ca și alte departamente, cu condiția că:
 - este posibil să separe fluxurile de pacienți și lucrători din secțiile de boli infecțioase și alte profiluri (intrări separate);
 - clădirea are un sistem propriu de ventilare artificială prin refulare-aspirație. Dacă nu, ventilarea trebuie îmbunătățită.
- *Planificarea zonelor funcționale.* Deoarece unele părți ale spitalului devin periculoase din punct de vedere al probabilității de transmitere, este imperativ de împărțit teritoriul în zone „curate” și „contaminate, ori potențial contaminate” [12], după cum urmează:
 - o organizarea intrării personalului în clădire și ieșirea din ea numai prin zone „curate”;
 - organizarea unei ecluze cu punct sanitar în locul de

of spreading the infection to other parts of the hospital. In order to protect the staff and reduce the costs of personal protective equipment, the working team should systematize and divide the flow of the patients, doctors and other people. These measures were also applied in most refurbished hospitals from other countries, which were affected by the pandemic. If, the re-organization of a separate building is not possible due to the healthcare institution particularities, a separate department might be refurbished along with the other ones in the same building, provided that:

- the flow of patients and staff is separated from infectious disease units and other departments (separate entry doors);
- the building has its own system of mechanical ventilation. If not, ventilation needs to be improved.
- *Functional area planning.* As some parts of the hospital are at risk of being contaminated, it is crucial to divide the territory into ‘clean’ and ‘contaminated or potentially contaminated’ areas [12], as follows:
 - to ensure that staff enters and exits the building only through “clean” areas;
 - to organize sluice rooms at the crossing point between “contaminated or potentially contaminated” and “clean” areas, which would exclude a possible transition zone, bypassing the safety inspection point;
 - to provide sluice rooms at the entrance to the hospital wards.

Most hospitals use visual indicators for convenience. For example, some hospitals use large red indicators for “contaminated or potentially contaminated” areas.

- *Flow separation.* Patients with pneumonia of unknown etiology confirmed COVID-19 infections and non-infectious patients should not interfere. Similarly, the medical staff working with potentially infectious patients should be separated from the rest ones at all stages. If there is no possibility of space separation, the flows should be separated in terms of time with mandatory disinfection

trecere între zonele „contaminate, ori potențial contaminate” și „curate”, care ar exclude posibilitatea unei tranziții între zone, ocolind punctul de inspecție sanitară;

- asigurarea ecluzelor la intrarea în secțiile spitalului.

Pentru comoditate, multe spitale folosesc indicatori vizuali. De exemplu, în unele spitale, toate spațiile zonei „contaminate, ori potențial contaminate” sunt marcate cu indicatoare mari, de culoarea roșie.

- *Separarea fluxurilor.* Pacienții cu o pneumonie de etiologie necunoscută, persoanele cu COVID-19 confirmată și pacienții non-infecțioși nu trebuie să se intersecteze. În mod similar, personalul care lucrează cu potențiale infecții și restul personalului ar trebui să fie separat la toate etapele. Dacă nu există posibilitatea de separare în spațiu, este necesar de „separat” fluxurile în timp, cu dezinfectarea obligatorie a punctelor de intersecție. La fel ca și zonele din spital, fluxurile „curate” și „contaminate, ori potențial contaminate” trebuie marcate cu indicatoare speciale, vizibile fiecărui angajat.
- *Reorganizarea secțiilor de primire.* Partea reprofilată a secției de internare trebuie să fie prevăzută cu numărul necesar de izolatoare (încăperi boxate) și încăperi de diagnosticare și separată de zona în care sunt internați pacienții neinfecțioși. De asemenea, este necesar să se asigure că rutele pacienților cu COVID-19 confirmat și cu o pneumonie de etiologie necunoscută nu se încrucișează. Este necesară dotarea zonelor de triaj a pacientului la intrarea în secția de internare sau în afara acesteia. De exemplu, într-un spital regional din Massachusetts, SUA, o zonă de triaj și colectare a biomaterialelor pentru testarea COVID-19 a fost organizată într-un pavilion temporar din parcare [11].

În Republica Moldova a fost organizat, relativ târziu, un spital de campanie pentru trierea suspecților și bolnavilor de COVID-19, fapt ce a permis internarea divizată a fluxului de suspecți și bolnavi în diferite instituții medicale, ținând cont de starea și gravitatea cazului și, respectiv, de nivelul de pregătire și dotare al spitalelor implicate în tratamentul acestei patologii. Pe parcursul acestei pandemii, în Republica Moldova, au fost implicate în tratamentul COVID-19, fără pregătire, majoritatea spitalelor țării, inclusiv, majoritatea care nu dispuneau de secții pentru tratamentul bolilor infecțioase; inclusiv, spitalele înalt specializate de importanță națională. Acest fapt a „paralizat” acordarea asistenței medicale înalt specializate populației.

- De asemenea, trebuie de *minimizat mișcarea pacientului în secție*. Pentru a asigura acest lucru, poate fi folosit principiul „medicului la pacient”: pacientul este amplasat într-o încăpere specializată, iar specialiștii vin la el cu echipamente mobile pentru diagnosticare.
- *Optimizarea departamentelor / secțiilor reprofile.* Unițile structurale reprofile trebuie să fie echipate cu boxe cu ecluză și cu instalații sanitare proprii. De exemplu, într-o serie de spitale din Moscova, numărul de boxe a fost mărit destul de repede datorită construcției de pereți despărțitori din foi de ghips-carton lavabile. Toate

at cross-intersection zones. Like hospital areas, “clean” and “contaminated or potentially contaminated” flows must be highlighted with special visible indicators for employees.

- *Reorganization of reception units.* The restructured inpatient ward must be provided with a certain number of isolators (boxed rooms) and diagnostic rooms, being separated from the areas where non-infectious patients are hospitalized. Moreover, the flow of patients with confirmed COVID-19 infection and pneumonia of unknown etiology should not cross-intersect. It is necessary to equip the patient’s triage areas at the entrance to the outpatient ward or outside it. For instance, a regional hospital in Massachusetts, USA, organized separate areas for biomaterial sorting and testing for COVID-19 in a temporary parking lot area [11].

A relatively late specialized hospital for screening suspected and infected patients with COVID-19 was organized in the Republic of Moldova, which allowed dividing the patient flow at admission into different medical institutions. The separation flow of suspected and diseased patients was carried out depending on the condition and severity degree, as well as the level of training and equipment of the hospitals involved in treatment of this pathology. During COVID-19 pandemic, most of the hospitals from the Republic of Moldova were involved in the treatment of COVID-19 without being specifically trained, including hospitals that are not employed in the treatment of infectious diseases and even highly specialized hospitals of national significance. This fact “paralyzed” the activity of providing highly specialized health care to the population.

- *The patient movement throughout the hospital should also be minimized.* Therefore, the “doctor-to-patient” principle can be used viz. the patient is placed in a specialized room, and the specialists visit the patients, using mobile diagnostic equipment.
- *Optimization of re-profiled departments / units.* Re-profiled structural units should be equipped with sluice boxes and their own sanitary systems. For instance, some hospitals from Moscow rapidly increased the number of sluice boxes due to separating walls made of washable plasterboard. All the rooms of the re-profiled units belong to the “contaminated, or potentially contaminated” areas, thus a sanitary point should be installed at their entrance.
- *Organization of additional resuscitation rooms.* Health-care units may have far fewer resuscitation beds than are needed in a pandemic situation. According to the experience of other countries, resuscitation beds should account for at least 15% of “flat” beds during the pandemic. For instance, the operating rooms can be supplemented with additional beds. Therefore, most hospitals have postponed the elective surgeries. Another example of reorganization was performed by Sheba Medical Center from Israel, which re-profiled a bomb shelter, located underground [13].

The World Health Organization, the Health Center for Disease Control and Prevention (CDC) and the European Center

încăperile secțiilor reprofileate aparțin zonei „contaminate, ori potențial contaminate”, la intrarea în care, este instalat un punct sanitar.

- *Amenajarea spațiilor de reanimare suplimentare.* Unitățile medicale pot avea mult mai puține paturi de reanimare decât sunt necesare într-o pandemie. Conform experienței țărilor pe timpul pandemiei, paturile de reanimare ar trebui să fie, cel puțin, 15% din numărul paturilor „liniare”. Locuri suplimentare pot fi amenajate, de exemplu, în săli de operații. În acest scop, multe spitale au amânat intervențiile chirurgicale planice. Există și alte abordări: în Israel, Centrul Medical Sheba a adaptat un adăpost antiaerian, situat sub pământ [13].

Organizația Mondială a Sănătății, Centrul de Sănătate pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC) și Centrul European pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (ECDC), au elaborat liste cu întrebări (checklist) pentru a ajuta furnizorii de servicii medicale să își evalueze și să-și îmbunătățească disponibilitatea în lupta împotriva COVID-19. Recomandări similare sunt pregătite de producătorii de echipamente medicale, inclusiv Philips, astfel încât clinicile să poată profita la maxim de echipamentele existente în timpul unei pandemii [14, 15, 16]. Ei sunt cei care pot fi luați ca bază de manageri în procesul de reprofilare. Cu toate acestea, este important ca planul să fie adaptat individual, la nevoile fiecărui spital. În acest caz, spitalele vor fi, cu siguranță, mai capabile să reziste provocărilor pandemiei. Aceste recomandări / algoritmi permit operativ personalului medical trierea repetată, diagnosticul și tratamentul pacienților. Informații în acest domeniu în literatura de specialitate, inclusiv, on-line este suficientă. Însă, rămâne extrem de importantă pregătirea teoretică și antrenamentele practice în domeniu la locul de muncă, ceea ce în țara noastră lasă de dorit.

Pentru a răspunde prompt și efektiv la stările de urgențe de sănătate publică, este nevoie de consolidarea capacității sistemelor de gestionare și a mecanismului de răspuns la astfel de situații. La baza sistemului național de tratament medical, spitalele joacă un rol major în acordarea asistenței medicale populației. Prin urmare, este de o importanță imensă clarificarea stării și a rolului spitalelor în sistemul național de biosecuritate [17]. În primul rând, se recomandă ca viitoarele legi sau reglementări de punere în aplicare să definească în mod clar funcțiile și rolurile spitalelor la toate nivelurile, să definească și să păstreze responsabilitățile spitalelor. În al doilea rând, este necesar de a crea grupuri de conducere pentru managementul urgențelor de sănătate publică și a defini responsabilitățile și sarcinile lor. În al treilea rând, este esențial de perfecționat și îmbunătățit planurile pentru diferite tipuri de urgențe de sănătate publică sau biosecuritate, care să prevadă dotări speciale pentru situații similare [18].

Astfel, multe țări s-au confruntat cu dificultăți în gestionarea și organizarea instituțiilor medicale în perioada de pandemie COVID-19. Un exemplu elocvent este practica și experiența din Wuhan și Beijing [1]. Pe măsură ce epidemia a cuprins China, toate tipurile de spitale din țară au participat la tratamentul cu COVID-19, iar infecții nosocomiale au apărut în unele spitale pentru boli netransmisibile din Wuhan și Beijing. Aceasta sugerează că spitalele de tip general pot întâmpina di-

for Disease Control and Prevention (ECDC) have developed checklists to help healthcare providers assess and improve their availability in the fight against COVID-19. Similar recommendations have been prepared by medical equipment manufacturers, including Philips, hence clinics could have best access to existing equipment during pandemic [14, 15, 16]. They might become managers in the reorganization process. However, an individually tailored planning is important to meet the needs of each hospital. Thus, hospitals will certainly be able to face the challenges of the pandemic. These recommendations / algorithm plan allow operative medical staff to repeatedly sort, diagnose and treat patients. The literature data, including online sources regarding this area is sufficient. However, specialized theoretical training and practical training at workplace remain extremely important, which is actually lacking in our country.

In order to respond promptly and effectively to public health emergencies, there is a need to strengthen the management system capacity and the response mechanism to such situations. Hospitals play a major role in providing health care to the overall population. Therefore, it is essential to elucidate the status and role of hospitals in the national biosecurity system [17]. First, it is recommended that further issued laws or implementing regulations clearly define the functions and roles of hospitals at all levels, as well as determine and keep the hospital responsibilities. Second, leading management groups are necessary to be set up in public health emergencies by defining their responsibilities and tasks. Third, it is essential to improve planning for different types of public health or biosecurity emergencies, which will provide special facilities for similar situations [18].

Thus, many countries faced difficulties in managing and organizing medical institutions during the COVID-19 pandemic. A good example of that is the Wuhan and Beijing practice and experience [1]. As the epidemic spread to China, all types of hospitals in the country were involved in COVID-19 treatment, whereas nosocomial infections occurred in some hospitals for non-communicable diseases from Wuhan and Beijing. This suggests that generalized hospitals may face security difficulties and serious risks, as well as many hospitals for treating infectious diseases. Therefore, the Chinese specialists, guided by competent authorities, came up with a series of recommendations, which have been also valid for other countries, as well. First, it is essential to increase financial support for specialized hospitals, particularly for those treating infectious diseases. The number of hospitals specialized in treatment of infectious diseases should also be increased, depending on urban population percentage. The second measures include the increase of investments in public health and epidemic prevention in generalized hospitals. The number of specialized wards should be increased or changed to meet the requirements of admission and treatment of patients with SARS-CoV-2 infection, which are normally used for general hospitalization of patients, as well as for quarantine and emergency treatment “during pandemics or other public health emergencies” [19, 20]. Based on effective US practices, hospital bio-control training and treatment units should be provided in case of emer-

ficulțată de securitate și se confrunta cu riscuri grave, la fel ca spitalele pentru boli infecțioase. Prin urmare, specialiștii din China, sub îndrumarea autorităților competente, au ieșit cu un șir de recomandări, de altfel, valabile și pentru alte state. În primul rând, este esențial de crescut investițiile în spitalele specializate, precum cele pentru boli infecțioase. În funcție de proporția populației urbane rezidente, este necesară creșterea numărului de spitale care se specializează în boli infecțioase. În al doilea rând, este important de mărit investițiile în sănătatea publică și prevenirea epidemiilor în spitalele de tip general. Trebuie de mărit sau modificat numărul secțiilor specializate, pentru a satisface cerințele pentru primirea și tratarea pacienților cu SARS-CoV-2, care sunt utilizate, în mod normal, pentru spitalizarea generală a pacienților în condiții obișnuite și pentru carantina și tratamentul de urgență în „timp de pandemie, sau alte urgențe de sănătate publică” [19, 20]. Pe baza practicilor eficiente din Statele Unite, ar trebui să se înființeze secții de pregătire în domeniul bio-controlului și secții de tratament în spitale, pentru a fi gata de utilizare. În al treilea rând, este necesar să se îmbunătățească mecanismul de garanție pentru materialele de urgență. Acesta include îmbunătățirea sistemului național de rezerve cu materiale de urgență, optimizarea capacității de producție și dispunerea regională a materialelor de urgență importante și deblocarea canalelor de aprovizionare și aprovizionare de urgență, pentru a asigura furnizarea de materiale și echipamente de urgență, cum ar fi medicamente, vaccinuri, anticorpi, măști, îmbrăcăminte de protecție, dezinfectanți și ochelari / viziere, pentru a fi utilizate în condiții critice [21].

Sistemele de control al bolilor și instituțiile medicale sunt componente cruciale ale securității naționale [22]. Printr-o integrare dinamică și cooperare între aceste două componente, este posibil de asigurat sănătatea populației. Cu toate acestea, problemele „acordării importanței tratamentului, dar neglijării prevenției” și „separării tratamentului de prevenire” sunt omniprezente. Lecțiile învățate din epidemie sunt extrem de profunde. Prin urmare, ar trebui investite eforturi mai mari pentru integrarea forțelor medicale și preventive și formarea unui model de construcție integrată a instituțiilor medicale, care au scop de tratament și prevenire. Se cere revizuirea programelor de educație medicală continuă, ținând cont de lecțiile învățate în timpul pandemiei. Extrem de importante sunt antrenamentele practice a personalului spitalelor privind răspunsul la urgențele majore de sănătate publică, inclusiv epidemiile și pandemiile. O experiență multilaterală și eficientă în organizarea și derularea antrenamentelor practice a personalului spitalelor privind răspunsul la urgențele majore de sănătate publică, inclusiv, epidemiile și pandemiile, dețin o serie de țări europene și nu numai, de asemenea, Canada, Elveția, Israel, Germania, Marea Britanie, Țările Nordice, Țările BENELUX etc. Astfel, instituțiile abilitate ale Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale trebuie să studieze detaliat experiența acestor țări, dar și greșelile comise, pentru a corecta planurile de intervenție pentru situații de urgențe majore de sănătate publică, atât la nivel național și local, cât și la nivelul instituțiilor medico-sanitare publice, antrenate în răspuns la urgențele majore de sănătate publică.

gencies. Thirdly, it is necessary to guarantee and improve the mechanism for emergency materials, which includes improvement of national emergency supply system, optimizing the production capacity and providing regional emergency supplies, and ensuring emergency supply chain capability for emergency materials and equipment, such as medicines, vaccines, antibodies, masks, protective clothing, disinfectants and goggles / face shields, used in critical conditions [21].

The disease control systems and medical institutions are crucial for national security [22]. The dynamic integration and cooperation between these two components might ensure population health management. However, the current problems of “giving importance to treatment but neglecting prevention” or “separating prevention from treatment” still persist. The lessons learned from epidemics are extremely profound. Therefore, greater efforts should be made to integrate the medical and preventive measures by designing a model for integrated healthcare spaces in medical construction aimed at treatment and prevention. The on-going medical training should be revised, taking into account the lessons learned during the pandemic. The practical training of hospital staff is extremely important in order to rapidly respond to major public health emergencies, including epidemics and pandemics. A multilateral and effective experience in organizing and conducting practical training for hospital staff on major public health emergency preparedness, including epidemics and pandemics, was proven by a number of European countries, as well as other states, including Canada, Switzerland, Israel, Germany, the United Kingdom, the Nordic countries, the BENELUX countries etc. Therefore, competent institutions of the Ministry of Health, Labor and Social Protection must thoroughly examine the experience of these countries, as well as their mistakes in order to correct the intervention plans for major public health emergencies at national and local levels, as well as within public medical institutions, trained in major public health emergency response.

The preparation stage of the hospital system from the Republic of Moldova, regarding COVID-19 infection, included the mapping of healthcare institutions, aimed at assessing the capacity and equipment of the infectious disease and intensive care departments in order to isolate suspicious cases identify probable and confirmed cases and ensure the treatment of all cases detected within hospital settings. This assessment provided a scenario on gradual activation of medical institutions in order to admit persons with COVID-19, based on the stages stipulated in the National Plan for preparedness and response to the novel Coronavirus infection type (COVID-19), by a gradually increasing capacity of critical and intensive care beds (Table 3).

A real challenge for the hospital system was to increase the isolation capacity of suspected cases. Thus, the Clinical Hospital of the Ministry of Health, Labor and Social Protection was initially selected to ensure the triage of patients (total capacity – 415 beds, isolation capacity – 280 beds). Once the number of confirmed cases increased, this institution provided clinical management for confirmed patients, whereas the patient

Tabelul 3. Numărul de paturi activate conform etapelor Planului Național de pregătire și răspuns la COVID-19.
Table 3. The bed number activated according to National COVID-19 Preparedness and Response Plan

Etapa, conform Planului de Răspuns Stage, according to Response Plan	Nr. de instituții medicale No of healthcare institutions	Nr. de paturi activate COVID-19, inclusiv, UTI No of activated COVID-19 beds, including ICUs.
1a	5	29
1	4	93
2	6	500
3a	19	840
3	53	2779

La etapa de pregătire a sistemului spitalicesc al Republicii Moldova, în vederea răspunsului la COVID-19, a fost efectuată o cartografiere a instituțiilor, cu accent pe capacitatea și dotarea compartimentelor cu profilurile infecțioase și de terapie intensivă, inclusiv, în vederea realizării activităților de izolare a cazurilor suspecte, identificarea celor probabile și confirmate, și asigurarea tratamentului tuturor cazurilor depistate în condiții de spital. În baza acestei evaluări, a fost întocmit scenariul de activare graduală a instituțiilor medicale pentru admiterea persoanelor cu COVID-19, în conformitate cu etapele stipulate în Planul Național de pregătire și răspuns la infecția cu Coronavirus de tip nou (COVID-19), sporind, treptat, capacitatea paturilor acute și de terapie intensivă (Tabelul 3).

