

## SUMAR

## CONTENT

ARTICOLE DE SINTEZĂ	REVIEW ARTICLES
<b>Liliana Groppa, Svetlana Agachi, Boris Sasu, Larisa Rotaru, Ala Pascari-Negrescu, Eugeniu Russu, Lucia Dutca, Dorian Sasu</b> Afectarea renală în maladia COVID-19: sinteză de literatură	<b>Liliana Groppa, Svetlana Agachi, Boris Sasu, Larisa Rotaru, Ala Pascari-Negrescu, Eugeniu Russu, Lucia Dutca, Dorian Sasu</b> Kidney involvement in COVID-19 disease: review article
<b>Liliana Groppa, Serghei Popa, Lia Chișlari, Elena Deseatnicov, Victor Cazac, Daniela Cepoi, Iuliana Radu, Alesea Nistor</b> Bolile reumatologice în contextul pandemiei COVID-19: sinteză de literatură	<b>Liliana Groppa, Serghei Popa, Lia Chislari, Elena Deseatnicov, Victor Cazac, Daniela Cepoi, Iuliana Radu, Alesea Nistor</b> Rheumatic diseases in the context of the COVID-19 pandemic: review article
<b>Irina Cabac-Pogorevici, Valeriu Revenco</b> Infecția COVID-19 și sistemul cardiovascular: conexiunea indisolubilă cu consecințe pregnante	<b>Irina Cabac-Pogorevici, Valeriu Revenco</b> COVID-19 infection and the cardiovascular system: the indissoluble connection with significant consequences
<b>Stela Vudu, Nadejda Cazac, Diana Munteanu, Lorina Vudu</b> Impactul COVID-19 la pacienții cu diabet zaharat și alte maladii endocrine	<b>Stela Vudu, Nadejda Cazac, Diana Munteanu, Lorina Vudu</b> COVID-19 impact on patients with diabetes mellitus and other endocrine diseases
<b>Eugen Tcaciuc, Cătălina Olaru-Stăvilă</b> Afectarea sistemului digestiv în infecția cu coronavirusul de tip nou	<b>Eugen Tcaciuc, Catalina Olaru-Stavila</b> Impairment of the digestive system in the novel coronavirus infection
<b>Tiberiu Holban, Stela Cojocaru, Liviu Iarovoi, Ina Bîstrițchi, Irina Russu, Valentina Potâng-Raşcov</b> Manifestări clinice și particularități evolutive în infecția COVID-19 (review)	<b>Tiberiu Holban, Stela Cojocaru, Liviu Iarovoi, Ina Bistritchi, Irina Russu, Valentina Potang-Rascov</b> Clinical manifestations and evolutionary peculiarities in COVID-19 infection (review)
<b>Gheorghe Plăcintă, Tatiana Știrbu, Dan Croitoru</b> Infecția SARS-CoV-2 la copii: studiu bibliografic	<b>Gheorghe Placinta, Tatiana Stirbu, Dan Croitoru</b> Infection with SARS-CoV-2 in children: review article
<b>Gabriela Șoric, Ana Popescu, Ana Popa, Nicolae Bodrug</b> Particularitățile clinice ale pacienților vârstnici cu infecție SARS-CoV-2: revista literaturii	<b>Gabriela Soric, Ana Popescu, Ana Popa, Nicolae Bodrug</b> Clinical particularities of elderly patients with SARS-CoV-2 infection: literature review
<b>Eva Gudumac</b> Infecția cu COVID-19, particularități clinico-diagnostice și tratament la copii	<b>Eva Gudumac</b> Clinical features, diagnosis and treatment of COVID-19 infection in children
<b>Olga Cernetchi, Corina Iliadi-Tulbure, Irina Sagaidac</b> Repere privind evoluția și conduita perioadei perinatale în condițiile pandemiei COVID-19	<b>Olga Cernetchi, Corina Iliadi-Tulbure, Irina Sagaidac</b> Perinatal aspects on the COVID-19 pandemic: the evolution and management of pregnancy