O provocare pentru sistemul spitalicesc a fost creșterea capacității de izolare a persoanelor suspecte. Astfel, la etapa inițială, pentru asigurarea triajului pacienților a fost desemnată o instituție – Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale (capacitate totală – 415 paturi, capacitate de izolare – 280 de pacienți). Odată cu creșterea numărului de cazuri confirmate, instituția menționată a preluat managementul clinic al pacientului confirmat, iar pentru asigurarea triajului respectiv, în baza pavilioanelor Centrului de Expoziții Moldexpo, a fost instituit un centru temporar de triaj (cu statut de instituție medico-sanitară publică) cu capacitatea de izolare de 250 de pacienți. Concomitent, pentru acordarea asistenței medicale pacienților care nu întrunesc condițiile de spitalizare, dar nu au condiții de autoizolare la domiciliu, în baza Preventoriului „Constructorul”, a fost instituită o instituție similară, cu capacitatea maximă de 120 de locuri.

Astfel, la etapa de trecere la tratamentul la domiciliu, instituțiile au sporit numărul de paturi COVID-19, prin reprofilarea suplimentară a secțiilor somatice, asigurând spații suficiente pentru tratamentul în condiții de staționar. În același timp, capacitatea națională a fost crescută la 2780 de paturi și un total de 53 de spitale au fost desemnate pentru managementul cazurilor clinice COVID-19, inclusiv, unele spitale specializate la nivel terțiar (de exemplu: Institutul de Oncologie, Institutul de Cardiologie etc.), împreună cu toate spitalele raionale [23].

Concluzii

1) În condițiile unei epidemii sau pandemii, capacitățile spitalicești (secțiilor) specializate pentru tratamentul bolilor infecțioase, inevitabil, vor fi insuficiente, fapt care va impune desfășurarea unor capacități suplimentare, inclusiv,

trriage was carried out within the pavilions of the Moldexpo Exhibition Center, where a temporary triage center was designed (having the status of public health institution), being able to isolate 250 patients. Simultaneously, patients who do not meet the admission requirements and cannot self-isolate at home conditions are given medical assistance within a similar institution “Constructor”, provided with a maximum capacity of 120 beds.

Thus, during the transitional stage to home treatment, the healthcare institutions increased the number of COVID-19 beds, by additional re-profiling of the somatic care units, providing sufficient space for inpatient treatment. At the same time, the national capacity increased to 2,780 beds and a total number of 53 hospitals were assigned to COVID-19 management, including some specialized tertiary hospitals (i.e. Institute of Oncology, Institute of Cardiology, etc.), as well as all the district hospitals [23].

Conclusions

- 1) During the epidemic or pandemic, the hospital (ward) capacity, specializing in the treatment of infectious diseases will inevitably be insufficient, thus requiring deployment of additional measures, including reorganization and re-profiling of other healthcare institutions (departments).
- 2) The reorganization and adaptation of medical institutions, particularly of hospitals, under epidemic or pandemic conditions is extremely complicated, even for developed and well-equipped health systems, due to not being used to working in such difficult conditions and such a daily patient flow.
- 3) The systematic training of medical staff on public health emergencies within specialized healthcare institution settings, is extremely important and mandatory, as well as providing the staff with personal protective measures, medicines, equipment, disinfectants, financial and material support.
- 4) Further detailed studies are required on the experience of other countries, as well as on their mistakes in order to correct the intervention planning for major public health emergencies at national and local levels, as well as within public medical institutions, trained in major public health emergency response.

prin reorganizarea și adaptarea spitalelor (secțiilor) de alte profiluri.

- 2) Reorganizarea și adaptarea unei instituții medicale, în special, a unui spital, la activitatea în condițiile epidemiei sau pandemiei, este un lucru extrem de complicat, chiar și pentru sisteme de sănătate bine dezvoltate și dotate care, însă, nu sunt obișnuite să lucreze în asemenea condiții și cu un astfel de flux zilnic de pacienți.
- 3) Extrem de importante și obligatorii sunt pregătirea personalului și antrenamentele sistematice pentru urgențe de sănătate publică în instituțiile prevăzute pentru astfel de activități, planificarea și dotarea cu mijloace de protecție individuală a personalului, medicamente, echipament, dezinfectanți, rezerve financiare și materiale.
- 4) Este necesară studierea detaliată a experienței țărilor, dar și greșelile comise, pentru a corecta planurile de intervenție pentru situații de urgențe majore de sănătate publică, atât la nivel național și local, cât și la nivelul instituțiilor medico-sanitare publice, antrenate în răspuns la urgențele majore de sănătate publică.

Recomandări

- 1) Selectarea și pregătirea în prealabil a spitalelor care (suplimentar la cele specializate pentru tratamentul bolilor infecțioase) vor fi implicate în acordarea asistenței medicale pacienților cu bolilor infecțioase în perioada eventualelor epidemii/pandemii.
- 2) Prevederea și planificarea unor eventuale reamplasări și adaptări a spitalelor (sau subdiviziunilor acestora) de profil neinfecțios pentru acordarea asistenței medicale în cadrul unor erupții de boli infecțioase și epidemii (zonarea încăperilor, trasarea fluxurilor, asigurarea izolării etc.).
- 3) Crearea și menținerea în cantități suficiente a unor stocuri de echipamente individuale de protecție și mijloace de dezinfecție.
- 4) Planificarea și desfășurarea regulată a antrenamentelor și exercițiilor de simulare a situațiilor excepționale, inclusiv a bolilor infecțioase și epidemiilor, a echipelor de intervenție.
- 5) Elaborarea și revizuirea regulată a protocoalelor clinice naționale și instituționale, precum și procedurilor operaționale standard, privind controlul, profilactica și tratamentul bolilor infecțioase.
- 6) Includerea în statele fiecărui spital a funcției de medic igienist/epidemiolog de spital.

Contribuția autorilor

Autorii au contribuit în mod egal la căutarea literaturii științifice, selectarea bibliografiei, citirea și analiza referințelor biografice, la scrierea manuscrisului și la revizuirea lui colegială. Toți autorii au citit și au aprobat versiunea finală a articolului.

Declarația conflictului de interese

Nimic de declarat.

Recommendations

- 1) To select and prepare the hospitals (additionally to those specialized for the treatment of infectious diseases) prior to providing medical care to patients with infectious diseases during possible epidemics / pandemics.
- 2) To provide and plan possible relocations and re-profiling measures for non-infectious hospitals (and their departments) in order to ensure medical assistance in cases of infectious disease outbreaks and epidemics (room zoning and isolation, tracing personnel and patient flows etc.).
- 3) To provide and maintain sufficient amounts of personal protective equipment and disinfectants.
- 4) To regularly plan and conduct training and simulation exercises for intervention teams, employed in management of exceptional situations, including infectious diseases and epidemics.
- 5) To regularly develop and review national and institutional clinical protocols, as well as standard operating procedures for the control, prevention and treatment of infectious diseases.
- 6) To employ a hygienist / epidemiologist within the hospital staff of every hospital.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

Authors` contribution

The authors contributed equally to the research, data analysis, writing and reviewing of the manuscript. Both authors read and approved the final version of the article.

Referințe / references

1. Ma H., Zhu J., Liu J., Zhang X., Liu Y., Song H. Hospital biosecurity capacitation: analysis and recommendations from the prevention and control of COVID-19. *J. Biosaf. Biosecurity*, 2020. Available on: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2588933820300078]. Accessed on: 18.05.2020.
2. Guidance for Corona Virus Disease 2019: Prevention, Control, Diagnosis and Management. People's Medical Publishing House, WHO Health Information and Publishing Cooperative Organization. Available on: [http://www.pmph.com/]. Accessed on: 20.05.2020.
3. Ding L., Cai W., Ding J. Thinking on the COVID-19 *Science China. Life Sciences. Epidemic*, 2020. Available on: [http://doi: 10.1360/SSV-2020-0044]. Accessed on: 18.05.2020.
4. Liu Y., Wang H., Chen J. Investigation on the status of purification and air-conditioning systems in operating rooms of 158 hospitals in Hunan Province during COVID-19 epidemic. *Chinese Nursing Journals Publishing House*, 2020; 5: 3.
5. Pîsla M., Gheorghîță S., Vasilița S., Ostaficiuc R., Caterinciuc N. Ghidul privind planificarea, organizarea și desfășurarea exercițiilor de simulare a acțiunilor de răspuns la situații excepționale, Chișinău, 2013, 83p.
6. WHO. Severe Acute Respiratory Infections Treatment Centre. World Health Organ Publ. 2020; (March): 120. Available on: [https://www.who.int/publications/i/item/severe-acute-respiratory-infections-treatment-centre]. Accessed on: 19.05.2020.
7. COVID 19 Guidelines for operation of air conditioning ventilation system DT 28 Apr 2020. Available on: [https://mes.gov.in/sites/default/files/COVID%2019%20GUIDELINES%20FOR%20OPERATION%20OF%20AIR%20CONDITIONING%20VENTILATION%20SYSTEM%20DT%2028%20APR%202020_1.pdf]. Accessed on: 15.05.2020.
8. Operational considerations for case management of COVID-19 in health facility and community: interim guidance 2. Available on: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331492/WHO-2019-nCoV-HCF_operations-2020.1-eng.pdf]. Accessed on: 22.05.2020.
9. Практическое руководство по организации центра лечения ТОРИ и центра проведения скрининга на ТОРИ на базе медицинских учреждений. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2020 (WHO/2019-nCoV/SARI_treatment_center/2020).
10. ECDC Technical Report: Personal protective equipment (PPE) needs in healthcare settings for the care of patients with suspected or confirmed novel coronavirus (2019-nCoV). Available on: [https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/personal-protective-equipment-ppe-needs-healthcare-settings-care-patients]. Accessed on: 23.05.2020.
11. Fighting Covid-19 with lean healthcare. [https://planet-lean.com/lean-healthcare-covid-19/].
12. Руководство по профилактике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19. Available on: [https://ria.ru/ips/op/COVID_19_Book.pdf]. Accessed on: 28.05.2020.
13. Leshem E., Klein Y., Haviv Y. *et al.* Enhancing intensive care capacity: COVID-19 experience from a Tertiary Center in Israel. *Intensive Care Med*, 2020. Available on: [https://doi.org/10.1007/s00134-020-06097-0]. Accessed on: 28.05.2020.
14. Healthcare professional preparedness checklist for transport and arrival of patients with confirmed or possible COVID-19. Available on: [https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/hcp-personnel-checklist.html]. Accessed on: 26.05.2020.
15. Hospital readiness checklist for COVID-19. Available on: [http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0010/430210/Hospital-Readiness-Checklist.pdf?ua=1]. Accessed on: 28.05.2020.
16. Checklist for hospitals preparing for the reception and care of coronavirus 2019 (COVID-19) patients. Available on: [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-checklist-hospitals-preparing-reception-care-coronavirus-patients.pdf]. Accessed on: 28.05.2020.
17. Liu S., Ji J. Thinking on China's biosecurity situation and countermeasures. *Infectious Disease Information*. 2017; 3 (30): 179-181.
18. Zhang M., Chen W. Based on the clinic, keeping up with the frontiers: minutes of the seminar on "New progress in biosecurity medical treatment and clinical diagnosis and treatment of major infectious diseases". *Infectious Disease Information*. 2016; 29 (06): 381-383.
19. Wang H., Liang X., Bi Z. Thoughts on the countermeasures of turning the emergency treatment stage into the continuous prevention and control stage at epidemic peak. *Chinese Journal of Epidemiology*. 2020; 41 (3): 297-300.
20. Huang Q. Suggestions on the reform of China's public health prevention system in COVID-19 epidemic, 2020; 2: 12.
21. Ning L. Study on collaborative management of emergency supply chain of COVID-19 epidemic [J/OL]. *Health Economics Research*, 2020. Available on: [https://doi.org/10.14055/j.cnki.33-1056/f.20200224.001]. Accessed on: 15.05.2020.
22. Risk communication and community engagement (RCCE) readiness and response to the 2019 COVID-19 (2019-nCoV) interim guidance v2, 2020, WHO/2019-nCoV/RCCE/2020.
23. Raport privind măsurile de răspuns la infecția COVID-19 (în perioada ianuarie-mai 2020). Available on: [https://msmps.gov.md/sites/default/files/raport_msmps_privind_masurile_de_raspuns_la_infecția_covid-19_.pdf]. Accessed on: 30.05.2020.

ARTICOL DE SINTEZĂ

Patologia neurologică în contextul pandemiei SARS-CoV-2

Stanislav Groppa^{1,2,3,5†*}, Eremei Zota^{1,2,4†},
Vitalie Chiosa^{1,3†}, Alexandru Gasnaș^{1,2,4†},
Natalia Ciobanu^{1,2,4†}, Anatolie Vataman^{1,3†},
Dumitru Ciolac^{1,2,3,5†}, Cristina Munteanu^{1,2,3†},
Pavel Leahu^{2,4†}, Daniela Catereniuc^{1,2,3†},
Elena Condratiuc^{1,3,5†}, Daniela Efremova^{1,2,4†},
Igor Crivorucica^{2,4†}, Daniela Aftene^{1,5†}, Danu Glavan^{1,2,4†},
Tatiana Bălănuță^{2,4†}, Doina Belitei^{1,2,4†}, Doina Ropot^{1,2,4†}

¹Catedra de neurologie nr. 2, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

²Departamentul neurologie, epileptologie și boli interne, Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova;

³Laboratorul de neurobiologie și genetică medicală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

⁴Laboratorul de boli cerebrovasculare și epilepsie, Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova;

⁵Centrul Național de Epileptologie, Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 20.05.2020

Data acceptării spre publicare: 04.06.2020

Autor corespondent:

Stanislav Groppa, dr. hab. șt. med., prof. univ., academician al AȘM
Catedra de neurologie nr. 2
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: stgroppa@gmail.com

REVIEW ARTICLE

Neurological aspects in the context of the SARS-Cov-2 pandemic

Stanislav Groppa^{1,2,3,5†*}, Eremei Zota^{1,2,4†},
Vitalie Chiosa^{1,3†}, Alexandru Gasnaș^{1,2,4†},
Natalia Ciobanu^{1,2,4†}, Anatolie Vataman^{1,3†},
Dumitru Ciolac^{1,2,3,5†}, Cristina Munteanu^{1,2,3†},
Pavel Leahu^{2,4†}, Daniela Catereniuc^{1,2,3†},
Elena Condratiuc^{1,3,5†}, Daniela Efremova^{1,2,4†},
Igor Crivorucica^{2,4†}, Daniela Aftene^{1,5†}, Danu Glavan^{1,2,4†},
Tatiana Balanuta^{2,4†}, Doina Belitei^{1,2,4†}, Doina Ropot^{1,2,4†}

¹Department of neurology no. 2, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

²Department of neurology, epileptology and internal diseases, Institute of Emergency Medicine, Chisinau, Republic of Moldova;

³Laboratory of neurobiology and medical genetics, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

⁴Laboratory of cerebrovascular diseases and epilepsy, Institute of Emergency Medicine, Chisinau, Republic of Moldova;

⁵National Center for Epileptology, Institute of Emergency Medicine, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 20.05.2020

Accepted for publication on: 04.06.2020

Corresponding author:

Stanislav Groppa, PhD, univ. prof., academician of ASM
Department of neurology no. 2
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Ștefan cel Mare și Sfânt bd., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: stgroppa@gmail.com

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Spectrul clinic neurologic al infecției cu COVID-19 continuă să fie descris în literatură, dar încă nu se cunosc multe lucruri precum sunt fiziopatologia, factorii de risc și prognosticul.

Ipoteza de cercetare

Sistematizarea și analiza datelor din literatură referitoare la complicațiile neurologice la pacienții infectați cu virusul SARS-CoV-2.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Este important de a înțelege spectrul manifestărilor neurologice acute și post-infecțioase în perioada pandemiei de COVID-19 pentru un management corect și o reorganizare eficientă a serviciilor de sănătate.

What is not known yet, about the topic

The clinical neurological spectrum of COVID-19 infection continues to be described in the literature, but much is still unknown such as pathophysiology, risk factors, and prognosis.

Research hypothesis

Systematization and analysis of data from the literature on neurological complications in patients infected with SARS-CoV-2 virus.

Article's added novelty on this scientific topic

An important step is to get a better understanding of the acute and post-infectious neurological manifestations of COVID-19 to guide long-term management and health service reorganisation.

Rezumat

Introducere. Studiile clinice și experimentale au arătat că familia Coronaviridae are un anumit tropism pentru sistemul nervos central. Cele mai întâlnite simptome neurologice de natură centrală sunt amețelile și cefaleea, iar de natură periferică – afectarea gustului (ageuzie) și a mirosului (hipo-/anosmie). Pacienții cu o evoluție mai gravă a bolii sunt mai susceptibili să dezvolte simptome neurologice, decât pacienții cu boală ușoară sau moderată. Printre complicațiile neurologice observate la pacienții cu COVID-19 se numără accidentul vascular cerebral, sindromul Guillian-Barre, mielita transversă acută, encefalita acută, miopatiile, rabdomioliza, sepsisul și vasculitele.

Material și metode. Studiu de tip revistă narativă de literatură. Căutare bibliografică în baza de date *PubMed* și *Google Scholar*, aplicând cuvintele cheie: „SARS-CoV-2”, „COVID-19”, „neurology”, „neurological”, „manifestations” și „complications”. Au fost selectate publicațiile de limbă engleză, *in extenso*, publicate în reviste recunoscute în perioada 1 ianuarie – 8 mai 2020. Au fost căutate studii eligibile, pentru a evalua caracteristicile epidemiologice, clinice și rezultatele cazurilor confirmate de COVID-19 asociate sau nu cu manifestări neurologice. Totodată a fost inclusă experiența și datele acumulate în cadrul Institutului de Medicină Urgentă, Departamentul Neurologie, Epileptologie, Boli interne (pacienți cu accidente vasculare cerebrale – 21, pacienți cu crize epileptice – 8).

Rezultate. Infecțiile virale ale sistemului respirator sunt o problemă de sănătate publică în zilele noastre. Chiar dacă noul coronavirus SARS-CoV-2 afectează în principal sistemul respirator, implicații neurologice sunt raportate în mai multe lucrări publicate. Sunt propuse diverse mecanisme patologice pentru a explica complicațiile neurologice la pacienții COVID-19, dar ele încă nu sunt pe deplin înțelese, cercetările continuând în acest domeniu.

Concluzii. Deși manifestările neurologice ale COVID-19 nu au fost încă studiate în mod corespunzător, acest review literar, asociat cu caz clinic curent, prezintă dovezi privind apariția implicării SNC și a manifestărilor neurologice la pacienții cu COVID-19 și ajută neurologii în pregătirea lor de bază în timpul pandemiei, care este de o importanță majoră pentru prevenirea infecțiilor.

Cuvinte cheie: SARS-CoV-2, accident vascular cerebral, epilepsie, cefalee, complicații neurologice.

Introducere

Studiile clinice și experimentale au arătat că familia *Coronaviridae* are un anumit tropism pentru sistemul nervos central. Șapte tipuri de coronavirus sunt cunoscute în prezent capabile de a infecta oamenii. Coronavirurile nu sunt întotdeauna limitate la tractul respirator și, în anumite condiții, pot invada sistemul nervos central și pot provoca patologii neurologice. Potențialul de neuroinvasie este bine documentat în majoritatea coronavirusurilor umane (OC-43, 229E, MERS și SARS) și la unele coronavirusuri animale (encefalomielita hemaglutinantă la porc).