<p><b>Dumitru Sofroni, Cristina Cucieru, Mariana Vîrlan, Veronica Șveț, Valentin Martalog, Nicolae Ghidirim, Tudor Rotaru, Andrei Țibirnă, Lilia Bacalim, Oxana Odobescu, Victor Șchiopu, Constantin Popescu</b> Managementul tumorilor maligne pe perioada pandemiei COVID-19: sinteză narativă de literatură</p>	133	<p><b>Dumitru Sofroni, Cristina Cucieru, Mariana Virlan, Veronica Svet, Valentin Martalog, Nicolae Ghidirim, Tudor Rotaru, Andrei Tibirna, Lilia Bacalim, Oxana Odobescu, Victor Schiopu, Constantin Popescu</b> Management of malignant tumors during the COVID-19 pandemic: narrative review</p>
<p><b>Rodica Golban, Vasile Musteață, Ira Plaschevici, Natalia Lișița</b> Managementul pacienților pediatrici cu tumori maligne și maladia COVID-19 – provocare severă a secolului XXI</p>	142	<p><b>Rodica Golban, Vasile Musteata, Ira Plaschevici, Natalia Lisita</b> Management of pediatric patients with malignant tumors and COVID-19 disease – a severe challenge of the 21<sup>th</sup> century</p>
<p><b>Maria Robu, Sanda Buruiană, Maria Popescu</b> Managementul hemopatiilor maligne în condițiile pandemiei COVID-19</p>	150	<p><b>Maria Robu, Sanda Buruiana, Maria Popescu</b> Management of malignant hematological diseases in the conditions of the COVID-19 pandemic</p>
<p><b>Jana Chihai, Larisa Spinei, Mariana Cernitanu, Grigore Garaz, Andrei Eșanu, Alina Bologan</b> Probleme psihosociale determinate de pandemia COVID-19</p>	161	<p><b>Jana Chihai, Larisa Spinei, Mariana Cernitanu, Grigore Garaz, Andrei Esanu, Alina Bologan</b> Psychosocial problems caused by the COVID-19 pandemic</p>
<p><b>Vladislav Rubanovici, Alexei Chirlici, Serghei Cebanu</b> Rolul nutriției în profilaxia și tratamentul COVID-19</p>	170	<p><b>Vladislav Rubanovici, Alexei Chirlici, Serghei Cebanu</b> The role of nutrition in the prophylaxis and treatment of COVID-19</p>

## 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  
Categorizația 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)  
**Săndesc Dorel**, PhD, university professor (Victor Babes University of Medicine and Pharmacy, Timisoara, Romania)  
**Tărcoveanu 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)



ARTICOL DE SINTEZĂ

## Afectarea renală în maladia COVID-19: sinteză de literatură

Liliana Groppa<sup>1†</sup>, Svetlana Agachi<sup>1†</sup>, Boris Sasu<sup>1†</sup>,  
Larisa Rotaru<sup>1†</sup>, Ala Pascari-Negrescu<sup>1†</sup>, Eugeniu Russu<sup>1†</sup>,  
Lucia Dutca<sup>1†</sup>, Dorian Sasu<sup>1†</sup>

<sup>1</sup>Disciplina de reumatologie și nefrologie, Departamentul de medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 20.05.2020  
Data acceptării spre publicare: 10.06.2020

### Autor corespondent:

Liliana Groppa, dr. hab. șt. med., prof. univ.  
Disciplina de reumatologie și nefrologie  
Departamentul de medicină internă  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”  
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004  
e-mail: liliana.groppa@usmf.md

REVIEW ARTICLE

## Kidney involvement in COVID-19 disease: review article

Liliana Groppa<sup>1†</sup>, Svetlana Agachi<sup>1†</sup>, Boris Sasu<sup>1†</sup>, Larisa Rotaru<sup>1†</sup>, Ala Pascari-Negrescu<sup>1†</sup>, Eugeniu Russu<sup>1†</sup>, Lucia Dutca<sup>1†</sup>, Dorian Sasu<sup>1†</sup>

<sup>1</sup>Discipline of rheumatology and nephrology, Department of internal medicine, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 20.05.2020  
Accepted for publication on: 10.06.2020

### Corresponding author:

Liliana Groppa, PhD, univ. prof.  
Discipline of rheumatology and nephrology  
Department of internal medicine  
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy  
165, Ștefan cel Mare si Sfânt ave, Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004  
e-mail: liliana.groppa@usmf.md

### Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Afectarea renală în infecția cu COVID-19 este un aspect puțin studiat, datele existente fiind controversate.

### Ipoteza de cercetare

Sistematizarea datelor de literatură referitoare la afectarea renală în infecția cu COVID-19 ar permite unificarea cunoștințelor acumulate, cu formularea recomandărilor practice.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Comorbiditățile renale, în special, insuficiența renală, este asociată cu o rată sporită de mortalitate. Infecția cu SARS-CoV-2, de asemenea, poate induce leziune renală acută, în cadrul leziunilor sistemice multiorgan. Monitorizarea creatininemiei, cu utilizarea, la necesitate a metodelor extracorporeale de epurare sanguină sunt tratamentele de bază.

### Rezumat

**Introducere.** Spectrul infecțiilor care induc bolile renale este foarte divers. Infecțiile se manifestă sub formă de mai multe sindroame clinice renale: injurie renală acută (IRA), glomerulonefrită acută și cronică, sindrom nefrotic, sindrom nefritic. Noul coronavirus (SARS-CoV-2) are tropism către celulele renale, ceea ce indică la implicarea renală în cazul COVID-19.

**Material și metode.** Sinteza narativă de literatură în

### What is not known yet about the topic

Renal impairment in COVID-19 infection is a little studied, the existing data being controversial.

### Research hypothesis

Systematization of literature data on renal impairment in COVID-19 infection would allow the unification of the accumulated knowledge, with the formulation of practical recommendations.

### Article's added novelty on this scientific field

Renal comorbidities, especially renal failure, are associated with an increased mortality rate. SARS-CoV-2 infection can also induce acute renal damage in multi-organ systemic lesions. Monitoring creatinine, with the use, if necessary, of extracorporeal methods of blood purification are the basic treatments.

### Abstract

**Introduction.** The spectrum of infections that induce kidney disease is very diverse. Infections manifest themselves in the form of several clinical renal syndromes: acute kidney injury (AKI), acute and chronic glomerulonephritis, nephrotic syndrome, nephritic syndrome. The new coronavirus (SARS-CoV-2) has tropism towards renal cells, indicating renal involvement in COVID-19.

**Material and methods.** Narrative synthesis of literature

baza publicațiilor selectate cu ajutorul motoarelor de căutare în bazele internaționale de date.

**Rezultate.** Virusul SRAS-CoV-2, de rând cu alte sisteme de organe, afectează și rinichiul, producând leziuni ale diferitor structuri renale prin câteva mecanisme de bază. Leziunea renală directă, mecanismul tromboinflamator, furtuna citokinică cât și hipotensiunea, hipovolemia, sepsisul, toxicitatea medicamentelor reprezintă mecanisme de implicare renală în COVID-19.

**Concluzii.** În lipsa unui tratament etiotrop eficient, tratamentul în afectarea renală severă este substitutiv. Ratele de deces în rândul persoanelor cu IRA sunt net mai superioare. Prevenirea este metoda cea mai recomandată, astăzi.

**Cuvinte cheie:** SARS-CoV-2, COVID-19, afectare renală, leziune renală acută, sepsis.

## Introducere

Spectrul infecțiilor care induc bolile renale este foarte divers. Infecțiile se manifestă sub formă de mai multe sindroame clinice renale: injurie renală acută (IRA), glomerulonefrită acută și cronică, sindrom nefrotic, sindrom nefritic-nefrotic acut, nefrită tubulointerstițială acută sau cronică, glomerulonefrită progresivă rapidă etc. Una dintre cele mai frecvente manifestări este IRA, care poate apărea fie *de novo*, fie pe fondul unei boli renale cronice preexistente (BCR). Aproximativ 40% dintre pacienții care se recuperează după IRA au disfuncție renală persistentă și mulți dezvoltă BCR [27]. La cei cu BCR preexistentă, infecțiile adesea accelerează rata progresiei și pot duce la stadiul final al bolii renale.

Coronaviruşii sunt agenți patogeni care vizează, în principal, tractul respirator uman. Focarele anterioare de coronaviruşii, inclusiv, sindromul respirator acut sever (SARS) și sindromul respirator din Orientul Mijlociu (MERS), s-au dovedit a fi extrem de periculoase pentru sănătatea publică. Coronaviruşii includ o familie numeroasă de viruşii care sunt responsabili pentru un subset de boli care variază de la o răceală simplă la infecții mai severe, inclusiv SARS, MERS și boala cu Coronavirus 2019 (COVID-19). Cel mai recent tip de răspândire la om este COVID-19 [56]. Sindromul respirator acut sever cu Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) este cauza COVID-19 [11]. În prezent, COVID-19 este răspândit la nivel mondial, ceea ce este considerat o pandemie a secolului [18].

Spre deosebire de alți coronaviruşii care afectează, mai ales, tractul respirator uman, virusul nou poate afecta diverse organe, inclusiv, pulmonii, ficatul, rinichii, intestinul și celulele imune. Acesta este motivul pentru care pacienții au, de obicei, multiple disfuncții și, în cele din urmă, decedază. Studiile au arătat dezvoltarea insuficienței renale acute în timpul MERS și SARS, dar SARS este mai puțin probabil să afecteze celulele epiteliale renale. În schimb, a fost observată insuficiență renală acută la mulți pacienți cu MERS care influențează severitatea bolii [48].

based on selected publications using search engines in international databases.

**Results.** The SARS-CoV-2 virus, along with other organ systems, also affects the kidney, causing damage to various kidney structures through several basic mechanisms. Direct renal injury, thromboinflammatory mechanism, cytokine storm as well as hypotension, hypovolemia, sepsis, drug toxicity are mechanisms of renal involvement in COVID-19.

**Conclusions.** In the absence of effective etiotropic treatment, treatment in severe renal impairment is substitutive. Death rates among people with IRAs are significantly higher. Prevention is the most recommended method today.

**Key words:** SARS-CoV-2, COVID-19, renal impairment, acute renal injury, sepsis.

## Introduction

The spectrum of infection induced kidney diseases is diverse. Infections manifest in form of several renal clinical syndromes: acute kidney injury (AKI), acute and chronic glomerulonephritis syndrome, nephrotic syndrome, acute nephritic-nephrotic syndrome, acute or chronic tubulo-interstitial nephritis, and rapidly progressive glomerulonephritis etc. One of the most common presentation is AKI which may occur either *de novo* or on the background of pre-existing chronic kidney disease (CKD). About 40% of patients who recover from AKI have persistent renal dysfunction and many develop CKD [27]. In those with pre-existing CKD, infections often accelerate the rate of progression and may lead to end stage renal disease.