Abstract

Introduction. Clinical and experimental studies have shown that the coronavirus family has a certain tropism for the central nervous system. The most common symptoms of the central nervous system are dizziness and headache, and of the peripheral nervous system – impairment of taste (ageusia) and smell (hypo- / anosmia). Patients with a more severe course of the disease are more likely to develop neurological symptoms than patients with mild to moderate disease. Complications observed in patients with COVID-19 include stroke, Guillian-Barre syndrome, acute transverse myelitis, acute encephalitis, myopathies, rhabdomyolysis, sepsis and vasculitis.

Material and methods. Study type narrative literature review. We searched on *PubMed Central* and *Google Scholar* engines the following keywords: „SARS-CoV-2”, „COVID-19”, „neurology”, „neurological”, „manifestations” and „complications”. We analysed articles written in English *in extenso*. The time period covered was January 1st, 2020 to May 8th, 2020. Eligible studies were sought to evaluate the epidemiological, clinical features and results of confirmed cases of COVID-19 associated or not with neurological manifestations. At the same time, the experience and data accumulated within the Institute of Emergency Medicine, Department of Neurology, Epileptology, Internal Diseases (patients with stroke – 21, patients with epileptic seizures – 8) were included.

Results. Viral infections of the respiratory system are a nowadays public health problem. Even new coronavirus SARS-CoV-2 has been observed to principally affect the respiratory system, neurological involvements have already been reported in some published work. Various pathogenic mechanisms have been proposed to explain the neurological complications of COVID-19. Initial descriptions of people with COVID-19, but research continuing in this field.

Conclusions. While neurological manifestations of COVID-19 have not been yet studied appropriately, this review, associated with a clinical case presentation, highlight the evidence on the occurrence of central nervous system involvement and neurological manifestations in patients with COVID-19 and helps neurologists in their preparation during the pandemic, which is of utmost importance to prevent horizontal infections.

Key words: SARS-CoV-2, stroke, epilepsy, headache, neurological complications.

Introduction

Clinical and experimental studies have shown that the coronavirus family has a certain tropism for the central nervous system. Seven types of coronavirus can infect humans. Coronaviruses are not always confined to the respiratory tract, and under certain conditions they can invade the central nervous system and cause neurological pathologies. The potential for neuroinvasion is well documented in most human coronaviruses (OC-43, 229E, MERS and SARS) and in some animal coronaviruses (porcine haemagglutinating encephalomyelitis coronavirus).

Pandemia COVID-19 ne afectează pe toți, indiferent de locul în care ne aflăm și de activitățile noastre curente. Pe măsură ce pandemia progresa, aflăm din ce în ce mai multe despre această boală și efectul posibil al acesteia asupra pacienților cu patologie neurologică. Recent s-a arătat că, pe lângă simptomele sistemice și respiratorii, 36,4% dintre pacienții cu COVID-19 dezvoltă simptome neurologice, inclusiv de genă centrală: amețeli, cefalee, dereglări ale conștiinței, atât ale nivelului: somnolență, somnolență, comă, cât și ale conținutului: confuzie sau delir; ataxie; crize epileptice și de natură periferică: afectarea gustului, mirosului, a văzului și/sau durerea neuropată. Cele mai întâlnite simptome de natură centrală sunt amețelile și cefaleea, iar de natură periferică – afectarea gustului (ageuzie) și mirosului (hipo-/anosmie). Pacienții cu o evoluție mai gravă a bolii sunt mai susceptibili să dezvolte simptome neurologice, decât pacienții cu boală ușoară sau moderată. Printre complicațiile observate la pacienții cu COVID-19 se numără accidentul vascular cerebral, sindromul Guillain-Barre, mielita transversă acută, encefalita acută, miopatiile, rhabdomyoliza, sepsisul și vasculitele.

Prezentăm un review al manifestărilor și complicațiilor neurologice ale COVID-19. Scopul nostru este să informăm neurologii și medicii care lucrează cu cazuri suspecte de COVID-19 despre posibilele manifestări și complicații neurologice rezultate ale acestei noi infecții.

Material și metode

Am căutat pe motoarele *PubMed Central* și *Google Scholar*, în cărți de specialitate, ghiduri și protocoale, următoarele cuvinte-cheie „COVID-19”, „coronavirus”, „SARS-CoV-2”, „neurology”, „neurological”, „manifestations” și „complications”. Am căutat articole în limba engleză. Perioada de timp acoperită a fost de la 1 ianuarie 2020 până la 8 mai 2020. Au fost căutate studii eligibile, pentru a evalua caracteristicile epidemiologice, clinice și rezultatele cazurilor confirmate de COVID-19 asociate sau nu cu manifestări neurologice.

Totodată a fost inclusă experiența și datele acumulate în cadrul Institutului de Medicină Urgentă, Departamentul Neurologie, Epileptologie, Boli interne (pacienți cu AVC – 21, pacienți cu crize epileptice – 8), cu prezentarea unui caz clinic.

De asemenea, au fost analizate și recomandările managementului complicațiilor neurologice, studii de observație și rapoarte de caz. Este important de menționat că datele noi apar în mod regulat și, până în prezent, constau, în mare parte, din variante pre-print ale articolelor, rapoartelor de caz și ale seriilor de cazuri mici.

Rezultate

1. Particularitățile managementului Accidentului Vascular Cerebral Acut pe timp de pandemie COVID-19

1.1. *Epidemiologie.* Un studiu realizat în China, Wuhan, pe 214 pacienți cu COVID-19 a precizat dezvoltarea evenimentelor vasculare cerebrale acute la 6 pacienți. Astfel, prevalența accidentului vascular cerebral (AVC) a fost de 2,8%, iar la pacienții cu formă severă de COVID-19 – 5,7% [1]. Un studiu

The COVID-19 pandemic affects us all, no matter where we are and our current activities. As the pandemic progresses, we learn more and more about this disease and its possible effect on patients with neurological pathology. It has recently been shown that, in addition to systemic and respiratory symptoms, 36.4% of patients with COVID-19 develop neurological symptoms, including central genesis symptoms, as: dizziness, headache, disturbances of consciousness, both level-dependant: drowsiness, stupor, coma, and content-related: confusion or delirium; ataxia; epileptic seizures and symptoms of peripheral origin: taste, smell, vision impairment and / or neuropathic pain. The most common symptoms of the central nervous system are dizziness and headache, and of the peripheral nervous system – impairment of taste (ageusia) and smell (hypo- / anosmia). Patients with a more severe course of the disease are more likely to develop neurological symptoms than patients with mild to moderate disease. Complications observed in patients with COVID-19 include stroke, Guillain-Barre syndrome, acute transverse myelitis, acute encephalitis, myopathies, rhabdomyolysis, sepsis and vasculitis.

We present a review of the neurological manifestations and complications of COVID-19. Our goal is to inform neurologists and physicians working with suspected cases of COVID-19 about possible manifestations and possible neurological complications resulting from this new infection.

Material and methods

We searched on PubMed Central and Google Scholar engines, in specialized books, guides and protocols, the following keywords „coronavirus”, „SARS-CoV-2”, „COVID-19”, „neurology”, „neurological”, „manifestations” and „complications”. We analysed articles written in English. The time period covered was January 1st, 2020 to May 8th, 2020. Eligible studies were sought to evaluate the epidemiological, clinical features and results of confirmed cases of COVID-19 associated or not with neurological manifestations.

At the same time, the experience and data accumulated within the Institute of Emergency Medicine, Department of Neurology, Epileptology, Internal Diseases (patients with stroke – 21, patients with epileptic seizures – 8) were included, with the presentation of a clinical case.

The recommendations for the management of neurological complications, observational studies and case reports were also analysed. It is important to note that new data appears regularly, and to date, consists largely of pre-print versions of articles, case reports and small case series.

Results

1. Peculiarities of Acute Stroke management during the COVID-19 pandemic

1.1. *Epidemiology.* A study conducted in China, Wuhan, on 214 patients with COVID-19 specified the development of acute cerebral vascular events in 6 patients. Thus, the prevalence of Stroke was 2.8%, and in patients with severe COVID-19 – 5.7% [1]. A retrospective study in China reported ischemic stroke in ~ 6% of patients with COVID-19 [2].

retrospectiv din China a raportat AVC ischemic la ~6% dintre pacienții cu COVID-19 [2].

O cercetare realizată în Franța pe 58 de pacienți internați în unități de terapie intensivă a detectat 3 cazuri de AVC ischemice [3]. Un alt studiu din Franța, pe 150 pacienți, a constatat dezvoltarea unui AVC ischemic pe fondal de infecție COVID-19 la 4 pacienți [4]. Un alt articol prezintă rezultatele cercetării complicațiilor tromboembolice pe 184 pacienți. În pofida tratamentului tromboprotectiv 31% pacienți au dezvoltat tromboembolii dintre care 3 – AVC ischemic (1,6%) [5].

Un studiu realizat în Londra prezintă cazurile a șase pacienți cu COVID-19 și AVC, aceștia având niveluri elevate ale D-dimerilor, dar și factori de risc preexistenți [6].

1.2. Accidentul Vascular Cerebral la tineri și COVID-19. În literatura de specialitate au început să apară rapoarte cu privire la asocierea infecției COVID-19 cu AVC la pacienții tineri (18 – 50 ani). Astfel, un studiu publicat în *New England Journal of Medicine*, prezintă 5 pacienți cu COVID-19 cu vârsta cuprinsă între 33 și 49 de ani care au dezvoltat un AVC ischemic acut prin afectarea unui vas mare, toți fiind internați într-un interval de 2 săptămâni [7]. Prin comparație, în perioada precedentă de 12 luni, la fiecare 2 săptămâni asistență specializată în această instituție a fost acordată la un număr mediu de 0,73 pacienți tineri cu AVC. Doi dintre cei 5 pacienți au întârziat să apeleze la serviciul de asistență de urgență din cauza îngrijorărilor legate de pandemie [7].

1.3. Mecanismele patogenetice ale Accidentului Vascular Cerebral în infecția SARS-CoV-2. Există dovezi că infecțiile respiratorii sunt un factor de risc pentru AVC [8]. Infecția cu coronavirusuri, mai ales SARS-CoV-2 (sindrom respirator acut sever asociat coronavirusului de tip 2), provoacă așa numita „furtună citokinică”, care poate fi una din verigile patogenetice în provocarea AVC-ului [9].

Există mai multe mecanisme prin care infecția cu coronavirus acționează asupra sistemului nervos. Unul dintre acestea este leziunea directă. La moment sunt dovezi insuficiente că SARS-CoV-2 ar invadea sistemul nervos central (SNC) pe cale sangvină [10]. Un alt mecanism direct este cel neuronal. După ce coronavirusul infectează mucoasa nazală, prin intermediul tractului olfactiv, acesta poate infecta creierul și lichidul cefalorahidian (LCR) în decurs de o săptămână, provocând reacție inflamatorie și demielinizare. Diseminarea pe traiectul nervilor este posibilă prin polarizarea neuronilor, această proprietate oferă capacitatea de a primi și transfera informație. Acest transport poate fi retrograd sau anterograd și este facilitat de proteine numite dineină și kinezină, care pot fi ținte ale virusurilor [11]. Odată intrat în SNC, virusurile pot genera modificări ale neuronilor, după cum a demonstrat un studiu realizat de Gu și colab., care a depistat în 8 autopsii ale victimelor SARS, modificări histopatologice neuronale ale cortexului și hipotalamusului [12]. De exemplu, după expunerea la SARS-CoV prin inhalare, Netland și colab. au detectat coronavirusul după 60 de ore în bulbul olfactiv și după patru zile a fost confirmată diseminarea sa în cortexul piriform și nucleul raphe dorsal, acesta din urmă localizat în trunchiul cerebral [13]. Prin nucleul fasciculului solitar, SNC primește informații de la chemoreceptorii care detectează modificări ale concen-

A study conducted in France on 58 patients admitted to intensive care units detected 3 cases of ischemic stroke [3]. Another french study, on 150 patients, found the development of ischemic stroke due to COVID-19 infection in 4 patients [4]. A Dutch paper focused on research of thromboembolic complications in 184 patients. Despite thromboprophylactic treatment, 31% of patients developed thromboembolism, 3 of which – ischemic stroke (1.6%) [5].

A study conducted in London presents the cases of six patients with COVID-19 and stroke, who have high levels of D-dimers, but also pre-existing risk factors [6].

1.2. Stroke in young people and COVID-19. Recently in medical literature reports about COVID-19 and strokes in young adults (18-50 years) starts to appear. Thus, a study published in the *New England Journal of Medicine*, presents 5 patients with COVID-19 aged between 33 and 49 years who developed a large vessel acute ischemic stroke, all being admitted in a range of 2 weeks [7]. In comparison with previous 12-month period, every 2 weeks specialized care was provided in this institution to an average of 0.73 young stroke patients. Due to pandemic concerns, two of the 5 patients delayed in seek for medical assistance [7].

1.3. Pathogenic mechanisms of stroke in SARS-CoV-2 infection. There is evidence that respiratory infections are a risk factor for stroke [8]. Coronavirus infection, especially SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome associated with type 2 coronavirus), causes the so-called “cytokine storm”, which may be one of the pathogenetic links in stroke [9].

There are several mechanisms by which coronavirus infection acts on the nervous system. One of these is direct injury. There is currently insufficient evidence that SARS-CoV-2 may invade the central nervous system (CNS) through the bloodstream [10]. Another direct mechanism is the neural one. After the coronavirus infects the nasal mucosa through the olfactory tract, it can infect the brain and cerebrospinal fluid (CSF) within a week, causing an inflammatory reaction and demyelination. Dissemination along the nerve pathway is possible through the polarization of neurons, this property provides the ability to receive and transfer information. This transport can be retrograde or anterograde and is facilitated by proteins called dynein and kinesin, which can be targets for viruses [11]. Once inside the CNS, viruses can cause changes in neurons, as demonstrated by a study conducted by Gu *et al.*, which found in 8 autopsies of SARS victims, neuronal histopathological changes in the cortex and hypothalamus [12]. For example, after inhalation exposure to SARS-CoV, Netland *et al.* detected the coronavirus after 60 hours in the olfactory bulb and after four days its dissemination was confirmed in the piriform cortex and the dorsal nucleus raphe, the latter located in the brainstem [13]. Through the nucleus of the solitary tract, the CNS receives information from chemoreceptors that detect changes in CO₂ and O₂ concentrations, changes in these components lead to an increase or decrease in respiratory effort [14]. In this way, the nuclei of the brainstem have connections to the respiratory system [14, 15], and coronavirus infiltration into this structure could trigger death by altering these neuro-

trațiilor de CO₂ și O₂, modificările acestor componente duc la creșterea sau scăderea efortului respirator [14]. În acest fel, nucleeele trunchiului cerebral au conexiuni cu sistemul respirator [14, 15], iar infiltrarea coronavirusului în această structură ar putea declanșa moartea prin alterarea acestor grupări neuronale responsabile de actul de respirație [15].

Alt mecanism este cel al leziunii prin hipoxie. Când virusul afectează alveocitele pulmonare, se produce exudat inflamator alveolar și interstițial, edem și formare de membrane transparente. Aceasta duce la dereglarea schimbului gazos și, respectiv, hipoxia SNC. Astfel, diminuează pH-ul, apar radicali liberi, ducând la vasodilatație cerebrală, tumefiere celulară, edem interstițial – până la întreruperea circulației cerebrale. Hipoxia poate provoca răspunsuri inflamatorii, cum ar fi infiltrarea celulelor inflamatorii și secreția de citokine, agravând prin aceasta ischemia cerebrală [16]. La pacienții cu factori de risc pentru AVC, hipoxia este un factor precipitant al AVC-ului acut.

Acțiunea patogenă a unui virus asupra sistemului nervos poate fi mediată și prin mecanisme imune [17]. A fost determinată reducerea și hiperactivarea limfocitelor T periferice CD4 și CD8 la pacienții în stare critică. De asemenea s-au constatat concentrații crescute de celule T CD4 proinflamatorii și granule citotoxice T CD8, ceea ce sugerează prezența unui răspuns imun antiviral exprimat și supraactivarea celulelor T [18]. În plus, câteva studii au raportat că limfopenia este o caracteristică comună a COVID-19 [19, 20], ceea ce sugerează că acest eveniment este un factor critic cu impact major asupra severității manifestărilor și mortalității.

Infecțiile virale severe pot duce la sindromul de răspuns inflamator sistemic (SIRS). Acesta se poate declanșa în pneumonia cauzată de infecția cu coronavirus. Un component important al „furtunii citokinice” este interleukina 6 (IL-6), aceasta corelând pozitiv cu severitatea simptomelor în COVID-19. Inflamația favorizează ateroscleroza și afectează stabilitatea plăcilor deja formate [21]. Inflamației îi este din ce în ce mai mult atribuit rolul de factor decisiv în fiziopatologia bolilor cerebrovasculare [22]. Factorii inflamatori din sânge (de ex. interleukinele și proteina C reactivă) sunt responsabile de evenimentele moleculare timpurii cauzate de tulburările de coagulare [23]. În această ordine de idei, pneumonia din COVID-19 este o verigă patogenetică în instalarea AVC-ului.

Rapoartele preliminare despre pandemia cu coronavirus arată că pacienții fac trombocitopenie (36.2%) și au ridicat nivelul D-dimerilor (46.4%), aceste schimbări fiind chiar mai pronunțate la pacienții cu evoluție severă a infecției (57.7% și 59.6%, respectiv) [24]. Atât trombocitopenia, cât și D-dimerii crescuți, pot fi explicați prin activarea excesivă a cascadei coagulării și a trombocitelor. Infecțiile virale provoacă răspunsul inflamator sistemic și cauzează un dezechilibru între mecanismele homeostatice procoagulante și anticoagulante [25].

Un alt mecanism este cel cu implicarea enzimei de conversie a angiotensinei 2 (ECA2). Această enzimă joacă un rol important în reglarea presiunii arteriale și mecanismele anti-aterosclerotice [26]. Ultima secvențiere completă a genomului a demonstrat că SARS-CoV-2 folosește receptorul ECA2 [27]. Acești viruși se leagă de receptorii ECA2, ducând la elevarea

nal groups responsible for the act of breathing [15].

Another mechanism is that of hypoxia injury. When the virus affects the lung alveocytes, inflammatory alveolar and interstitial exudate, edema and the formation of transparent membranes occur. This leads to gas exchange disorder and CNS hypoxia, respectively. Thus, the pH decreases, free radicals appear, leading to cerebral vasodilation, cell swelling, interstitial edema – until the interruption of cerebral circulation. Hypoxia can cause inflammatory responses, such as inflammatory cell infiltration and cytokine secretion, thereby aggravating cerebral ischemia [16]. In patients with risk factors for stroke, hypoxia is a precipitating factor for acute stroke.

The pathogenic action of a virus on the nervous system can also be mediated by immune mechanisms [17]. Reduction and hyperactivation of CD4 and CD8 peripheral T lymphocytes in critically ill patients was determined. Increased concentrations of proinflammatory CD4 T cells and CD8 cytotoxic T granules were also found, suggesting the presence of an expressed antiviral immune response and overactivation of T cells [18]. In addition, several studies have reported that lymphopenia is a common feature of COVID-19 [19, 20], which suggests that this event is a critical factor with a major impact on the severity of manifestations and mortality.

Severe viral infections can lead to systemic inflammatory response syndrome (SIRS). It can be triggered by pneumonia caused by coronavirus infection. An important component of the “cytokine storm” is interleukin 6 (IL-6), which correlates positively with the severity of symptoms in COVID-19. Inflammation promotes atherosclerosis and affects the stability of already formed plaques [21]. The role of a decisive factor in the pathophysiology of cerebrovascular diseases is increasingly attributed to inflammation [22]. Inflammatory factors in the blood (eg. interleukins and C-reactive protein) are responsible for early molecular events caused by clotting disorders [23]. In this regard, COVID-19 pneumonia is a pathogenetic link in stroke.