Coronaviruses are major pathogens that mainly target the human respiratory tract. The previous outbreaks of coronaviruses, including Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Middle East Respiratory Syndrome (MERS), showed to be highly threatening for public health. Coronaviruses include a large family of viruses that are responsible for a subset of diseases varying from the common cold to more severe infections including SARS, MERS, and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). The latest type of them spreading to humans is COVID-19 [56]. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is the cause of COVID-19 [11]. Nowadays, COVID-19 is spread worldwide, resulting in the century pandemic [18].

Unlike other coronaviruses that mostly affect the human respiratory tract, the virus can affect various organs, including respiratory tissues, liver, kidneys, intestine, and body's immune cells. That is why patients usually have multiple dysfunctions and finally pass away. Studies showed acute renal failure during MERS and SARS, but SARS is less likely to affect kidney epithelial cells. In contrast, acute renal failure was observed in many patients with MERS influencing the severity of disease [48].

## Material și metode

Pentru a găsi relaia dintre infecia cu COVID-19 și bolile de rinichi, în acest reviu au fost folosite bazele de date internaționale, inclusiv, *Web of Science*, *PubMed*, *Scopus*, *Google Scholar* etc. Cuvintele cheie au fost „COVID-19”, „boala coronavirus”, „SARS-CoV-2”, „rinichi”, „funcție renală”, „leziune renală acută” și „insuficiență renală acută”, sau o combinație a acestora în titlu / rezumate. Pentru sensibilitatea căutării, după examinarea titlurilor, studiile irelevante au fost eliminate, iar studiile rămase au fost evaluate.

## Rezultate

### *Insuficiența renală acută – complicaie a COVID-19*

Insuficiența renală acută este o complicaie frecventă a mai multor infecții. În epidemiile SARS-CoV din 2003, incidența IRA a fost în jur de 6% [5]. Nu se cunoaște cu exactitate incidența IRA în SARS-CoV-2. Este o diversitate a incidenței IRA în studiile care au analizat acest subiect. Explicaie pentru această diversitate ar putea fi atribuită neconcordanei definiiei IRA sau din motivul variabilității genetice care ar merita studii suplimentare [41].

Unele studii au demonstrat o incidenă semnificativă a IRA, pe când altele – doar o incidenă limitată. Guan W. și colegii au observat în cohorta de pacienți confirmați COVID-19 o incidenă a IRA de 0,5%. În cazurile grave de COVID-19, această a crescut până la 2,9% [13].

În alte 2 studii de cohortă, incidența raportată a IRA a fost semnificativ mai mare. Într-o cohortă de 193 de pacienți, incidența medie a fost de 28%, iar în cazurile severe – de 66% [41]. Într-un alt studiu de cohortă cu 191 de pacienți, incidența IRA la pacienții care au decedat a fost de 50% [53]. În studiul efectuat de Hu și colegii, IRA a fost prezentă la 17 pacienți din 323 (5,3%), însă incidenă IRA la pacienții cu COVID-19 în stare critică a ajuns la 38,5%. De asemenea, în acest studiu, pacienții care au avut IRA (14 din 17) au decedat [15].

În mod interesant, într-un studiu retrospectiv pe 116 pacienți, s-a observat că schimbările funcției renale pe parcursul bolii au fost subtile; acest studiu a inclus și 5 pacienți care urmau tratament prin hemodializă cronică înainte de infectare, toți au avut forme severe, dar au supraviețuit. În pofida faptului că s-au depistat schimbări ale funcției renale, niciun pacient din cohortă nu a îndeplinit criteriile definitorii ale IRA, nici cele 7 cazuri decedate care au fost raportate [43]. Concluzia acestui studiu a fost că IRA și alte boli renale nu au o importanță clinică esenială la pacienții cu COVID-19 [43].

Patogeneza IRA poate fi multifactorială. Sunt sugerate următoarele mecanisme: efect citopatic direct asupra țesutului renal indicat de extragerea ARN-ului viral din probele urinare [4]; efectul citopatic al receptorilor ACE2 și clivarea proteinei Spike în podocyte și celulele epiteliale din tubul proximal [45]. Aceste dovezi experimentale sunt de o importanță esenială și pot explica proteinuria la pacienții cu COVID-19. Un studiu experimental a raportat un număr variabil de proteine S clivate, astfel, putem spune că există o expresie scăzută la persoanele din rasa chineză în compara-

## Material and methods

To find the relationship between COVID-19 infection and kidney diseases, in this review, international databases, including the *Web of Science*, *PubMed*, *Scopus*, and *Google Scholar*. Keywords were COVID-19, coronavirus disease, SARS-CoV-2, kidney, renal function, acute kidney injury, and acute renal failure, or a combination of them in title / abstracts. For the sensitivity of the search, after examining the titles, irrelevant studies were removed, and the remaining studies were assessed.

## Results

### *AKI – complication of COVID-19*

Acute kidney injury is a common complication of several infections. In the previous SARS-CoV outbreak in 2003, the incidence of AKI was as low as 6% [5]. There is heterogeneity among studies as regard the reported incidence of AKI. The reason for this heterogeneity may be attributed to inconsistencies in applying AKI definitions or due to genetic variability that merits further studies [41].

Some reports have shown that the incidence of AKI is significant, while others report that the incidence is marginal. Guan and colleagues have shown, in their large cohort of confirmed COVID-19 cases that the prevalence of AKI was as low as 0.5%. This increased in patients with severe COVID-19 to 2.9% [13].

In two cohorts the reported incidence of AKI was notably higher. In a cohort of 193 patients, the overall incidence of AKI was 28% and the incidence in severe cases was 66% [41]. In another cohort of 191 patients, the incidence of AKI in non survivors was 50% [53]. In the study by Hu and colleagues, AKI was present in 17 out of all 323 patients (5.3%) however, the incidence of AKI in patients with critical COVID-19 was 38.5%. also in this cohort most patients who had AKI (14 out of 17) had unfavorable outcome [15].

Interestingly, one retrospective study of 116 patients showed that the changes in kidney functions throughout the disease course were subtle; this study included 5 patients on maintenance hemodialysis, all of them had severe disease but survived. In spite the subtle changes in kidney functions, none of patients in this cohort met the defining criteria of AKI, including seven deaths that were reported. This report concluded that AKI and other kidney diseases are not of paramount clinical significance in patients with COVID-19 [43].

The pathogenesis of AKI may be multifactorial. Suggested mechanisms are: direct cytopathic effect on kidney tissues as denoted by the retrieval of the viral RNA from urine samples [4], the cytopathic effect of ACE2 receptors and a cleavage Spike protein in podocytes and proximal tubular cells [45]. This experimental evidence is of paramount importance and can explain proteinuria in patients with COVID-19. Interestingly, the latter experiment reports variable expression of cleaved S protein such that there is low expression in Chinese race as compared to Caucasians. Important pathological evidence was reported by

ție cu cea caucaziană. O dovadă importantă a fost raportată de Diao și colegii, care au confirmat vizualizarea particulelor virale a SARS-CoV-2 în celulele renale tubulare la examenul rinichilor post-mortem [6, 42].

Diferența de tropism a SARS-CoV și SARS-CoV-2 poate fi atribuită afinității diferite cu receptorii ACE2 din rinichi. Hipoxia tisulară, în contextul secreției masive de citokine, este un mecanism important nefropatogen. În câteva cazuri, au fost observate rhabdomioliza și creșterea creatinin-kinazei [13]. Într-un studiu de cohortă, a fost observat că IRA apare ca urmare a leziunii cardiace acute, sugerând ideea că există o relație temporală între IRA și leziunea cardiacă și posibila apariție a sindromului cardio-renal [53]. Într-un raport de caz, a fost descrisă glomeruloscleroza focal segmentală, forma colabantă, la biopsia renală la o pacientă Afro-Americană, care a fost testată pozitiv cu COVID-19. Pacienta s-a prezentat cu stare confuzională și deteriorarea rapidă a funcției renale, iar starea s-a îmbunătățit semnificativ după inițierea dializei [25].

Impactul COVID-19 este acum mai evident, deoarece s-a demonstrat că există o exprimare excesivă atât a receptorilor ACE2, cât și a proteinei de clivare Spike în podocite și celule tubulare proximale [45].

### **Rinichii – organ vulnerabil în COVID-19**

Să considerăm că rinichii sunt vulnerabili și au un risc potențial de a fi afectați în infecția cu COVID-19 [50]. Studiile au arătat că atât 2019-nCoV, cât și SARS-CoV au același receptor celular, enzima de conversie a angiotensinei 2 (ACE2) [14, 54]. În acest fel, expresia ACE2 în diferite organe, țesuturi și tipuri de celule ar putea descoperi riscul potențial pentru infecția 2019-nCoV. ACE2 este prezent la om în celulele epiteliale pulmonare, ale intestinului subțire, cordului, ficatului și rinichilor [26]. În probele de autopsie obținute de la pacienți cu SARS, examenul imunohistochimic a evidențiat virioni SARS-CoV, ARN și antigen în plămân și alte organe, inclusiv, rinichi [12]. Unul din studiile *in vitro* [32] a stabilit că SARS-CoV cu celule epiteliale tubulare proximale prezintă o infecție persistentă și productivă, care a fost, parțial, corelată cu expresia ACE2.