Preliminary reports of the coronavirus pandemic show that patients develop thrombocytopenia (36.2%) and have elevated D-dimer levels (46.4%), with these changes being even more pronounced in patients with severe infection (57.7% and 59.6%, respectively) [24]. Both thrombocytopenia and increased D-dimers can be explained by excessive activation of the coagulation cascade and platelets. Viral infections cause the systemic inflammatory response and cause an imbalance between procoagulant and anticoagulant homeostatic mechanisms [25].

Another mechanism is that involving the angiotensin 2 converting enzyme (ACE2). This enzyme plays an important role in regulating blood pressure and anti-atherosclerotic mechanisms [26]. The last complete genome sequencing showed that SARS-CoV-2 uses the ACE2 receptor [27]. These viruses bind to ACE2 receptors, leading to elevated blood pressure levels and increasing the risk of hemorrhagic stroke. Another pathway through ACE2 is the interaction of the spike protein of SARS-CoV-2 with ACE2 in the capillary endothelium, leading to damage to the blood-brain barrier and CNS invasion [28].

Another possible mechanism described is the appearance

valorilor tensiunii arteriale și crescând riscul de AVC hemoragic. O altă cale prin intermediul ECA2 este interacțiunea proteinei spike a SARS-CoV-2 cu ECA2 din endoteliul capilar, ducând la lezarea barierei hemato-encefalice și invazia SNC [28].

Un alt posibil mecanism descris este apariția anticorpilor antifosfolipidici. Aceștia au fost descriși la pacienții cu COVID-19 și AVC. Dar acești anticorpi pot crește tranzitor la pacienții cu maladii critice sau în alte infecții. Prezența acestor anticorpi poate duce rar la evenimente trombotice greu de diferențiat de alte cauze ale trombozei multifocale la pacienții critici [29].

1.4. Rolul sindromului metabolic în dezvoltarea Accidentului Vascular Cerebral ischemic la pacienții cu COVID-19. Diabetul zaharat de tip 2, hipertensiunea arterială și obezitatea sunt cele mai frecvente comorbidități la pacienții infectați cu COVID-19 și reprezintă cele trei componente principale ale sindromului metabolic [30]. Conform mai multor rapoarte, inclusiv a celor din Centrul pentru Control și Prevenire a Bolilor, pacienții cu diabet zaharat și sindrom metabolic ar putea avea un risc de până la zece ori mai mare de deces atunci când contractează COVID-19 [31].

În infecțiile cu COVID-19 este esențial controlul metabolic: al glicemiei, al nivelurilor serice ale lipidelor și al tensiunii arteriale. Această abordare este importantă pentru a preveni complicațiile metabolice și vasculare bine stabilite cu aceste comorbidități primare [32].

1.5. Principii generale de management al Accidentului Vascular Cerebral pe timp de pandemie. Accidentul vascular cerebral rămâne o urgență medicală și în timpul pandemiei. Evaluarea la timp a pacienților cu AVC pentru tratamentul hiperacut, indiscutabil are impact asupra rezultatelor funcționale ale pacienților cu AVC [33]. Însă, în perioada actuală, se necesită optimizarea măsurilor de tratament, deoarece pacienții cu AVC sever ce necesită spitalizare au un risc mare să evolueze cu rezultate nesatisfăcătoare, ceea ce ar avea în consecință o morbiditate și mortalitate înaltă [34, 35].

În contextul dat au fost elaborate recomandări pentru fiecare etapă de tratament a pacienților pe timpul pandemiei COVID-19, având ca scop să nu sufere calitatea îngrijirii, în ciuda resurselor limitate [36].

Etapă prehospitală. Chiar și pe timpul pandemiei COVID-19, în caz de simptome suspecte pentru AVC, pacienții trebuie să apeleze serviciul 112. Însă, suplimentar la triajul standard, se impune un screening suplimentar, care ar include un screening pentru infecții și istoric de călătorii. Astfel, dacă screening-ul de control al infecției și/sau screening-ul istoricului de călătorie sunt pozitive, ar trebui activat Cod de AVC protejat (CAVCP) [34]. Pacienții cu semne neconcludente pentru AVC sau simptome ușoare, fără indicații pentru tratament acut, pot fi evaluați prin telemedicină, ceea ce ar facilita decizia despre necesitatea spitalizării urgente [35, 37, 38].

Evaluarea în unitatea de primiri urgente. Luând în considerare amploarea de răspândire a COVID-19 și cazurile asimptomatice, toți pacienții cu simptome de AVC trebuie tratați ca pacienți COVID-19-suspect sau COVID-19-probabil și tot personalul medical care intră în contact cu pacientul, trebuie să poarte echipamentul personal de protecție (EPP), tratamentul efectuându-se într-o zonă special destinată [39-41]. În mo-

of antiphospholipid antibodies. These have been described in patients with COVID-19 and stroke. But these antibodies can temporarily increase in patients with critical illnesses or other infections. The presence of these antibodies can rarely lead to thrombotic events that are difficult to differentiate from other causes of multifocal thrombosis in critically ill patients [29].

1.4. The role of metabolic syndrome in the development of ischemic stroke in patients with COVID-19. Type 2 diabetes, high blood pressure and obesity are the most common comorbidities in patients infected with COVID-19 and are the three main components of metabolic syndrome [30]. According to several reports, including from the Centers for Disease Control and Prevention, patients with diabetes and metabolic syndrome may be up to ten times more likely to die when being infected with COVID-19 [31].

In COVID-19 infections, metabolic control is essential: blood glucose, serum lipid levels and blood pressure. This approach is important to prevent well-established metabolic and vascular complications with these primary comorbidities [32].

1.5. General principles of stroke management during pandemic. Timely assessment of patients with stroke for hyperacute treatments such as thrombolysis and thrombectomy impact functional outcomes and mortality of patients with stroke [33]. Furthermore, stroke remains a medical emergency even during a pandemic. Optimizing outcomes matter even more in these times as patients affected with severe stroke require hospitalization and may potentially be at greater risk of in-patient morbidity and mortality [34, 35].

In this context, we present recommendations for the management of acute stroke during the COVID-19 pandemic, developed for each stage of stroke treatment, with the aiming of adapting care but preserving quality standards despite potentially limited resources [36].

Prehospital stage. Even during the COVID-19 pandemic, in case of suspected stroke, patients should call 112. However, in addition to standard triage, screening for infection and travel history is required. Thus, if infection and / or travel history screening are positive, the Protected Stroke Code (PSC) should be activated [34].

Patients with inconclusive signs of stroke or mild symptoms, with no indication for acute treatment, may be evaluated via telemedicine to help in determination if immediate hospitalization is necessary [35, 37, 38].

Evaluation in the Emergency Room. Given the degree of community spread of COVID-19, along with cases of asymptomatic transmission, all patient with acute stroke symptoms should be treated as suspected or possible COVID-19 patients, and all personnel physically in contact should wear appropriate personal protective equipment (PPE), with treatment in designated location separated from the rest of the patients [39-41]. When there is an aerosol generating procedure, precautions should be upgraded to include airborne precautions, including a fit-tested N95 respirator.

It may be possible in selected cases (transient ischemic attack and small lacunar infarction, with minimal neurological

mentul când există o procedură generatoare de aerosol, cu scop de protecție aeriană, se recomandă utilizarea respiratorului de tip N95. În cazuri selectate (atac ischemic tranzitoriu și infarct lacunar mic, cu deficit neurologic minim), se recomandă examinarea în condițiile unității de primiri urgente (UPU), evitând internarea în spital [37].

Managementul intra-spitalicesc. În contextul faptului că spitalele se sufocă de influxul pacienților cu COVID-19 și majoritatea secțiilor sunt adaptate pentru tratamentul pacienților infectați, ar fi bine de prevăzut spațiu pentru tratamentul pacienților cu AVC. Pacienții tratați prin tromboliză trebuie monitorizați conform protocolului actual de tratament al AVC-ului [33]; însă, pentru a evita expunerea nedorită a personalului, monitorizarea s-ar putea efectua prin videoconferință [35, 38, 42].

Toți pacienții cu AVC trebuie să beneficieze de cel mai bun tratament accesibil, chiar dacă nu este posibilă respectarea cronologiei evaluării semnelor vitale [38]. Contrar recomandărilor de admitere a pacienților după tromboliză în secția de terapie intensivă (STI), ei pot fi internați în secțiile de neurologie sau „accident vascular cerebral”, supravegheați de neurologi sau neurologi vasculari [38, 43, 44].

Pacienții cu AVC care necesită monitorizare în condiții de terapie intensivă din cauza unor stări critice pot fi internați în STI, dar în zona liberă de COVID-19. Acești pacienți vor fi supravegheați de medicul intensivist, iar medicul neurolog vascular va face vizite la distanță. Astfel s-ar reduce atât utilizarea EPP, cât și riscul de transmitere a virusului [34, 35].

Planificarea reabilitării. Kinetoterapia, terapia ocupațională, logoterapia, și alte proceduri de reabilitare sunt parte a procesului de recuperare după AVC [33, 45]. Însă, metodele de recuperare trebuie alese ținând în vedere, și nu numai, să se implice toate serviciile de terapie, preferabil fiind de a face accentul pe exerciții pe care pacientul ar putea să le practice singur „ca temă pe acasă” [35].

Procedura de externare. Mulți pacienți ce supraviețuiesc unui AVC vor rămâne cu dizabilități severe care necesită continuarea tratamentului în unități de reabilitare. Însă, spitalele de reabilitare ar putea avea nevoie să reprofileze paturile pentru pacienți acuti. Astfel, dacă pacientul este stabil din punct de vedere medical, până la sfârșitul pandemiei, este recomandată externarea la domiciliu [35].

1.6. Remarci finale / recomandări. În condiția pandemiei cu COVID-19, trebuie să fim conștienți despre impactul acestei pandemii asupra sistemului medical, ce în scurt timp va duce la epuizarea resurselor existente. Evaluarea și intervenția clinică în faza hiperacută a AVC-ului sunt o provocare pe timpul pandemiei COVID-19. În timp ce trebuie de menținut standardele înalte de îngrijire, crucială este prevenția transmiterii agenților patogeni către membrii echipei sau altor pacienți. Verigile cheie pentru supraviețuire în această perioadă sunt procedeele de screening vigilente, respectarea măsurilor stabilite de prevenire și control al infecțiilor și lucru bine coordonat în echipă.

1.7. Caz clinic. În Departamentul de Neurologie din cadrul Institutului de Medicină Urgentă a fost internată o pacientă în vârstă de 58 ani cu suspexie la AVC. Clinic, pacienta prezenta

deficit), to obtain complete testing and critical evaluations in the emergency room, avoiding hospital admission [37].

Inpatient care. Taking into account the fact that hospitals are „suffocating” from the enormous inflow of patients with COVID-19 and most of the wards are adapted for the treatment of infected patients, it is indispensable to create space for the treatment of stroke patients. Patients treated by thrombolysis should be monitored according to the current stroke treatment protocols [33]; however, in order to avoid undesirable exposure of the medical staff, monitoring of patients might be performed by using telemedicine modalities [35, 38, 42].

All stroke patients should receive the best available treatment, even if it is not possible to follow the timing of vital signs’ assessment [38]. Contrary to the accepted recommendations for the admission of stroke patients to the intensive care unit (ICU) after the thrombolysis, they might be admitted to the neurology or “stroke” departments and supervised by neurologists or vascular neurologists [38, 43, 44].

Stroke patients requiring intensive care due to critical conditions might be admitted to the ICU but in a COVID-19-free area. These patients will be supervised by an intensive care physician, and a vascular neurologist will conduct remote surveillance. This will reduce both the use of PPE and the risk of virus transmission [34, 35].

Rehabilitation. Physical, occupational and speech therapy, as well as other rehabilitation procedures are essential parts of the recovery after stroke [33, 45]. However, recovery methods should be selected in a targeted manner and not immediately involve all the possible therapy services, but emphasizing on exercises that the patient could practice alone as a “homework” [35].

Discharging procedure. Many patients surviving after stroke will experience severe disability that requires continuing of the treatment in rehabilitation facilities. However, rehabilitation hospitals might be forced to remodeling for acute patients. Thus, if the patient is clinically stable until the end of the pandemic, discharge at home is recommended [35].

1.6. Final remarks / recommendations. In conditions of the COVID-19 pandemic, we must be aware of its impact on the healthcare system, which soon will result in the depletion of existing resources. Evaluation and clinical intervention in the hyperacute phase of the stroke are a challenge during the COVID-19 pandemic. While high standards of care should be maintained, it is also crucial to prevent the transmission of pathogens to the team members or other patients. The key factors for survival during this period are vigilant screening procedures, compliance with established measures for infection prevention and control, and well-coordinated teamwork.

1.7. Case report. A 58-year-old patient with a suspected stroke was admitted in the Neurology Department of the Institute of Emergency Medicine. Clinically, the patient presented confusion and receptive language disorders (sensory aphasia). Examination by head computed tomography (CT) scan revealed a temporo-occipital hematoma (volume ≈30 ml) in the left hemisphere, without intraventricular haemorrhage. The first test for COVID-19 (by PCR method) on admission was negative. Few days after, the patient developed fever. On

confuzie și tulburări de limbaj receptiv (afazie senzorială). Examinarea prin tomografie computerizată cerebrală a evidențiat un hematom temporo-occipital (≈ 30 ml în volum) în emisfera stingă, fără erupere în sistemul ventricular. Primul test la COVID-19 (prin metoda PCR) la internare era negativ. Evolutiv, pacienta a dezvoltat febră. La a 3-a zi de internare testarea la COVID-19 s-a dovedit a fi pozitivă. Pacienta a fost transferată în secția Reanimare, reprofilată pentru pacienții cu COVID-19 în stare gravă. Examinarea prin tomografie computerizată toracală a evidențiat prezența unei pneumonii interstițiale în pulmonul drept. Pacientei i s-a administrat tratament intensiv, inclusiv cu antivirale (Lopinavir/Ritonavir), antibiotice (Azitromicină), antimalarice (Hidroxiclorochină) și anticoagulante (Fraxiparină) conform protocolului clinic național „*Infecția cu coronavirus de tip nou (COVID-19)*”. În dinamică, starea pacientei cu evoluție pozitivă. Peste 2 săptămâni testarea repetată la COVID-19 a fost negativă, pacienta fiind externată.

2. Particularitățile managementului epilepsiei pe timp de pandemie COVID-19

2.1. Generalități. Persoanele cu epilepsie, precum și familiile / îngrijitorii acestora, dar și clinicienii, se confruntă nu doar cu componentul infecțios al pandemiei, dar și cu consecințele acesteia [46].

Crizele epileptice la pacienții cu COVID-19 au fost documentate pentru prima dată de Moriguchi și colegii săi [47]. Acum, este clar că COVID-19 poate induce manifestări neurologice, cum ar fi dezvoltarea crizelor epileptice și alterarea stării mentale, iar la pacienții cu așa simptomatologie, împreună cu examenul tipic neurologic, testarea pentru virusul SARS-CoV-2 trebuie obligatoriu să fie efectuată [48]. La moment, există dovezi limitate cu referire la SNC drept o țintă a virusului SARS-CoV-2. Virusul interacționează cu receptorul ECA2 pentru a pătrunde în celule, iar celulele gliale, cât și neuronii exprimă acești receptori pe suprafața lor, ceea ce îi face potențiale ținte. Totuși, nu este încă clar gradul în care virusul SARS-CoV-2 penetrează bariera hemato-encefalică [49].

2.2. Particularități ale statusului epileptic în cadrul COVID-19. COVID-19 va avea implicații majore și asupra managementului și abordării statusului epileptic (SE) în STI datorită limitărilor potențiale ce pot surveni în redresarea aparatelor de ventilație mecanică și a personalului medical [50]. Mortalitatea în SE, raportată din diferite surse variază de la 5% la 39% [51], iar incidența în timpul pandemiei COVID-19 rămâne aceeași (74/100.000 populație pe an) [51], fiind una dintre cele mai frecvente urgențe neurologice grave din STI [50].

Primul raport de caz cu SE [52] este cel al unei paciente de 30 ani, anterior sănătoasă, care a fost internată cu crize epileptice generalizate tonico-clonice și tuse uscată, care a debutat cu cinci zile înainte de adresare. Investigația prin rezonanță magnetică nucleară (RMN) cerebrală și valorile LCR-ului normale, iar tomografia computerizată toracică a evidențiat opacități focale în sticlă mată. Proba pentru COVID-19 pozitivă, folosind ca test reacția de polimerizare în lanț cu revers transcriptază. Simptomele pacientei s-au îmbunătățit după utilizarea de medicamente antiepileptice și antivirale. Autorii acestui raport sugerează ipoteza precum că etiologia crizelor

the 3rd day of hospitalization, COVID-19 testing was positive. The patient was transferred to the intensive care unit, reprofiled for patients with severe COVID-19. Examination by chest CT revealed the presence of interstitial pneumonia in the right lung. The patient was on intensive treatment, including antivirals (Lopinavir/Ritonavir), antibiotics (Azithromycin), antimalarials (Hydroxychloroquine) and anticoagulants (Fraxiparin) according to the national clinical protocol. New type coronavirus infection (COVID-19). On repetitive assessments, patient's condition has improved. After 2 weeks the repeated testing of COVID-19 was negative, the patient being discharged.

2. Peculiarities of epilepsy care during the COVID-19 pandemic

2.1. Overview. People with epilepsy as well as their families / caregivers and also clinicians face not only the infectious side of the pandemic, but also its consequences [46].

Epileptic seizures in patients with COVID-19 were documented for the first time by Moriguchi and colleagues [47]. Now it is clear that COVID-19 can cause neurological manifestations, such as epileptic seizures and altered mental status, and in such patients, along with the typical neurological examination, testing for the SARS-CoV-2 virus must be performed [48]. Currently, there is limited evidence about the CNS as being a target for the SARS-CoV-2 virus. The virus interacts with ACE2 receptors to enter the cells, and glial cells as well as neurons express these receptors on their surface, thus, making them potential targets. However, the extent to which the SARS-CoV-2 virus penetrates the blood-brain barrier is not yet clear [49].

2.2. Peculiarities of the status epileptic in COVID-19. COVID-19 will definitely have major implications for the management of status epilepticus (SE) in the ICU due to potential limitations in the availability of mechanical ventilators and medical staff [50]. According to various sources, mortality in SE varies from 5% to 39% [51] and the incidence during the COVID-19 pandemic remains the same (74/100.000 population per year) [51], being one of the most common serious neurological emergencies in the ICU [50].

The first case report of SE [52] refers to a 30-year-old, previously healthy patient that was hospitalized with generalized tonic-clonic seizures and dry cough, which appeared five days before the admission. Brain magnetic resonance imaging (MRI) and CSF analysis were unremarkable, while chest computed tomography revealed focal pulmonary ground glass opacities. The test for COVID-19 was positive, confirmed by polymerization chain reaction. Patient's condition improved after administration of antiepileptic and antiviral drugs. The authors of this case report suggest that the cause of epileptic seizures might be due to encephalitis and viral invasion into the brain tissue or due to a toxic effect of inflammatory cytokines [52].

Another case report [53] describes the first patient who was considered to have developed focal SE as the initial symptom of SARS-CoV-2 infection. It presents the case of a 78-year-old patient that started with repetitive oral automatisms and

epileptice se poate datora encefalitei și invaziei cerebrale al virusului sau a unui efect toxic al citokinelor inflamatorii [52].

Ulterior, alt raport de caz [53] descrie primul pacient care se consideră că a dezvoltat SE focal ca prim simptom de manifestare a infecției cu SARS-CoV-2, prezentând cazul unei paciente de 78 ani, ce a debutat inițial cu automatisme bucale repetitive și afazie, cu o durată de mai mult de 6 ore asociate cu descărcări epileptiforme continuu temporal stânga la electroencefalogramă (EEG), fără simptome respiratorii (cum ar fi tuse sau dispnee), dar pozitivă pentru SARS-CoV2 [53]. Acest raport de caz vine să sugereze ipoteza că SARS-CoV-2 ar putea declanșa crize epileptice printr-un mecanism patogenetic neurotrop, sugerând importanța luării în considerare a posibilelor manifestări neurologice ale infecției cu SARS-CoV-2, chiar și ca prezentare inițială [53].

Pe lângă probabilitatea asocierii infecției cu SARS-CoV-2 ca manifestare sub formă de SE, rămâne și problema altor cauze posibile ale SE în timpul pandemiei COVID-19, spre exemplu: (1) anularea medicamentelor antiepileptice (MAE); (2) stresul; (3) febra; (4) tulburările metabolice (deshidratare, hiperglicemie, hiper- sau hiponatriemie); (5) leziunile neuronale directe ale SARS-CoV-2 (encefalita, encefalopatia, „furtuna citokinică”); (6) leziunile indirecte ale SARS-CoV-2 (AVC-ul, sinus tromboza).

Rezumând, în SE este necesară gestionarea corectă și eficientă a resurselor STI și a aparatelor de ventilare mecanică în perioada pandemiei cu COVID-19. Tratamentul optim trebuie să urmeze directive bine stabilite pentru a evita sedarea profundă, dacă este posibil, și luarea în considerare a interacțiunilor medicamentoase dintre MAE și medicamentele anti-COVID-19, propuse până la moment, în special cele antivirale și, de asemenea, calcularea raportului risc-beneficiu în acest timp cu resurse limitate.

2.3. Particularități la gravidele cu epilepsie în timpul pandemiei COVID-19. Epilepsia este o afecțiune neurologică prezentă la femei cu o prevalență estimată de 6-85 de cazuri la 1000 de femei [54, 55], iar ratele de morbiditate și mortalitate sunt mai mari comparativ cu cele ale femeilor fără epilepsie, în SUA fiind de 80 de decese la 100.000 de sarcini, iar în Marea Britanie epilepsia rămâne una dintre cele mai importante cauze indirecte ale morții materne [55, 56].

Femeile însărcinate sunt sensibile la boli respiratorii și pneumonie severă, ceea ce le poate face mai susceptibile decât populația generală la infecția cu COVID-19, mai ales dacă au o boală cronică sau complicații materne [57]. Caracteristicile clinice raportate ale femeilor însărcinate cu infecția cu COVID-19 confirmată sunt similare cu cele ale adulților neînsărcinate cu același statut [58], cele mai frecvente simptome fiind febra, tusea, dispneea, mialgia, durerile de gât și limfopenia [58-61]. Sarcina este o stare imunologică unică [62]. Cunosând că gravidele aflate în primul și al treilea trimestru sunt în stare pro-inflamatorie [62, 63], avalanșa de citokine indusă de SARS-CoV-2 ar putea induce o stare mai severă la aceste femei. Mai mult, apariția inflamației materne ca urmare a infecției virale în timpul sarcinii poate afecta mai multe aspecte ale dezvoltării creierului fetal și poate duce la o gamă largă de

aphasia, lasting more than 6 hours and associated with left temporal subcontinuous epileptiform discharges on electroencefalogram (EEG), without respiratory symptoms (such as cough or dyspnea), but positive for SARS-CoV-2 [53]. This case report suggests that SARS-CoV-2 may trigger epileptic seizures through a neurotropic pathogenic mechanism, stressing the importance of possible neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection, even as an initial presentation [53].

In addition to the possibility of SARS-CoV-2 infection to manifest as SE, there are other potential causes of SE during the COVID-19 pandemic, e.g. (1) withdrawal of antiepileptic drugs (AEDs); (2) stress; (3) fever; (4) metabolic disorders (dehydration, hyperglycemia, hyper- or hyponatremia); (5) direct neuronal lesions (encephalitis, encephalopathy, „cytokine storm”) or (6) indirect lesions (stroke, cerebral venous sinus thrombosis) of SARS-CoV-2.

In summary, SE requires an appropriate and efficient management of ICU resources and mechanical ventilation during the COVID-19 pandemic. Optimal treatment should follow well-established instructions to avoid deep sedation, where possible, consideration of the drug interactions between the AEDs and anti-COVID-19 drugs, in particular antivirals, but also calculation of the risk-benefit ratio during this time of limited resources.

2.3. Peculiarities in pregnant women with epilepsy during COVID-19 pandemic. Epilepsy is a neurological condition occurring in women with an estimated prevalence of 6-85 cases per 1000 women [54, 55], and morbidity and mortality rates are higher than in women without epilepsy, with 80 deaths per 100,000 pregnancies in the US, epilepsy being still one of the leading causes of maternal death in the UK [55, 56].

Pregnant women are prone to respiratory diseases and severe pneumonia that makes them more susceptible to COVID-19 infection compared to general population, especially if they have a chronic illness or maternal complications [57]. The reported clinical features of pregnant women with confirmed COVID-19 infection are similar to those of non-pregnant women [58], with the most common symptoms being fever, cough, dyspnea, myalgia, sore throat and lymphopenia [58-61]. Pregnancy is a unique immune condition [62]. Keeping in mind that pregnant women in the first and third trimesters are in a pro-inflammatory state [62, 63], the SARS-CoV-2-induced cytokine storm could induce a more severe condition in these women. Moreover, maternal inflammation following the viral infection during the pregnancy can affect many aspects of the fetal brain development, and cause a wide range of neuronal dysfunctions and behavioral phenotypes that are later recognized in postnatal life [63].

Currently, there are studies on the impact of COVID-19 infection on pregnant women with pneumonia only in the third trimester of pregnancy [58-60, 64, 65], suggesting a possibly increased risk of premature birth in these patient group (up to 42% among women hospitalized with COVID-19 [64]), although these women had also other obstetric complications such as intrauterine growth restriction, miscarriage and small for gestational age.

Regarding the potential of SARS-CoV-2 for vertical trans-

disfuncții neuronale și fenotipuri comportamentale care sunt recunoscute ulterior în viața postnatală [63].

La moment există studii despre impactul infecției cu COVID-19 asupra femeilor însărcinate cu pneumonie doar în al treilea trimestru de sarcină [58-60, 64, 65], care sugerează un risc posibil crescut de naștere prematură la aceste gravide (până la 42% dintre femeile spitalizate cu COVID-19 [64]), cu toate că ele prezentau și alte complicații obstetricale, precum și restricție în creștere intrauterină, avort spontan, greutate mică a nou-născutului pentru vârsta gestațională.

În ceea ce privește potențialul de transmitere verticală a particulelor virale SARS-CoV-2 de la mamă la făt, datele găsite în literatură [59, 60, 66, 67] nu oferă dovezi fiabile ale acestui risc, cu toate că există un risc teoretic de transmitere verticală (receptorul ECA2 este exprimat pe scară largă în placentă) [68]. La sugari au fost confirmate două cazuri de infecție cu COVID-19: primul la 17 zile de la naștere, celălalt caz a fost confirmat la 36 de ore post-partum, ambele cazuri cu istoric de contact după naștere [59, 60].

Principii generale pentru gestionarea COVID-19 în timpul sarcinii includ: (1) separarea precoce; (2) testare pentru SARS-CoV-2 și infecții frecvente [69]; (3) oxigenoterapie; (4) prevenirea supraîncărcării cu lichide; (5) începerea antibioticelor empirice (datorită riscului de infecție bacteriană secundară); (6) monitorizare fetală și a contracțiilor uterine; (7) ventilație mecanică prematură pentru insuficiență respiratorie progresivă; (8) planificare pentru naștere de sine stătătoare și abordare bazată pe o echipă multidisciplinară [70]. Femeile gravide asimptomatice cu rezultate de laborator pozitiv pentru SARS-CoV-2, trebuie să fie în carantină timp de cel puțin 14 zile [71]. Tratatamentul simptomatic și gestionarea specifică a complicațiilor sarcinii includ standardele actuale de îngrijire [61]. Alegerea termenului de naștere pentru femeile însărcinate cu infecție confirmată ar trebui să varieze în funcție de vârsta gestațională, condițiile materne, fetale și de naștere [71]. Rezolvarea sarcinii după 37 de săptămâni este rezonabilă, după ce semnele vitale ale mamei s-au stabilizat. În caz de complicații, se recurge la naștere prin cezariană [71].

Analizând datele din literatură privind sarcina și COVID-19, epilepsia și COVID-19, se poate concluziona că femeile însărcinate sunt în general mai susceptibile la infecții, ceea ce le face mai vulnerabile față de COVID-19, dar totodată în sarcină sunt și mecanisme de protecție posibile față de COVID-19. Datorită unui dimorfism sexual posibil, frecvența infecției este mai rară la femei. Epilepsia în sine nu este un factor de risc pentru o formă mai severă a infecției cu COVID-19, doar la asociere cu alte comorbidități care se cunosc a fi cu risc sporit, și infecția cu COVID-19 nu pare să crească riscul de crize epileptice la femeia însărcinată. Totuși există un risc crescut de naștere prematură, naștere de făt mort și naștere a unui copil mic pentru vârsta gestațională, în caz de infectare cu SARS-CoV-2. Așadar, este necesar ca gravidele cu epilepsie să rămână izolate și să nu contacteze cu persoane simptomatice. Gravidele cu epilepsie și COVID-19 necesită un management atent al sarcinii și al nașterii de către o echipă multidisciplinară, luând în considerare că la moment încă nu există suficiente cercetări referitoare la acest subiect.

mission from mother to the fetus, available data from the published literature [59, 60, 66, 67] do not provide a reliable evidence of this risk, although there is a theoretical risk of vertical transmission (ECA2 receptors are widely expressed in the placenta) [68]. Two cases of COVID-19 infection were confirmed in infants: the first at 17 days after birth and the other at 36 hours postpartum, both with a history of postpartum contact [59, 60].

Main principles for the COVID-19 management during pregnancy include: (1) early isolation; (2) testing for SARS-CoV-2 and other frequent infections [69]; (3) oxygen therapy; (4) avoidance of fluid overload; (5) initiation of empirical antibiotics (due to the risk of secondary bacterial infection); (6) monitoring of fetus and uterine contractions; (7) early mechanical ventilation for progressive respiratory failure; (8) individualized delivery planning, and (9) a multidisciplinary approach [70]. Asymptomatic pregnant women with SARS-CoV-2 positivity should be quarantined for at least 14 days [71]. Symptomatic treatment and specific management of pregnancy complications are based on current standards of care [61]. The choice of delivery term for pregnant women with confirmed infection should rely on gestational age, maternal, fetal and birth conditions [71]. Delivery after 37 weeks seems reasonable if mother's vital signs are stable. In case of complications, a cesarean section is performed [71].

Analyzing the data from the literature on pregnancy and COVID-19, epilepsy and COVID-19, it can be concluded that pregnant women are more susceptible to infections that confers them a higher vulnerability to COVID-19, however, at the same time possible pregnancy-associated protective mechanisms against COVID-19 might exist. Due to sexual dimorphism, the frequency of this infection is less common in women. Epilepsy itself is not a risk factor for a more severe form of COVID-19 infection but only in combination with other comorbidities that are associated with an increased risk. The COVID-19 infection as well does not appear to increase the risk of seizures in pregnant women. However, there is an increased risk of premature birth, stillbirth and delivery of a small for gestational age, in case of SARS-CoV-2 infection. Therefore, it is necessary for pregnant women with epilepsy to remain isolated, without contacting with symptomatic people. Pregnant women with epilepsy and COVID-19 require careful management of pregnancy and delivery by a multidisciplinary team, taking into account that there is currently not enough research on this issue.

2.4. Management of patients with epilepsy during the COVID-19 pandemic. Discontinuation or irregular use of AED due to isolation or fear of contracting infections in medical institutions obviously leads to an increased risk of seizures and status epilepticus or even SUDEP (sudden death of the patient with epilepsy) [72], therefore it is important to inform patients about the continued maintenance of antiepileptic treatment and the supply of prescribed medications. Restrictions in hospital care services can lead to cancellation of non-urgent appointments. However, continuous assessment of patients with epilepsy is essential. Therefore, telephone consultations or the use of telemedicine when available [73, 74] could be an alternative for many patients during this challenging time.

2.4. Managementul pacienților cu epilepsie în timpul pandemiei COVID-19.

Întreruperea sau iregularitatea administrării MAE din cauza izolării sau de teama de a contracta infecții din instituții medicale duce în mod evident la un risc crescut pentru crize epileptice și status epileptic, până la SUDEP (moarte subită a pacientului cu epilepsie) [72], de aceea este importantă informarea pacienților ce ține de menținerea neîntreruptă a tratamentului antiepileptic și furnizarea medicamentelor prescrise. Restricțiile la serviciile de asistență medicală spitalicești pot duce la anularea programărilor non-urgente. Cu toate acestea, evaluarea continuă a pacienților care suferă de epilepsie este esențială. Prin urmare, consulturile la telefon sau unde este disponibilă utilizarea telemedicinii [73, 74] ar putea fi pentru mulți pacienți o alternativă care pare a fi adecvată în acest timp provocator. Noile opțiuni de tratament pentru COVID-19 includ medicamente antivirale, imunomodulatoare și imunosupresive, precum și medicamente de susținere. Unele dintre tratamentele potențiale pot avea interacțiuni cu MAE. Iată de ce este necesară cunoașterea interacțiunilor medicamentoase și ajustarea dozei de MAE sau anti-COVID-19 [75].

Rețeaua europeană de referință EpiCARE a elaborat o sinteză de recomandări pentru persoanele cu epilepsie în cadrul pandemiei COVID-19 [76]. Pacientul cu epilepsie nu trebuie să întrerupă niciodată medicația antiepileptică fără consultația medicului. Familiile și pacienții trebuie să evite prezentarea la serviciile de urgență și să înțeleagă că este recomandabil să amâne toate vizitele la spital, cu excepția cazului în care este absolut necesar, pentru a evita riscul infectării. În cazul modificării prezentării crizei epileptice, să facă o înregistrare video acasă și să solicite un consult cu ajutorul telemedicinii [74]. EEG trebuie efectuată numai dacă este considerată indispensabilă de către un specialist în epilepsie.

La momentul actual nu sunt informații precum că persoanele cu epilepsie sunt afectate mai mult de COVID-19 decât persoanele sănătoase [46, 77, 78]. Doar că în unele sindroame epileptice rare, cum este epilepsia Rasmussen, sunt utilizate medicamente care afectează și sistemul imunitar (corticosteroizii, imunosupresoarele), ceea ce crește riscul severității bolilor virale. Cu toate acestea, aceste medicamente nu se recomandă de a fi întrerupte. Este necesar de a păstra o listă a medicamentelor antiepileptice pe care le administrează pacientul (inclusiv detalii despre doză, numărul de administrări zilnice și modalitatea de administrare). Chiar dacă la momentul actual nu este prezent pericolul privind deficitul de aprovizionare cu MAE, este recomandabilă furnizarea regulată de medicamente și păstrarea unei rezerve pe o perioadă scurtă de timp, dar stocarea medicamentelor trebuie descurajată. Mult mai important este administrarea MAE regulat și conform prescripției medicului specialist. Este inadmisibilă înlocuirea unei denumiri comerciale cu alta, chiar dacă substanța activă este aceeași. O atenție deosebită necesită pacienții care inițiază un proces de descreștere a dozei în cazul epilepsiilor rezolvate. Aceasta ar fi bine de amânat pe o perioadă de timp. La fel este necesară consultația specialistului în cazul oricărei alte modificări în administrarea MAE. De asemenea, este salutară menținerea unui stil de viață sănătos și evitarea fac-

New treatment options for COVID-19 include antiviral, immunomodulatory and immunosuppressive drugs, as well as supportive drugs. Some of the potential treatments may have interactions with AED. This is why it is necessary to know the drug interactions and adjust the dose of AED or anti-COVID-19 medication [75].

The European reference network EpiCARE has developed a summary of recommendations for people with epilepsy in the COVID-19 pandemic [76]. The patient with epilepsy should never stop taking antiepileptic medication without consulting a doctor. Families and patients should avoid presenting to the emergency department and understand that it is advisable to postpone all visits to the hospital, unless absolutely necessary, to avoid the risk of infection. If the presentation of the epileptic seizure changes, make a video recording at home and request a consultation using telemedicine [74]. The EEG should only be performed if it is considered essential by a specialist in epilepsy.

At present, there is no information that people with epilepsy are more affected by COVID-19 than healthy people [46, 77, 78]. However, in some rare epileptic syndromes, such as Rasmussen's epilepsy, drugs that also affect the immune system (corticosteroids, immunosuppressant) are used, which increases the severity risk of viral diseases. However, these drugs are not recommended to be discontinued. It is necessary to keep a list of the antiepileptic medication that the patient is taking (including details about the dose, the number of daily administrations and the method of administration). Even if there is currently no danger of a shortage of supply of AED, it is advisable to supply medicines regularly and keep a supply for a short period of time, but the storage of medicines must be discouraged. Much more important is the regularly administration of AED and according to the prescription of the healthcare specialist. It is inadmissible to replace one trade mark name with another, even if the active substance is the same. Particular attention should be paid to patients initiating a dose reduction process for resolved epilepsy. This would be good to postpone for a while. It is also necessary to consult a specialist in case of any other changes in the administration of the AED. It is also recommended to maintain a healthy lifestyle and avoid harmful factors that facilitate the onset or recurrence of epileptic seizures.

In conclusion, people with epilepsy face the same health challenges during the COVID-19 pandemic as people without this condition, which is why they should follow the same preventive measures as the general population, such as: (1) social distancing; (2) avoiding contact with ill people; (3) washing hands regularly; (4) regular disinfection of surfaces; and (5) avoid touching hands, eyes, nose and mouth. However, patients with epilepsy and comorbidities should take a more cautious approach to COVID-19. At the same time, during the pandemic, health professionals, especially epileptologists, need to focus not only on seizure control, continuity of supply of anti-epileptic drugs and management of drug interactions, but also on the mental health of patients with epilepsy, especially in those with drug-resistant forms.

torilor nocivi, care facilitează apariția sau reapariția crizelor epileptice.

În concluzie, persoanele cu epilepsie se confruntă în timpul pandemiei cu COVID-19 cu aceleași provocări de sănătate ca și persoanele care nu au această afecțiune, din care motiv, ar trebui să urmeze aceleași măsuri preventive ca în populației generale, cum ar fi: (1) distanțarea socială; (2) evitarea contactului cu persoanele bolnave; (3) spălarea mâinilor în mod regulat; (4) dezinfectarea suprafețelor în mod regulat; și (5) evitarea atingerii mâinilor, ochilor, nasului și gurii. Cu toate acestea, pacienții cu epilepsie și comorbidități ar trebui să adopte o abordare mai prudentă cu privire la COVID-19. În același timp, în timpul pandemiei, specialiștii din domeniul sănătății, în special medicii epileptologi trebuie să se concentreze nu numai pe controlul crizelor, continuitatea aprovizionării cu medicamente anti-epileptice și gestionarea interacțiunilor medicamentoase, dar și pe sănătatea mintală a pacienților cu epilepsie, în special a celor cu epilepsie farmacorezistentă.