Folosind tehnica state-of-art single cell, Zou *et al.* [55] a stratificat organele în cele cu risc ridicat și cele cu risc scăzut, în funcție de nivelul de expresie al ACE2. În analiza lor, rinichii ar trebui să fie enumerați printre organele cu risc ridicat. Aceste descoperiri indică posibilitatea infectării celulelor renale în 2019-nCoV.

Mecanismul patogenetic al implicării renale este deocamdată neclar [7]. Se presupune că ar rezulta dintr-o combinație de mai mulți factori, așa cum a fost demonstrat de Mubarak și Nasri [29]. Aceste mecanisme ar putea fi, în principal, explicate prin:

- starea de deshidratare, ceea ce duce la insuficiență pre-renală cu necroză tubulară acută;
- alterarea tubulară toxică, indusă de furtuna citokinică sau rhabdomioliză;
- acțiune citopatică, indusă de virusul care atacă receptorii ACE2 exprimați pe celulele renale;

Diao and colleagues. The pathology team managed to confirm the visualization of the SARS-CoV-2 viral particles in the renal tubular cells of post mortem kidney biopsies [6, 42].

The difference in kidney tropism between SARS-CoV and SARS-CoV-2 may be attributed to the affinity to ACE2 receptors in the kidneys. Tissue hypoxia, in the context of massive cytokine secretion is a key nephropathogenic mechanism. Rhabdomyolysis and raised creatinine kinase have been observed in few cases [13].

It was also noticed in one cohort, that AKI occurs later to acute cardiac injury, suggesting a temporal relationship between cardiac injury and AKI and the possible occurrence of cardio renal syndrome [53]. In a recent single case report, collapsing variant of focal segmental glomerulosclerosis was diagnosed on renal biopsy of African American woman, which then tested positive to COVID-19. Patient presented with confusion and rapidly deteriorating kidney functions, she improved markedly with the initiation of dialysis [25].

COVID 19 is now more evident as it has been shown that there is over expression of both ACE2 receptors and a cleavage Spike protein in podocytes and proximal tubular cells [45].

### **The kidney – an vulnerable organ to COVID-19**

Studies have shown that both 2019-nCoV and SARS-CoV shared the same cell entry receptor, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) [50]. In this way, ACE2 expression patterns in different organs, tissues, and cell types could uncover the potential risk to 2019-nCoV infection. ACE2 is expressed in humans in the epithelia of the lung, small intestine, heart, liver, and kidney [26]. In autopsy samples obtained from patients with SARS, immunohistochemical examination revealed SARS-CoV virions, RNA, and antigen in the lung and other organs, including the kidney. One *in vitro* study [32] established that SARS-CoV with proximal tubular epithelial cells showed persistent and productive infection, which was partly correlated with ACE2 expression. Using state-of-art single cell techniques, Zou *et al.* [55] stratified organs into high and low risk according to the expression level of ACE2. In their analysis, the kidney should be listed as high risk. These findings indicate the possibility of 2019-nCoV infection of kidney cells [12].

The pathogenetic mechanism of renal involvement is still unclear [7]. It is supposed to result from a combination of several contributing factors, as clearly summarized by Mubarak and Nasri [29]. These mechanisms could be mainly related to:

- state of dehydration, leading to pre-renal failure with acute tubular necrosis;
- toxic tubular damage, induced by cytokine storm or rhabdomyolysis;
- cytopathic action, induced by the virus that invades ACE2-expressing kidney cells;
- drug-induced nephrotoxicity.

The autoptical practice could give an important contribu-

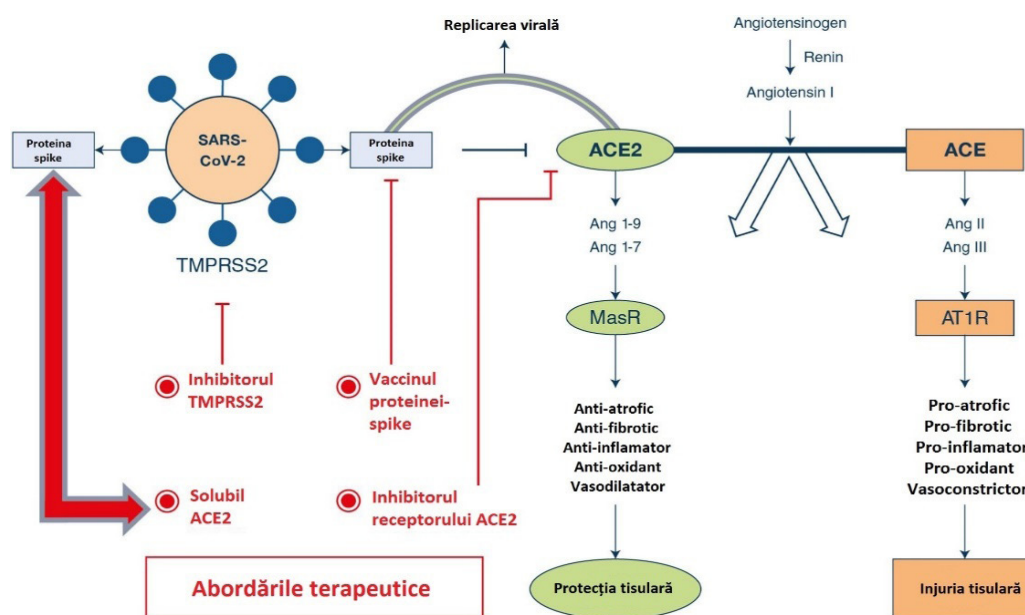
- nefrotoxicitatea indusă de medicamente.

Experiența bazată pe autopsii ar putea aduce o contribuție importantă la studierea cu atenție a leziunilor histopatologice asociate cu infecția. Examinarea organelor și țesuturilor ar putea clarifica rolul diferitelor toxine patogene în declanșarea leziunilor renale, așa cum s-a întâmplat în mai multe tipuri de glomerulopatii legate de infecții virale, cum ar fi glomerulopatia din HIV. Utilizarea microscopiei electronice de transmisie și scanare pentru identificarea particulelor virale în materialul autoptic a fost raportată în literatura de specialitate [22]. Această metodă ar putea permite investigarea problemei dacă SARS-CoV-2 prezintă un tropism pentru celulele renale specifice și dacă afectarea renală rezultă dintr-un efect citopatic viral direct sau dacă este exclusiv secundară unei afectări sistemice a bolii.

Detectarea recentă a ARN-lui viral în probele de urină susține imperios dovezile de tropism viral pentru țesutul renal, dar ținta specifică nu este deocamdată cunoscută. Studiile ultrastructurale ar putea fi aplicate și pentru examinarea altor organe sau țesuturi, cum ar fi sistemul nervos central. Deși contribuția investigațiilor moleculare este un avantaj incontestabil, nu este mai puțin importantă valoarea microscopiei electronice. Deși analiza moleculară asigură identificarea rapidă a ARN-lui viral, microscopia electronică ar putea avea avantajul de a furniza date morfologice suplimentare privind localizarea virusului în situsurile celulare și subcelulare. Dovada implicării celulare și subcelulare specifice de către microscopia electronică și tehnologia imunogold ne-ar putea permite să înțelegem mai bine modificările specifice ale structurii fine și circuitele biologice, o modalitate puternică de a descoperi abordări terapeutice țintă. Întrebările referitoare la mecanismele patogenetice care stau la baza COVID-19 depășesc răspunsurile de până acum. În

tion to carefully study the histopathological lesions associated with the infection. The examination of organs and tissues could clarify the role of the various pathogenic noxae in triggering kidney damage, as happened in several kinds of glomerulopathies related to viral infections, such as collapsing glomerulopathy during HIV. The use of transmission and scanning electron microscopy for the identification of viral particles in autoptic specimens has been reported in the literature [22]. It could allow us to investigate if SARS-CoV-2 shows a tropism for a specific renal cell and to explore if the kidney damage results from a direct viral cytopathic effect or if it is exclusively secondary to a systemic involvement of the disease.

The recent detection of the viral RNA in urine samples strongly supports the evidence of viral tropism in renal tissue but the specific target is still unknown. The ultrastructural studies could be also applied for the examination of other organs or tissues, such as the CNS. While the contribution of molecular investigations is of undeniable advantage, not less important is the value of EM. Although molecular analysis provides fast identification of the viral RNA, EM could have the advantage to provide additional morphological data concerning the virus localization in cellular and subcellular sites. The evidence of specific cellular and subcellular involvement by EM and immunogold could allow us to better understand specific fine structure changes and biologic circuits, a powerful way to discover target therapeutic approaches. The questions regarding the pathogenetic mechanisms underlying COVID-19 exceed the answers so far. In this complex scenario, pathologists could give an important contribution in unravelling this enigmatic and unpredictable disease, thus supporting an evidence-based practice.



**Fig. 1** Abordări terapeutice potențiale pentru COVID-19 mediat de ACE2 în urma infecției SARS-CoV-2 [51].

**Fig. 1** Potential therapeutic approaches for ACE2-mediated COVID-19 following SARS-CoV-2 infection [51].



acest scenariu complex, nefropatologii ar putea aduce o contribuție importantă la dezvăluirea acestei boli enigmatice și imprevizibile, susținând, astfel, o practică bazată pe dovezi.