3. Maladii demielinizante în contextul pandemiei COVID-19

Una din patologiile neurologice ale sistemului nervos periferic cu impact major, implicat în patogenia COVID-19 este sindromul Guillain-Barre (SGB). Până în prezent (mai, 2020), în literatura de specialitate au fost înregistrate opt cazuri de SGB asociate COVID-19 raportate din China, Iran și Italia. Zhao și colab. au raportat primul caz de SGB la o femeie de 61 de ani care a călătorit în Wuhan, China [79]. S-a prezentat cu o slăbiciune acută în ambele picioare și oboseală musculară severă, progresând în decurs de 1 zi. Studiul conducerii nervoase (SCN) și electromiografia (EMG) au fost sugestive pentru polineuropatie demielinizantă. A fost testată pozitiv pentru COVID-19. Autorul a concluzionat că pe baza anamnezei epidemiologice, a limfopeniei și a trombocitopeniei la momentul internării au fost în concordanță cu un patern parainfectios al SGB din cauza COVID-19. Sedaghat și colab. au raportat un bărbat în vârstă de 61 de ani cu diabet din Iran [80]. El a prezentat paralizie ascendentă, care a dus la tetraplegie și paralizie facială bilaterală, iar două săptămâni până la prezentare a avut tuse, febră și uneori dispnee. SCN / EMG a fost sugestive pentru neuropatie motorie acută senzorial-axonală. Pacientului i s-a administrat imunoglobuline intravenos (IG IV). Autorii au sugerat că SGB ar trebui considerată o complicație neurologică a COVID-19, deoarece implicarea respiratorie este frecventă în COVID-19 și poate fi un factor de risc pentru dezvoltarea SGB. Virani și colegii săi au raportat SGB la un bărbat de 54 de ani din SUA [81]. El s-a prezentat cu o paralizie ascendentă rapidă care a dus la dificultăți respiratorii, absența reflexelor osteo-tendinoase profunde, iar RMN-ul coloanei vertebrale a fost normal. El a avut antecedente de diaree, anterioară atacului acut de slăbiciune. A fost testat pozitiv COVID-19. A fost tratat cu IG IV și antimalarice, cu răspuns pozitiv și a fost îndepărtat de la ventilator. Toscano și colab. au raportat cinci pacienți cu SGB din nordul Italiei [82]. Slăbiciunea membrelor inferioare și parestezia au fost principalele acuze la prezentarea a patru pacienți, urmată de slăbiciune facială, ataxie și parestezie la un pacient. Patru au avut reacția de polimerizare

3. Demyelinating diseases in the context of the COVID-19 pandemic

One of the neurological pathologies of the peripheral nervous system involved in the pathogenesis of COVID-19 is Guillain-Barre syndrome (GBS). To date (May, 2020), eight cases of COVID-19 associated GBS were reported from China, Iran and Italy. Zhao *et al.* reported the first case of GBS in a 61-year-old woman who traveled to Wuhan, China [79]. She presented with acute weakness in both legs and severe muscle fatigue, progressing within 1 day. The nerve conduction study (NCS) and electromyography (EMG) were suggestive of demyelinating polyneuropathy. She had also tested positive for COVID-19. The author concluded that epidemiological history, lymphopenia and thrombocytopenia at the time of hospitalization were consistent with a parainfectious pattern of GBS due to COVID-19. Sedaghat *et al.* reported a 61-year-old man with diabetes in Iran [80]. He presented with ascending paralysis that led to tetraplegia and bilateral facial palsy, and two weeks before the presentation he had cough, fever, and sometimes dyspnea. NCS / EMG was suggestive of acute sensory-axonal motor neuropathy. The patient was given intravenous immunoglobulins (IV IG). The authors suggested that GBS should be considered a neurological complication of COVID-19, as respiratory involvement is common in COVID-19 and may be a risk factor for the development of GBS. Virani and colleagues reported GBS in a 54-year-old man in the United States [81]. He presented with a rapid ascending paralysis that led to breathing difficulties, absence of deep tendon reflexes, and normal spine MRI. He had a history of diarrhea, prior to the acute attack of weakness. COVID-19 tested positive. He was treated with IV IG and antimalarials with a positive response and later was removed from the mechanical ventilation. Toscano *et al.* reported five patients with GBS in northern Italy [82]. Lower limb weakness and paresthesia were the main culprits in presenting four patients, followed by facial weakness, ataxia and paresthesia in one patient. Four had a positive COVID-19 chain polymerization reaction (PCR) test from the nasopharyngeal swab at the first visit, and the fifth was initially negative, but later became positive. At NCS / EMG – two patients had features of demyelinating polyneuropathy, while three had axonal polyneuropathy. All patients were treated with IV IG. The treatment was repeated in 2 patients and one patient underwent plasmapheresis. Additional large-scale studies are needed to show this causal relationship between COVID-19 and GBS. Given that the most common symptoms of COVID-19 infection are reported respiratory infections and two-thirds of patients with GBS usually report respiratory infections before the onset of symptoms, therefore GBS should be considered as a neurological complications of the COVID-19 infection. IV IG therapy or plasmapheresis should be initiated in combination with antiviral therapy [83].

Patients with multiple sclerosis (MS) are a vulnerable group in the context of COVID-19, the mutual influence of these two serious disorders remains unknown and needs to be elucidated. According to reports from three specialized MS centers in Italy, to date, there have been reported 150 patients

în lanț (PCR) pozitivă din tamponul nazofaringian la prima vizită, iar al cincilea a fost inițial negativ, dar ulterior a devenit pozitiv. La SCN / EMG 2 pacienți au avut trăsături de polineuropatie demielinizantă, în timp ce trei aveau polineuropatie axonală. Toți pacienții au fost tratați cu IG IV. Tratamentul a fost repetat la 2 pacienți și un pacient a făcut plasmafereză. Sunt studii suplimentare la scară largă necesare pentru a demonstra această relație de cauzalitate între COVID-19 și SGB. Având în vedere că cele mai frecvente simptome ale infecției cu COVID-19 sunt infecțiile respiratorii raportate și două treimi dintre pacienții cu SGB menționează de obicei infecții respiratorii înainte de debutul simptomelor, prin urmare, SGB ar trebui să fie considerate ca fiind complicații neurologice ale infecției cu COVID-19. Terapia cu IG IV sau plasmafereză trebuie inițiată împreună cu un tratament antiviral [83].

Pacienții cu scleroză multiplă (SM) reprezintă un grup vulnerabil în lupta împotriva COVID-19, influența reciprocă a acestor două grave patologii rămâne încă o necunoscută în ecuația medicinei mondiale și problema respectivă necesită a fi profund elucidată. Conform rapoartelor a trei centre SM specializate din Italia până la etapa actuală cu infecția COVID-19, au fost diagnosticați 150 pacienți cu SM, 90% din care se află la tratament la domiciliu [84]. Pacienții aflați la tratament imunosupresant sunt mult mai sensibili la complicațiile COVID-19 din cauza absenței unui răspuns imunologic prompt. În pofida acestui fapt, este sugerată ipoteza că imunosupresia poate, de asemenea, avea un rol protector în timpul infecției cu COVID-19, prin amortizarea unei reacții imune excesive, care în unele cazuri poate provoca o deteriorare clinică considerabilă [85]. Totodată este necesar de menționat că pacienții cu o formă primar progresivă a bolii tratați cu ocrelizumab sunt mai vulnerabili din simplu motiv că au o vârstă mai înaintată și eventual cu alte comorbidități. Tratamentul imunomodulator poate reprezenta un factor predispozant la infecții sau unul care exacerbează patologia de bază sau complicațiile postinfecțioase. Dar până la momentul actual nu este recomandată întreruperea tratamentului de bază, deoarece riscul unui posibil efect rebound în urma sistării acestuia ar putea fi mai mare decât posibilitatea infectării cu noul coronavirus. Pacienții tratați cu preparatele din grupa interferonilor: IFN beta-1a sau IFN alfa; pot prezenta reacții adverse pseudogripale cum sunt: febră, frison, rinoree, tuse, ceea ce necesită diagnostic diferențial cu infecția cu COVID-19, dar totodată nu exclude o suprapunere a acestor două condiții, în acest caz e necesară o posibilă sistare temporară a tratamentului imunomodulator pentru a ameliora simptomatologia pacienților [86]. Fingolimodul este un imunomodulator care administrat la pacienții cu SM diagnosticați cu COVID-19 ar putea preveni o invazie limfocitară pulmonară masivă, astfel prevenind sindromul de detresă respiratorie acută. Cel mai mare risc îl prezintă pacienții aflați la tratament imunosupresant cu alemtuzumab sau cladribine în ultimele 12 săptămâni [87, 88]. O claritate incontestabilă prezintă faptul că acești pacienți au nevoie de o permanentă monitorizare din partea sistemului medical, însă fără o expunere la risc prin prezentarea la centrele specializate și spitalele de profil. Alternativa ar fi telemedicina [89]. Sistemele online în această perioadă sunt imperative în menținerea

with MS and COVID-19 infection, 90% of whom are undergoing treatment at home [84]. Patients on immunosuppressive therapy are much more sensitive to COVID-19 complications due to the absence of a prompt immune response. Despite this, it is suggested that immunosuppression may also play a protective role during COVID-19 infection, by cushioning an excessive immune response, which in some cases can cause considerable clinical damage [85]. It should also be noted that patients with a progressive primary form of the disease treated with ocrelizumab are more vulnerable just because they are usually older and possibly with other comorbidities. Immunomodulatory treatment may be a predisposing factor for infections or one that exacerbates the underlying pathology or post-infectious complications. But to date, discontinuation of basic treatment is not recommended, as the risk of a possible rebound effect following its discontinuation may be greater than the possibility of infection with the new coronavirus. Patients treated with interferon group drugs: IFN beta-1a or IFN alpha; may have flu-like side effects such as fever, chills, rhinorrhea, cough, which requires a differential diagnosis of COVID-19 infection, but also does not rule out an overlap of these two conditions, in which case a possible temporary cessation of treatment is required in order to improve patients' symptoms [86]. Fingolimod is an immunomodulatory drug that administered to MS patients infected with COVID-19 could prevent massive pulmonary lymphocyte invasion, thus preventing acute respiratory distress syndrome. The highest risk of infection is considered to be in patients on immunosuppressive therapy with alemtuzumab or cladribine for the last 12 weeks [87, 88]. It is clear that these patients need permanent monitoring by the medical system without exposure to risk while presenting to specialized centers and hospitals. The alternative would be the use of telemedicine [89]. Online systems during this period are imperative in maintaining doctor-patient contact and ensuring optimal medical care.

4. Headache disorders during COVID-19 pandemic

4.1. Overview. Having analyzed the epidemiological data from the last 20 years, one can see that viral infections have sporadically caused several epidemics, such as severe acute respiratory syndrome due to coronavirus (SARS-CoV) between 2002 and 2003, H1N1 flu in 2009, Middle East respiratory syndrome due to coronavirus (MERS-CoV) which appeared in Saudi Arabia in 2012, and most recently, in 2019-2020 – severe acute respiratory syndrome due to coronavirus type 2 (SARS-CoV2) which has evolved rapidly towards a global pandemic COVID-19 affecting more than 4.2 million people and causing more than 290 thousand deaths [90].

Headache as a symptom is very common in systemic viral infections, and COVID-19 is no exception to that. Recent studies have shown that 8 – 15% of patients with COVID-19 infection reported headache [20, 91, 92], the presence of headache in COVID-19 infection probably coexists with and is dependent on fever.

Another totally opposite situation is the incidence of headache in medical staff providing specialized care to patients

contactului medic-pacient și asigurarea unei asistențe medicale optime.

4. Tulburările cefalalgice în timpul pandemiei COVID-19

4.1. Generalități. Analizând datele epidemiologice din ultimii 20 ani, constatăm că infecțiile virale au provocat sporadic mai multe epidemii, cum ar fi sindromul respirator acut sever datorat coronavirusului (SARS-CoV) între 2002 și 2003, gripa H1N1 în 2009, sindromul respirator din Orientul Mijlociu datorat coronavirusului (MERS-CoV) apărut în Arabia Saudită în 2012, iar cel mai recent, în 2019-2020 – sindromul respirator acut sever datorat coronavirusului de tip 2 (SARS-CoV2) care a evoluat fulminant spre o pandemie globală COVID-19 [93] afectând peste 4,2 mln de persoane și cauzând peste 290 mii decese [90].

Cefaleea ca simptom, se întâlnește foarte des în cadrul infecțiilor virale sistemice, iar COVID-19 nu este o excepție. Studiile recente au arătat că 8-15% dintre pacienții cu infecție COVID-19 au raportat dureri de cap [20, 91, 92], prezența durerii de cap în infecția COVID-19 probabil fiind coexistentă cu febra și dependentă de aceasta.

O altă situație diametral opusă este incidența cefaleei în cadrul personalului medical antrenat în acordarea asistenței medicale specializate pacienților ce suferă de COVID-19, unde, datorită specificul utilizării echipamentului de protecție personală, aproximativ 93% din personalul ce suferau de o tulburare cefalalgică anterioară au prezentat înrăutățirea durerilor de cap, iar 80% din personal fără cefalee au dezvoltat accese cefalalgice „*de novo*” [93].

În același timp persoanele ce suferă de migrenă sau alte tulburări cefalalgice fie episodice sau cronice vor continua să necesite asistență medicală, ceea ce face ca atât instituțiile medicale cât și personalul medical să ia măsuri pentru a oferi asistență medicală specializată, protejând în același timp pacienții și lucrătorii de sănătate, minimizând răspândirea virusului și folosind cu atenție resursele disponibile. Pentru acești pacienți, acum ca niciodată, este argumentată folosirea (în situații acceptabile) a elementelor de telemedicină utilizând aplicații / platforme sociale cu care un cetățean obișnuit este sau poate fi ușor familiarizat. Contactul vizual jucând un element important în discuțiile cu aceste persoane din motiv că în condițiile de izolare socială, tulburarea de anxietate și depresia se poate agrava și afecta negativ durerile de cap cronice și pot duce la consum excesiv de medicamente.

4.2. Utilizarea medicamentelor antiinflamatoare, altor analgetice și triptane. La momentul de față nu există dovezi științifice concludente conform cărora utilizarea medicamentelor antiinflamatorii nesteroidiene (AINS) agravează infecția COVID-19, fiind doar informații speculative ce leagă anumite AINS, în special ibuprofenul, cu agravarea simptomelor la pacienții COVID-19. Mecanismul patofiziologic constă în faptul că ibuprofenul poate modifica funcția enzimei ECA2, care teoretic ar putea agrava simptomele infecției cu COVID-19 [20], însă nu a existat nicio confirmare clinică sau experimentală. Potrivit Agenției Europene pentru Medicamente [93] și a Administrației Medicamentelor și Alimentației din Statele Unite [94], în prezent nu există dovezi științifice care să stabilească o

suffering from COVID-19, where, due to the usage specifics of personal protective equipment, approximately 93% of staff suffering from a previous headache disorder presented worsening of headaches, and 80% of staff without headaches developed “*de novo*” headache attacks [93].

At the same time, people suffering from migraines or other headaches, whether episodic or chronic, will continue to need medical care, which implies that both medical institutions and medical staff take steps to provide specialized medical care, while protecting patients and health workers, minimizing the spread of the virus and carefully using available resources. For these patients, as never before, it is recommended the use (in acceptable situations) of elements of telemedicine such as applications / social platforms with which an ordinary citizen is, or can be easily acquainted. Eye contact plays an important part in discussions with these patients because in conditions of social isolation, anxiety disorders and depression can worsen and negatively affect chronic headaches and lead to excessive use of medication.

4.2. Use of anti-inflammatory drugs, of other analgesics and triptans. There is currently no conclusive scientific evidence that the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) aggravates COVID-19 infection, with only speculative information linking certain NSAIDs, especially ibuprofen, with worsening symptoms in COVID-19 patients. The suggested pathophysiological mechanism is that ibuprofen may alter the function of the enzyme ECA2, which could theoretically worsen the symptoms of COVID-19 infection [20], but there was no clinical or experimental confirmation. According to the European Medicines Agency (EMA) [93] and the U.S. Food and Drug Administration (FDA) [94], there is currently no scientific evidence linking ibuprofen or other NSAIDs to worsening COVID-19. In medical practice, treatment guidelines are based on clinical trials. NSAIDs, in particular, ibuprofen, naproxen, diclofenac and tolfenamic acid have been shown to be effective and safe in clinical trials related to the symptomatic treatment of migraine and other types of headache and are therefore recommended for the acute treatment. Moreover, indomethacin is the only treatment available for some autonomic trigeminal headaches [95].

The use of paracetamol and triptans for the treatment of migraine attacks is safe.

4.3. Use of corticosteroids. Prolonged use of corticosteroids can cause immunosuppression and predispose people to infections, including COVID-19 infection. In certain clinical situations such as a cluster-type headache or migraine status, it may be necessary to use corticosteroids in the acute phase in order to stop the headache attack prolongation. The indication for the use of steroid drugs should be carefully considered by the specialist doctor, who will decide, in each individual case, the dose and method of administration, according to the treatment guidelines. It is currently recommended that the maximum number of days of corticosteroid treatment should be reduced in order to decrease the potential risk of infection in these patients [96].

legătură între ibuprofen sau alte AINS și agravarea COVID-19. În practica medicală, ghidurile de tratament se bazează pe studii clinice. AINS, în special ibuprofenul, naproxenul, diclofenacul și acidul tolfenamic, au dovedit eficacitatea și siguranța în studiile clinice ale tratamentului simptomatic al migrenei și altor tipuri de cefalei și, prin urmare, sunt recomandate pentru tratamentul acut. Mai mult decât atât, indometacina este singurul tratament disponibil pentru unele cefalalgii autonome trigeminale [95].

Utilizarea paracetamolului și a triptanelor pentru tratamentul atacurilor de migrenă sunt sigure.

4.3. Utilizarea corticosteroizilor. Utilizarea de durată a corticosteroizilor poate provoca imunosupresie și predispune persoanele către infecții, inclusiv infecția cu COVID-19. În anumite situații clinice cum ar fi accesul de cefalee de tip cluster sau status migrenos, poate fi necesară utilizarea acută a corticosteroizilor cu scopul cupării atacului de cefalee. Indicația utilizării preparatelor steroide trebuie considerată cu atenție de către medicul specialist, care va decide, în fiecare caz individual, doza și modul de administrare, conform ghidurilor de tratament. În prezent, se recomandă reducerea maximală a numărului de zile de tratament cu corticosteroizi pentru a micșora riscul potențial de infecție la pacienții în cauză [96].

5. Particularități psihoneurologice ale pandemiei COVID-19

În cadrul pandemiei COVID-19, un număr estimat de 2,6 miliarde de oameni (aproximativ o treime din populația planetei) trăiește sub o formă de stare de urgență sau carantină. Focarele răspândite de COVID-19 sunt asociate cu stres psihologic și simptome de boli mintale [97]. Teama de a pierde controlul asupra situației și de a nu face față acesteia este motivul principal pentru o serie de tulburări mintale. Psihiatrții din întreaga lume ar trebui să fie conștienți de aceste manifestări, de corelațiile lor și de strategiile de gestionare ale acestora [98]. Impactul pe termen lung al COVID-19 asupra sănătății mintale poate dura săptămâni sau luni pentru a deveni pe deplin evident, iar gestionarea acestui impact necesită eforturi evidente [99]. La nivel individual, aceasta se poate manifesta ca comportament dezadaptat, iar la un nivel social mai larg, poate duce la neîncrederea față de autoritățile publice și la anxietate socială. Grupurile cele mai expuse la tulburări mentale pe termen lung sunt angajații din sănătate care se află în prima linie, tinerii sub 30 de ani, persoanele în etate și copiii. De fapt, frica de necunoscut duce la un nivel mai mare de anxietate atât la persoanele sănătoase, cât și la cele cu probleme de sănătate mintală preexistente, iar teama publică nejustificată poate duce la discriminare și stigmatizare [100].

Situația actuală provoacă probleme de sănătate mintală, cum ar fi stresul, anxietatea, simptomele depresive, insomnia, negarea, furia și frica. Aceste probleme de sănătate mintală afectează atenția și capacitatea de luare a deciziilor [101]. Prevalența în populația generală a stresului posttraumatic a fost cuprinsă între 4% și 41%, iar prevalența depresiei majore a crescut cu 7% după izbucnirea focarului de COVID-19. Există factori care pot crește riscul de a dezvolta astfel de condiții descrise: sexul feminin, statutul socioeconomic mai scăzut,

5. Psychoneurological features of the COVID-19 pandemic

Currently, an estimated 2.6 billion people – one-third of the world's population – is living under some kind of lockdown or quarantine. Widespread outbreaks of infectious disease, such as COVID-19, are associated with psychological distress and symptoms of mental illness [97]. The fear of losing control of the situation and not coping with it is the main reason for a number of mental disorders. Psychiatrists across the world should be aware of these manifestations, their correlates, and strategies to manage them that encompass both the needs of specific populations [98]. The long-term mental health impact of COVID-19 may take weeks or months to become fully apparent, and managing this impact requires concerted effort [99]. At an individual level, this can manifest as maladaptive behaviours (repeated medical consultations, avoiding health care even if genuinely ill, hoarding particular items); at a broader societal level, it can lead to mistrust of public authorities and social anxiety. The groups most exposed to long-term mental disorders are front-line health workers, young people under 30, the elderly and children. In fact, the fear of the unknown leads to a higher level of anxiety in both healthy people and those with pre-existing mental health problems, and unjustified public fear can lead to discrimination and stigmatization [100].

The current situation causes mental health problems such as stress, anxiety, depressive symptoms, insomnia, denial, anger and fear. These mental health problems affect the patients and the general population and also have impact on the attention, understanding and decision-making capacity of medical staff, which could hinder the fight against COVID-19, but they could also have a lasting effect on their overall well-being [101]. The prevalence in the general population of PTSD ranged from 4% to 41%, the prevalence of major depression increased by 7% after these situations. There are some factors that increase the risk of developing these conditions in the occurrence of these situations that are: female sex, lower socioeconomic status, interpersonal conflicts, frequent social media use and lower resilience and social support [100]. Other mental disorders that can be adversely affected are somatoform and behavioral disorders, obsessive-compulsive disorders, alcoholism and narcotic use, eating disorders and other lifestyle disorders.

Isolation during a pandemic is an unpleasant experience. Separation from loved ones, the loss of freedom, uncertainty over disease status, and boredom can, on occasion, create dramatic effects. Studies on the mental state of quarantined people suggest that the quarantine situation can be considered a mental trauma. Among the dramatic effects of isolation are suicide, episodes of intense anger. Some develop insomnia caused by anxiety. This adds, among other things, to the fear of losing loved ones and the prospect of financial difficulties [102].

Community psychological interventions could have some effects in reducing the symptoms of post-traumatic stress, depressive symptoms and anxiety during these stressful events. Special efforts should be direct to vulnerable populations [97],

conflictele interpersonale, utilizarea frecventă a rețelelor sociale și scăderea suportului social [100]. Alte tulburări psihice care pot fi afectate în mod negativ sunt tulburările somatoforme și comportamentale, tulburările obsesiv-compulsive, alcoolismul și consum de substanțe narcotice, tulburări de alimentație și alte tulburări legate de stilul de viață.

Izolarea în vremea pandemiei este o experiență neplăcută. Separarea de cei apropiați, pierderea libertății, nesiguranța privind stadiul bolii, uneori, creează efecte dramatice. Studiile privind starea mentală a persoanelor aflate în carantină, sugerează că situația de carantină poate fi considerată ca o traumă psihică. Printre efectele dramatice ale izolării se numără suicidul, episoadele de furie intensă. Unii dezvoltă insomnie cauzată de anxietate. Acest lucru se adaugă, printre altele, la teama de a-i pierde pe cei apropiați și la perspectiva greutăților financiare [102].

Intervențiile psihologice comunitare ar putea avea unele efecte în reducerea simptomelor stresului posttraumatic, a simptomelor depresive și a anxietății în timpul acestor evenimente stresante. Eforturile speciale ar trebui să fie îndreptate către populația vulnerabilă [97], inclusiv pacienți infectați, familiile lor, persoanele cu afecțiuni medicale preexistente (atât fizice și / sau psihice) [102], furnizorii de servicii de sănătate, în special asistente medicale și medici care lucrează direct cu persoanele infectate de COVID-19 [101].

Concluzii

Deși manifestările neurologice ale COVID-19 nu au fost încă pe deplin înțelese, cert este faptul că o mare parte dintre acești pacienți, în special cei care suferă de o boală severă, prezintă simptome de implicare a SNC, cu manifestări neurologice. Studiile epidemiologice viitoare și înregistrările de cazuri clinice ar trebui să elucideze incidența reală a complicațiilor neurologice în cadrul COVID-19, mecanismele lor patogene și opțiunile lor terapeutice. Ceea ce rămâne o prioritate este, de fapt ceea ce fac mereu neurologii în primul rând, o evaluare atentă a caracteristicilor clinice. Punctul cheie este diferențierea oricăror efecte directe ale virusului de efectele bolilor sistemice asupra sistemului nervos. Alte variabile care trebuie să fie luate în considerare sunt toxicitățile și interacțiunile medicamentoase, precum și morbiditățile inerente și, ca întotdeauna, studiile postmortem vor fi cruciale pentru a clarifica rolul jucat de SARS-Cov-2 în determinarea manifestărilor neurologice.

Contribuția autorilor

Autorii au contribuit în mod egal la căutarea literaturii științifice, selectarea bibliografiei, citirea și analiza referințelor biografice, la scrierea manuscrisului și la revizuirea lui colegială. Toți autorii au citit și au aprobat versiunea finală a articolului.

Declarația conflictului de interese

Nimic de declarat.

that includes: infected and sick patients, their families and colleagues, individuals with preexisting medical conditions (both physical and / or mental) [102], healthcare providers, especially nurses and doctors who work directly with sick or quarantined people [101].

Conclusions

Although the neurological manifestations of COVID-19 have not yet been fully understood, it is certain that a large part of these patients, especially those suffering from a severe disease, show symptoms of CNS involvement, with neurological manifestations. Future epidemiological studies and clinical case records should elucidate the true incidence of neurological complications in COVID-19, their pathogenic mechanisms and their therapeutic options. What remains a priority is in fact what neurologists always do first, a careful assessment of clinical features. The key point is to differentiate any direct effects of the virus from the effects of systemic diseases on the nervous system. Other variables that need to be considered are drug toxicity and interactions, as well as inherent morbidities, and, as always, postmortem studies will be crucial to clarify the role played by SARS-Cov-2 in determining the neurological manifestations.

Authors' contributions

The authors contributed equally to the search of scientific literature, the selection of bibliography, the reading and analysis of biographical references, the writing of the manuscript and its peer review. All authors read and approved the final version of the article.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

Referințe / references

1. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q. *et al.* Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020.
2. Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, Mao L, Hong C. *et al.* Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *SSRN Electronic Journal.* 2020.
3. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C. *et al.* Neurologic features in severe SARS-CoV-2 Infection. *N. Engl. J. Med.*, 2020.
4. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X. *et al.* High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.*, 2020.
5. Klok F, Kruip M, Van der Meer N, Arbous M, Gommers D, Kant K. *et al.* Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb. Res.*, 2020.
6. Beyrouti R, Adams M, Benjamin L, Cohen H, Farmer S.F, Goh Y. *et al.* Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2020.
7. Oxley T, Mocco J, Majidi S, Kellner C, Shoirah H, Singh I. *et al.* Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the Young. *N. Engl. J. Med.*, 2020.
8. Warren-Gash C, Blackburn R, Whitaker H, McMenamin J, Hayward A. Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (3).
9. Mehta P, McAuley D, Brown M, Sanchez E, Tattersall R, Manson J. *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395 (10229): 1033-4.
10. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgoignie A, Lajoie L, Dube M. *et al.* Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses.* 2019; 12 (1).
11. Bohmwald K, Gálvez N, Ríos M, Kalergis A. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. *Front Cell Neurosci.* 2018; 12: 386.
12. Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y. *et al.* Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J. Exp. Med.*, 2005; 202 (3): 415-24.
13. Netland J, Meyerholz D.K, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J. Virol.*, 2008; 82 (15): 7264-75.
14. Nogués M, Benarroch E. Abnormalities of respiratory control and the respiratory motor unit. *Neurologist.* 2008; 14 (5): 273-88.
15. Li Y, Bai W, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J. Med. Virol.*, 2020.
16. Li S, Hafeez A, Noorulla F, Geng X, Shao G, Ren C. *et al.* Preconditioning in neuroprotection: from hypoxia to ischemia. *Prog. Neurobiol.*, 2017; 157: 79-91.
17. Klein R, Garber C., Howard N. Infectious immunity in the central nervous system and brain function. *Nat. Immunol.*, 2017; 18 (2): 132-41.
18. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C. *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.*, 2020; 8 (4): 420-2.
19. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J. *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.*, 2020; 382 (8): 727-33.
20. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 497-506.
21. Hartmann P, Schober A, Weber C. Chemokines and microRNAs in atherosclerosis. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2015; 72 (17): 3253-66.
22. Iadecola C, Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. *Nat. Med.*, 2011; 17 (7): 796-808.
23. Grimnes G, Hindberg K, Mathiesen E., Njolstad I, Wilsgaard T. *et al.* C-reactive protein, obesity, and the risk of arterial and venous thrombosis. *J. Thromb. Haemost.*, 2016; 14 (8): 1561-71.
24. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C., He J. *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.*, 2020; 382 (18): 1708-20.
25. Subramaniam S, Scharer I. Procoagulant activity during viral infections. *Front Biosci. (Landmark Ed)*, 2018; 23: 1060-81.
26. Miller A, Arnold A. The renin-angiotensin system in cardiovascular autonomic control: recent developments and clinical implications. *Clin. Auton. Res.*, 2019; 29 (2): 231-43.
27. Zhou P, Yang X, Wang X, Hu B., Zhang L., Zhang W. *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 579 (7798): 270-3.
28. Baig A, Khaleeq A, Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem. Neurosci.* 2020; 11 (7): 995-8.
29. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W. *et al.* Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.*, 2020; 382 (17): e38.
30. Deep Dutta G, Joshi A. COVID-19 and metabolic syndrome – an association too difficult to ignore. <https://www.touchendocrinology.com/insight/novel-coronavirus-disease-2019-covid-19-and-metabolic-syndrome-an-association-too-difficult-to-ignore/> [Internet]. 2020.
31. Marhl M, Grubelnik V, Magdič M, Markovič R. Diabetes and metabolic syndrome as risk factors for COVID-19. *Diabetes Metab. Syndr.* 2020.
32. Bornstein S, Dalan R, Hopkins D, Mingrone G, Boehm B. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2020.
33. Groppa S, Zota E., Crivorucica I. Accidentul Vascular Cerebral Ischemic. *Protocol clinic National. Chisinau, Moldova.* 2017.
34. Khosravani H, Rajendram P, Notario L, Chapman M., Menon B. Protected code stroke: hyperacute stroke management during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *AHA Journals Stroke.* 2020: 120029838.
35. Dafer R., Osteraas N., Biller J. Acute stroke care in the coronavirus disease 2019 pandemic. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 2020: 104881.
36. Emanuel E., Persad G., Upshur R., Thome B., Parker M., Glickman A. *et al.* Fair allocation of scarce medical resources in the time of Covid-19. *N. Engl. J. Med.*, 2020.
37. Majidi S., Leon Guerrero C., Burger K., Rothrock J. Inpatient versus outpatient management of TIA or minor stroke: clinical outcome. *J. Vasc. Interv. Neurol.*, 2017; 9 (4): 49-53.
38. Lyden P. Temporary emergency guidance to us stroke centers during the COVID-19 pandemic. *Stroke.* 2020; 51: 1910-1912.
39. Murthy S., Gomersall C., Fowler R. Care for critically ill patients with COVID-19. *JAMA.* 2020.
40. Personal protective equipment and infection control. [Available at: <https://covidprotocols.org/protocols/02-ed-inpatient-floor-management-triage-transfers#personal-protective-equipment-and-infection-control>].

41. Ontario P. Updated IPAC recommendations for use of personal protective equipment for care of individuals with suspect or confirmed COVID-19. 2020. [Available at: <https://www.publichealth-ontario.ca/-/media/documents/ncov/updated-ipac-measures-covid-19.pdf>].
42. Alashev A.M., Andreev A.Y., Gonysheva Y.V., Lagutenko M.N., Lutskovich O.Y., Mamonova A.V. *et al.* A comparison of remote and bedside assessment of the National Institute of Health Stroke Scale in acute stroke patients. *Eur. Neurol.*, 2017; 77 (5-6): 267-71.
43. Faigle R., Butler J., Carhuapoma J., Johnson B., Zink E., Shakes T. *et al.* Safety Trial of Low-Intensity Monitoring After Thrombolysis: Optimal Post Tpa-Iv Monitoring in Ischemic STroke (OPTIMIST). *Neurohospitalist*, 2020; 10 (1): 11-5.
44. Faigle R., Marsh E., Llinas R., Urrutia V., Gottesman R. ICAT: a simple score predicting critical care needs after thrombolysis in stroke patients. *Crit. Care*, 2016; 20: 26.
45. Coleman E., Moudgal R., Lang K., Hyacinth H., Awosika O., Kissela B. *et al.* Early rehabilitation after stroke: a narrative review. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2017; 19 (12): 59.
46. French J., Brodie M., Caraballo R., Devinsky O., Ding D., Jehi L. *et al.* Keeping people with epilepsy safe during the Covid-19 pandemic. *Neurology*, 2020.
47. Moriguchi T., Harii N., Goto J., Harada D., Sugawara H., Takamino J. *et al.* A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *International Journal of Infectious Diseases*, 2020.
48. Sohal S., Mossammat M. COVID-19 presenting with seizures. *ID-Cases*, 2020: e00782.
49. Baig A., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS chemical neuroscience*, 2020; 11 (7): 995-8.
50. Kinney M., Brigo F., Kaplan P. Behavior: Optimizing status epilepticus care during the COVID-19 pandemic. *Epilepsy & Behavior*, 2020.
51. Leitingner M., Trinka E., Zimmermann G., Granbichler C., Kobulashvili T., Siebert U. Epidemiology of status epilepticus in adults: apples, pears, and oranges: a 52. Karimi N., Sharifi Razavi A., Rouhani N. Frequent convulsive seizures in an adult patient with COVID-19: a case report. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 2020 (In Press).
53. Vollono C., Rollo E., Romozzi M., Frisullo G., Servidei S., Borghetti A. *et al.* Focal status epilepticus as unique clinical feature of COVID-19: a case report. *Seizure*, 2020.
54. Fiest K., Sauro K., Wiebe S., Patten S., Kwon C., Dykeman J. *et al.* Prevalence and incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*, 2017; 88 (3): 296-303.
55. Stephen L., Harden C., Tomson T., Brodie M. Management of epilepsy in women. *The Lancet Neurology*, 2019.
56. Edey S., Moran N., Nashef L. SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy. *Epilepsia*, 2014; 55 (7): e72-e4.
57. Qiao J. What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women? *The Lancet*, 2020; 395 (10226): 760-2.
58. Asadi L., Tabatabaei R., Safinejad H., Mohammadi M. New coronavirus (COVID-19) management in pregnancy and childbirth. *Archives of Clinical Infectious Diseases*, 2020; 15.
59. Chen H., Guo J., Wang C., Luo F., Yu X., Zhang W. *et al.* Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet*, 2020; 395 (10226): 809-15.
60. Zhu H., Wang L., Fang C., Peng S., Zhang L., Chang G. *et al.* Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Translational pediatrics*, 2020; 9 (1): 51.
61. Dashraath P., Jeslyn W., Karen L., Min L., Sarah L., Biswas A. *et al.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2020.
62. Liu H., Wang L-L., Zhao S., Kwak-Kim J., Mor G., Liao A. Why are pregnant women susceptible to viral infection: an immunological viewpoint? *Journal of reproductive immunology*, 2020: 103122.
63. Mor G., Aldo P., Alvero A. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nature Reviews Immunology*, 2017; 17 (8): 469.
64. Mullins E., Evans D., Viner R., O'Brien P., Morris E. Gynecology. Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review. *Ultrasound in Obstetrics*, 2020; 55 (5): 586-92.
65. Li N., Han L., Peng M., Lv Y., Ouyang Y., Liu K. *et al.* Maternal and neonatal outcomes of pregnant women with COVID-19 pneumonia: a case-control study. *Clinical Infectious Diseases*, 2020.
66. Liu Y., Chen H., Tang K., Guo Y. Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *Journal of infection*, 2020.
67. Wong S., Chow K., Leung T., Ng W., Ng T., Shek C. *et al.* Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2004; 191 (1): 292-7.
68. Levy A., Yagil Y., Bursztyn M., Barkalifa R., Scharf S., Yagil C. ACE2 expression and activity are enhanced during pregnancy. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative Comparative Physiology*, 2008; 295 (6): R1953-R61.
69. Favre G., Pomar L., Musso D., Baud D. 2019-nCoV epidemic: what about pregnancies? *Lancet*, 2020; 395 (10224): e40.
70. Rasmussen S., Smulian J., Lednický J., Wen T., Jamieson D. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2020.
71. Favre G., Pomar L., Qi X., Nielsen-Saines K., Musso D., Baud D. Guidelines for pregnant women with suspected SARS-CoV-2 infection. *The Lancet Infectious Diseases*, 2020.
72. EAN. Impact of COVID-19 on management of epilepsy 2020 [Available from: <https://www.eanpages.org/2020/04/03/impact-of-covid-19-on-management-of-epilepsy/>].
73. Hollander J., Carr B. Virtually perfect? Telemedicine for COVID-19. *New England Journal of Medicine*, 2020.
74. Portnoy J., Waller M., Elliott T. Telemedicine in the Era of COVID-19. *The Journal of Allergy Clinical Immunology: In Practice*, 2020.
75. University of Liverpool. COVID-19 drug interactions 2020 [Available from: <https://www.covid19-druginteractions.org/>].
76. EpiCARE. EpiCARE Steering Committee. General advice for persons with epilepsy 2020 [cited 2020 8 of May]. Available from: https://www.matthewsfriends.org/wp-content/uploads/2020/03/COVID-19-and-Epilepsy_ERN-EpiCARE_Recommendations.pdf.
77. Lu Q., Shi Y. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know. *Journal of medical virology*, 2020; 92(6): 564-7.
78. Kuroda N. Epilepsy and COVID-19: associations and important considerations. *Epilepsy & Behavior*, 2020: 107122.
79. Zhao H., Shen D., Zhou H., Liu J., Chen S. Guillain-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol.*, 2020; 19 (5): 383-4.

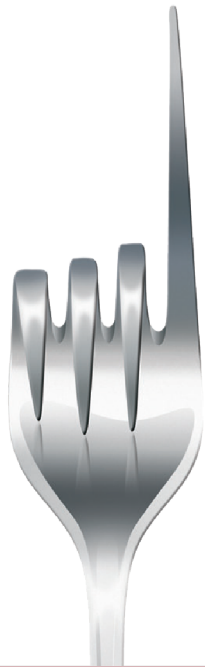
80. Sedaghat Z., Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: a case report. *J. Clin. Neurosci.*, 2020.
81. Virani A., Rabold E., Hanson T., Haag A., Elrufay R., Cheema T. *et al.* Guillain-Barre Syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *IDCases*, 2020; e00771.
82. Toscano G., Palmerini F., Ravaglia S., Ruiz L., Invernizzi P., Cuzzoni M. *et al.* Guillain-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med.*, 2020.
83. Ahmad I., Rathore F. Neurological manifestations and complications of COVID-19: a literature review. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2020.
84. Sormani M., Italian Study Group on C-iims. an Italian programme for COVID-19 infection in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.*, 2020.
85. Willis M., Robertson N. Multiple sclerosis and the risk of infection: considerations in the threat of the novel coronavirus, COVID-19/SARS-CoV-2. *J. Neurol.*, 2020; 267 (5): 1567-9.
86. Valencia-Sanchez C., Wingerchuk D. A fine balance: Immunosuppression and immunotherapy in a patient with multiple sclerosis and COVID-19. *Mult. Scler. Relat. Disord.*, 2020; 42: 102182.
87. Melillo G. How has COVID-19 changed multiple sclerosis care? *American Journal of Managed Care*. [24 April 2020].
88. Naser Moghadasi A. The big challenge for neurologists in treating patients with multiple sclerosis in the post-COVID-19 era. *Mult. Scler. Relat. Disord.*, 2020; 42: 102170.
89. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S. *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.
90. Silvestro M., Tessitore A., Tedeschi G., Russo A. Migraine in the time of COVID-19. *Headache* 2020; 60 (5): 988-9.
91. Zhu J., Ji P., Pang J., Zhong Z., Li H., He C. *et al.* Clinical characteristics of 3,062 COVID-19 patients: a meta-analysis. *J. Med. Virol.*, 2020.
92. Ong J., Bharatendu C., Goh Y., Tang J., Sooi K., Tan Y. *et al.* Headaches associated with personal protective equipment: a cross-sectional study among frontline healthcare workers during COVID-19. *Headache*, 2020; 60 (5): 864-77.
93. Little P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and covid-19. *Bmj.*, 2020; 368: m1185.
94. Giollo A., Adami G., Gatti D., Idolazzi L., Rossini M. Coronavirus disease 19 (Covid-19) and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). *Ann. Rheum. Dis.*, 2020.
95. Pareja J., Alvarez M. The usual treatment of trigeminal autonomic cephalalgias. *Headache*, 2013; 53 (9): 1401-14.
96. Russell B., Moss C., Rigg A., Van Hemelrijck M. COVID-19 and treatment with NSAIDs and corticosteroids: should we be limiting their use in the clinical setting? *Ecancermedicalscience*, 2020; 14: 1023.
97. Bao Y., Sun Y., Meng S., Shi J., Lu L. 2019-nCoV epidemic: address mental health care to empower society. *Lancet*, 2020; 395 (10224): e37-e8.
98. Yang Y., Li W., Zhang Q., Zhang L., Cheung T., Xiang Y. Mental health services for older adults in China during the COVID-19 outbreak. *Lancet Psychiatry*, 2020; 7 (4): e19.
99. Maunder R. Was SARS a mental health catastrophe? *Gen. Hosp. Psychiatry*, 2009; 31: 316-7.
100. Mowbray H. In Beijing, coronavirus 2019-nCoV has created a siege mentality. *BMJ*, 2020; 368: m516.
101. Kang L., Li Y., Hu S., Chen M., Yang C., Yang B. *et al.* The mental health of medical workers in Wuhan, China dealing with the 2019 novel coronavirus. *Lancet Psychiatry*, 2020; 7 (3): e14.
102. Lima C., Carvalho P., Lima I., Nunes J., Saraiva J. *et al.* The emotional impact of Coronavirus 2019-nCoV (new Coronavirus disease). *Psychiatry Res.*, 2020; 287: 112915.

Statină de ultimă generație

Corecție rapidă a nivelului de lipide¹

Tot spectrul de doze: 5 mg, 10 mg, 20 mg

mertenil[®]
rosuvastatină



ATTENȚIE



PROTECȚIE



MERTENIL

Un aliat prietenos în gestionarea colesterolului

DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI: Mertenil 5 mg, 10 mg, 20 mg comprimate filmate. **COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ:** Mertenil 5 mg, 10 mg, 20 mg comprimate filmate. Fiecare comprimat filmat conține 5 mg rosuvastatină (sub formă de rosuvastatină calcică). **FORMA FARMACEUTICĂ:** Comprimate filmate. Mertenil 5 mg, 10 mg, 20 mg comprimate filmate: Comprimat filmat rotund, biconvex, de culoare albă sau aproape albă, inscripționate cu "C33" "C34" "C35" pe o față. **Indicații terapeutice:** *Tratamentul hipercolesterolemiei:* Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani și mai mult, cu hipercolesterolemie primară (tip Ila, inclusiv hipercolesterolemie familială heterozigotă) sau dislipidemie mixtă (tip IIb), ca adjuvant la dietă atunci când răspunsul la regimul alimentar și alte tratamente non-farmacologice (de exemplu exerciții fizice, scădere în greutate) nu este adecvat. Hipercolesterolemie familială homozigotă, ca tratament adjuvant al dietei și la alte tratamente hipolipemice (de exemplu LDL-afereza) sau în cazurile în care aceste tratamente nu sunt adecvate. *Prevenirea evenimentelor cardiovasculare.* Prevenirea evenimentelor cardiovasculare la pacienții care sunt estimați să aibă un risc ridicat pentru un prim eveniment cardiovascular, ca adjuvant pentru corectarea altor factori de risc. **Doze și mod de administrare:** Înainte de inițierea tratamentului, pacientul trebuie să urmeze un regim hipocolesterolémiant standard care trebuie să continue și în timpul tratamentului. Doza: Doza trebuie individualizată în funcție de obiectivul tratamentului și de răspunsul pacientului, utilizând ghidurile prezente. *Tratamentul hipercolesterolemiei.* Doza inițială recomandată este 5 mg sau 10 mg pe cale orală o dată pe zi, atât la pacienții care nu au mai urmat nicio dată tratament cu statine, cât și la pacienții care sunt trecuți la un tratament cu un alt inhibitor al HMG-CoA-reductazei. Alegerea dozei de inițiere trebuie să ia în considerare concentrația colesterolului individuală și riscul cardiovascular, cât și riscul potențial de reacții adverse. Ajustarea dozei poate fi făcută după 4 săptămâni, dacă este necesar. *Prevenirea evenimentelor cardiovasculare:* În studiul de reducere a riscurilor de evenimente cardiovasculare, doza utilizată a fost de 20 mg pe zi. *Copii și adolescenți:* Administrarea la adolescenți trebuie efectuată numai de către specialiști. Copii și adolescenți între 10 și 17 ani (băieți Tanner Etapa II și mai sus, fetele care sunt cel puțin 1 an post-menarhă). La copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, doza uzuală de start este de 5 mg pe zi. Doza uzuală este de la 5 mg la 20 mg oral o dată pe zi. Titrarea trebuie realizată în funcție de răspunsul individual și de tolerabilitatea la copii și adolescenți, așa cum recomandă recomandările de tratament pediatric (vezi pct 4.4). Copii și adolescenți trebuie plasați pe dietă de reducere a colesterolului standard înainte de începerea tratamentului cu rosuvastatină; această dietă ar trebui să fie continuată în timpul tratamentului cu rosuvastatină. Siguranța și eficacitatea dozelor mai mari de 20 mg nu au fost studiate la această populație. Doza de 40 mg de rosuvastatină nu este recomandată la copii și adolescenți. *Utilizarea la vârstnici:* Doza inițială recomandată la pacienți cu vârste peste 70 de ani este 5 mg. *Dozajul la pacienții cu factori predispoziționali la miopatie.* Doza de inițiere recomandată este 5 mg în cazul pacienților cu factori predispoziționali pentru miopatie. *Tratament concomitent:* Rosuvastatină este un substrat din diferite proteine transportoare (de exemplu, OATP1B1 și BCRP). Riscul de miopatie (inclusiv rabdomioliză) este crescut în cazul când rosuvastatină este administrată concomitent cu anumite medicamente care pot crește concentrația plasmatică de rosuvastatină din cauza interacțiunilor cu aceste proteine transportoare (de exemplu ciclosporină și anumiți inhibitori de protează, inclusiv combinații de ritonavir cu atazanavir, lopinavir, și/sau tipranavir). Ori de câte ori este posibil, medicamentele alternative, ar trebui să fie luate în considerare, și, dacă este necesar, întreruperea tratamentului cu rosuvastatină temporar. În situațiile în care administrarea concomitentă a acestor medicamente cu rosuvastatină este inevitabilă, beneficiul și riscul tratamentului concomitent și ajustări ale dozei de rosuvastatină trebuie cu atenție luate în considerare. Modul de administrare: Mertenil poate fi administrat în orice moment al zilei, cu sau fără alimente. **Contraindicații:** Mertenil este contraindicat: la pacienți cu hipersensibilitate la rosuvastatină sau la oricare dintre excipienți. la pacienți cu boală hepatică activă, inclusiv la cei cu valori serice crescute inexplicabile, persistente ale transaminazelor și orice valoare serică crescută a transaminazelor mai mare de 3 x limita superioară a normalului (LSN), la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min), la pacienți cu miopatie. la pacienți cărora li se administrează tratament concomitent cu ciclosporină. în timpul sarcinii și alăptării și la femeile aflate la o vârstă fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive adecvate. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:** *Efecte renale:* Proteinuria, evidențiată prin teste de tip „dipstick” și, care are, în principal etiologie tubulară, a fost observată la pacienții tratați cu doze mai mari de Mertenil, în special 40 mg și în majoritatea cazurilor a fost tranzitorie sau intermitentă. Proteinuria nu s-a demonstrat a fi predictivă pentru boala renală acută sau progresivă (vezi pct. 4.8). Frecvența

raportărilor evenimentelor adverse renale grave în cazul utilizării după punerea pe piață este mai mare pentru doza de 40 mg. O evaluare a funcției renale trebuie luată în considerare pe parcursul monitorizării de rutină a pacienților tratați cu doze de 40 mg. *Efecte la nivelul musculaturii scheletice:* Efectele asupra musculaturii scheletice, de exemplu mialgie, miopatie și, rareori, rabdomioliză, au fost raportate în cazul pacienților tratați cu Mertenil pentru toate dozele și, în special, pentru doze > 20 mg. Au fost raportate cazuri foarte rare de rabdomioliză în cazul folosirii ezetimib în asociere cu inhibitori ai HMG-CoA reductazei. O interacțiune farmacocinetică nu poate fi exclusă și în cazul utilizării asocierii acestora se impune prudență. Similar altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, frecvența raportării rabdomioliză asociate utilizării rosuvastatinei după punerea pe piață este mai mare pentru doza de 40 mg. *Determinarea valorilor creatinkinaze:* Creatinkinaza (CK) nu trebuie determinată după un exercițiu fizic intens sau în prezența unei posibile cauze de creștere a CK, deoarece poate determina confuzie în interpretarea rezultatului. Dacă valorile CK sunt semnificativ mai mari la inițierea tratamentului (> 5xLSN) trebuie efectuat un test de confirmare în următoarele 5-7 zile. Dacă repetarea testului confirmă o valoare inițială a CK > 5xLSN, tratamentul nu trebuie inițiat. Gemfibrozil crește riscul de miopatie atunci când este administrat concomitent cu unii inhibitori ai HMG-CoA reductazei. Prin urmare, combinația rosuvastatină cu gemfibrozil nu este recomandată. Beneficiul unor modificări ulterioare ale concentrațiilor lipidelor prin utilizarea combinată a rosuvastatinei cu fibrati sau niacin, trebuie luată în considerare cu prudență având în vedere posibilele riscuri ale unei astfel de combinații. Rosuvastatină nu trebuie folosită la nici un pacient cu o afecțiune acută sau severă sugestivă pentru miopatie sau cu predispoziție pentru dezvoltarea unei insuficiențe renale secundare rabdomiolizei (de exemplu sepsis, hipotensiune arterială, intervenție chirurgicală majoră, traumatism, tulburări metabolice, endocrine și electrolitice severe, sau convulsii necontrolate). *Efecte hepatice:* Similar altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, Mertenil trebuie utilizat cu precauție la pacienții care consumă cantități excesive de alcool etilic și/sau au antecedente de boală hepatică. Se recomandă efectuarea de teste pentru evaluarea funcției hepatice înainte de, și la 3 luni după inițierea tratamentului. Mertenil trebuie întrerupt sau doza trebuie scăzută dacă valoarea transaminazelor serice este de 3 ori mai mare decât limita superioară a normalului. În cazul pacienților cu hipercolesterolemie secundară datorată hipotroidismului sau sindromului nefrotic, cauza subiacentă trebuie tratată înainte de inițierea terapiei. **Reacții adverse:** Reacțiile adverse observate la rosuvastatină sunt în general ușoare și tranzitorii. În studiile clinice controlate, mai puțin de 4% dintre pacienții tratați cu rosuvastatină au fost retrase din cauza reacțiilor adverse. Similar altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, incidența reacțiilor adverse tinde să fie dependentă de doză. *Efecte renale:* Proteinuria decelată cu dipstick-uri și cu etiologie, în principal, tubulară, a fost observată la pacienții tratați cu Mertenil. Absența proteinuriei sau urme ale trecerii proteinurii în urină la ++ sau mai mult, au fost observate la < 1% dintre pacienți la un moment dat în timpul tratamentului cu 10 și 20 mg. O creștere minoră a modificării (de la lipsa sau urme la +) a fost observată în cazul dozei de 20 mg. În majoritatea cazurilor, proteinuria se reduce sau dispare spontan dacă terapia este continuată. Revizuirea datelor din studiile clinice și experiența după punerea pe piață și până în prezent nu a identificat o asociere causală între proteinurie și boala renală acută sau evolutivă. Hematuria a fost observată la pacienții tratați cu rosuvastatină și datele clinice arată că incidența ei este redusă. *Efecte la nivelul musculaturii scheletice:* La pacienții tratați cu rosuvastatină au fost raportate efecte asupra musculaturii scheletice, cum ar fi mialgie, miopatie (inclusiv miozită) și, rareori, rabdomioliză, pentru toate dozele și în special pentru doze > 20 mg. O creștere a concentrațiilor CK dependentă de doză a fost observată la pacienții tratați cu rosuvastatină; majoritatea cazurilor au fost ușoare, asimptomatice și tranzitorii. Dacă valorile CK sunt crescute (> 5 x LSN), tratamentul trebuie întrerupt. *Efecte la nivel hepatic:* Similar altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, a fost observată o creștere a transaminazelor în relație cu doza la un număr mic de pacienți cărora li se administrează rosuvastatină; majoritatea cazurilor au fost ușoare, asimptomatice și tranzitorii. Grupa farmacoterapeutică: inhibitori ai HMG-CoA reductazei, cod ATC C10AA075. **Data și numărul CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE:** 22491,22492, 22493 din 16.06.2016. **DATAREVIZIURII TEXTULUI** Iunie 2016. **STATUTUL LEGAL:** Cu prescriere medicală.

Acest material publicitar este destinat persoanelor calificate să prescrie, să distribuie și/sau să elibereze medicamente.
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției <http://nomenclator.amed.md/>

¹ Mertenil RCP din 16.06.2016

Reprezentanța în Republica Moldova, Chișinău, str. A. Pușkin, 47/1, bl. A, of.1;
Tel./Fax: 22-14-49; 22-26-71; www.gedeonrichter.md

 **GEDeon RICHTER**

FASCONAL®

PUNE CAPAC



DURERII DE CAP!



- ▶ **tratamentul simptomatic al durerilor moderate și severe;**
- ▶ **tratamentul durerilor cu diferite localizări;**
- ▶ **tratamentul stărilor febrile.**

Fasconal comprimate filmate conține: acid acetilsalicilic 200 mg, paracetamol 200 mg, codeină 10 mg și cafeină 25 mg. Fasconal este indicat pentru tratamentul simptomatic de scurtă durată al durerilor de intensitate moderată până la severă, cu diferite localizări: dureri de cap, migrenă, nevralgii (dureri pe traiectul unui nerv), mialgii (dureri musculare), artralgii (dureri articulare), dureri dentare sau în sfera ORL, dismenoree (menstruații însoțite de dureri) și tratamentul stărilor febrile. Fasconal este contraindicat: dacă sunteți alergic la acid acetilsalicilic sau la alți salicilați, la paracetamol, cafeină, codeină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament; dacă aveți crize de astm bronșic, probleme respiratorii severe sau dacă ați avut în trecut astm bronșic indus de administrarea salicilaților sau a unor substanțe cu acțiune similară, în special antiinflamatoare nesteroidiene; dacă aveți tendință de sângerare crescută (diateză hemoragică), probleme cu coagularea sângelui sau alte boli cu risc de sângerare (trombocitopenie, hemofilie, hipoprotrombinemie); dacă ați avut sau ați avut în trecut ulcer la nivelul stomacului sau intestinului subțire; dacă luați în același timp și metotrexat în doze egale sau mai mari decât 15 mg pe săptămână; dacă aveți probleme severe ale ficatului, ale inimii, ale rinichilor; dacă aveți sângerări digestive; dacă abuzați de alcool etilic; dacă aveți stări comatoase; în caz de sarcină sau dacă alăptați. Fasconal nu este recomandat adolescenților cu funcție respiratorie compromisă, pentru tratamentul febrei din răceală. **Atenționări și precauții:** Înainte să luați Fasconal, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului: dacă aveți astm bronșic, alte afecțiuni alergice respiratorii sau hipersensibilitate la analgezice antiinflamatoare; dacă ați avut în trecut sângerări digestive; dacă suferiți de gută; dacă veți fi supus unor intervenții chirurgicale, chiar minore (de exemplu extracții dentare), deoarece există riscul unor sângerări; dacă aveți anumite afecțiuni care cresc riscul de sângerări; nu este recomandată folosirea la copii și adolescenții cu gripă, viroze respiratorii sau varicelă din cauza riscului de complicații infecțioase și sindrom Reye. Sindromul Reye este o boală rară, dar cu potențial letal, care se manifestă prin vărsături persistente, deshidratare, afectarea stării de conștiență și convulsii, care necesită terapie intensivă. Acest medicament conține o substanță activă (codeină) care poate determina pozitivarea testelor antidoping. Fasconal este contraindicat în timpul sarcinii. Nu luați Fasconal în timpul alăptării. Codeina și morfina trec în laptele matern. Fasconal are influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Prin urmare, este contraindicat la persoanele care conduc vehicule sau folosesc utilaje. **Doze și mod de administrare:** Adulții și adolescenții cu vârsta peste 15 ani trebuie să ia un comprimat Fasconal, la nevoie; dacă este necesar, doza se poate repeta la intervale de 6 ore. Nu luați mai mult de 4 comprimate Fasconal într-un interval de 24 ore. Nu se recomandă administrarea la intervale mai mici de 6 ore. Acest medicament este contraindicat copiilor și adolescenților cu vârsta sub 15 ani. **Reacții adverse rare:** reacții



anafactice, erupții trecătoare ale pielii, blânde (urticarie), reacție alergică severă caracterizată prin umflarea pielii la nivelul extremităților sau feței, a limbii sau buzelor, a mucoaselor la nivelul gâtului sau căilor respiratorii, ceea ce poate duce la scurtarea respirației sau dificultăți la înghițire (angioedem), crize de astm, îngustarea căilor respiratorii datorită spasmului muscularii (bronhospasm) generate de acidul acetilsalicilic, erupții trecătoare pe piele, roșeață a pielii și urticarie generate de paracetamol. Pentru codeină au fost raportate reacții de hipersensibilitate, care pot fi manifestate prin: reacții alergice nespecifice și anafilaxie; hiperreactivitate a tractului respirator, de exemplu astm bronșic, agravarea astmului bronșic, îngustarea căilor respiratorii datorită spasmului muscularii (bronhospasm), greutate în respirație (dispnee); variate reacții ale pielii, de exemplu: mâncărimi, blânde (urticarie), angioedem și afecțiuni severe ale pielii și mucoaselor manifestate prin roșeață a pielii, erupții severe cu vezicule și bule, respectiv descumări ale pielii (dermatită exfoliativă și buloasă incluzând necroliză epidermică toxică și eritem polimorf); creșterea valorilor serice ale transaminazelor și fosfatazei alcaline (acid acetilsalicilic). **STATUT LEGAL:** Se eliberează fără prescripție medicală. Acest prospect a fost revizuit în ianuarie 2016.

„Acesta este un medicament. Citiți cu atenție prospectul. Dacă apar manifestări neplăcute, adresați-vă medicului sau farmacistului.” Certificat Nr. 23359 din 30.03.2017. Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale: <http://nomenclator.amed.md>