### **Tratamentul**

Tratamentul actual al COVID-19 cu IRA include managementul general și cel de susținere, la fel – terapia de substituție renală. Terapia de susținere și, anume, repausul la pat, suportul nutrițional și fluidic, menținerea tensiunii arteriale și oxigenarea sunt măsuri importante, ca și pentru toți pacienții bolnavi critici. Alte măsuri includ prevenirea și tratarea complicațiilor, prin furnizarea de suport pentru organe afectate, menținerea stabilității hemodinamice și prevenirea infecțiilor secundare. Primordial este considerată eradicarea cât mai precoce a virusului prin indicarea terapiei antivirale care, actualmente intens se cercetează, folosirea plasmei convalescenților. Sunt dovezi și despre eficacitatea cloroquinei/hidroxiclorochinei [15, 52], a inhibitorilor IL-6. Anticorpus monoclonal îndreptat împotriva domeniului RBD (de legare a receptorului) al proteinei S ai MERS-CoV s-a dovedit că are activitate de neutralizare în testele pe placă *in vitro* [34].

#### *Metode extracorporale*

Terapia de substituție renală continuă (SRC) a fost folosită cu succes în tratamentul infecțiilor SARS, MERS și sepsis [1, 5]. Hemofiltrarea cu volum mare de 6 l/oră a eliminat citokinele proinflamatorii (IL-6) și a îmbunătățit Scorul secvențial de evaluare a eșecului de organ (SOFA) la ziua a 7-ea la pacienții cu sepsis [9]. Totuși, trebuie evaluat rolul potențial al tehnicilor de terapie extracorporală [36].

Mecanismele potențiale de implicare renală la acești pacienți pot fi împărțite științific în trei aspecte: deteriorarea indusă de citokine, implicarea încrucișată a organelor și efectele sistemice. Aceste mecanisme sunt profund interconectate și au implicații importante pentru terapia extracorporală (Tabelul 1).

#### **Influența citokinelor**

Sindromul de eliberare a citokinelor (SEC), denumit și „furtuna citokinelor”, poate apărea în diverse afecțiuni, inclusiv sepsis, sindrom hemofagocitar și în terapia celulară cu antigenul himeric al receptorului T limfocitar (CAR) [31]. Apariția SEC în COVID-19 a fost documentată de la primele rapoarte ale acestei boli [16, 44]. La pacienții cu SEC, IRA poate apărea ca urmare a inflamației intrarenale, permeabilității vasculare crescute, depleției volemicе și cardiomiopatiei, care poate duce la sindrom cardiorenal de tip 1. Sindromul include leziuni endoteliale sistemice, care se manifestă clinic prin efuziuni pleurale, edem, hipertensiune intraabdominală, pierdere lichidiană, reducerea lichidului intravascular și hipotensiune arterială.

IL-6 este considerată a fi cea mai importantă citokină care ar cauza SEC. În rândul pacienților cu COVID-19, concentrația plasmatică a IL-6 este crescută la cei cu sindromul de detresă respiratorie acută [44]. Oxigenarea membrana

### **Treatment**

The current treatment of COVID-19 with AKI includes general and supportive management and kidney replacement therapy. Supportive care, namely bed rest, nutritional and fluid support, and maintenance of blood pressure and oxygenation are important measures, as for all critically ill patients. Other measures include prevention and treatment of complications by providing organ support, maintaining hemodynamic stability, and preventing secondary infection. Primarily it is considered the eradication of the virus as early as possible by indicating antiviral therapy, which is currently being intensively researched, the use of convalescent plasma; here is also evidence of the efficacy of chloroquine / hydroxychloroquine [15, 52], IL-6 inhibitors. The monoclonal antibody directed against the RBD (receptor binding) domain of the MERS-CoV protein S has been shown to have neutralizing activity in *in vitro* plaque assays [34].

#### *Extracorporeal therapies*

Continuous renal replacement therapy (CRS) has been used successfully in the treatment of SARS, MERS and sepsis infections [1, 5]. High volume hemofiltration of 6 l/h eliminated proinflammatory cytokines (IL-6) and improved the Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA) on day 7 in patients with sepsis [9]. However, the potential role of extracorporeal therapy techniques needs to be assessed [36].

The potential mechanisms of kidney involvement in these patients can be didactically divided into three aspects: cytokine damage, organ crosstalk and systemic effects. These mechanisms are profoundly interconnected and have important implications for extracorporeal therapy (Table 1).

#### **Cytokine damage**

Cytokine release syndrome (CRS), also termed “cytokine storm”, can occur in various conditions including sepsis, haemophagocytic syndrome and chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy [31]. The occurrence of CRS in COVID-19 has been documented since the first reports of this disease [16, 44]. In patients with CRS, AKI might occur as a result of intrarenal inflammation, increased vascular permeability, volume depletion and cardiomyopathy, which can lead to cardiorenal syndrome type 1. The syndrome includes systemic endothelial injury, which manifests clinically as pleural effusions, oedema, intra-abdominal hypertension, third-space fluid loss, intravascular fluid depletion and hypotension.

Pro-inflammatory IL-6 is considered to be the most important causative cytokine in CRS. Among patients with COVID-19, the plasma concentration of IL-6 is increased in those with ARDS [44]. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), invasive mechanical ventilation and continuous kidney replacement therapy (CKRT) can also contribute to cytokine generation. Tocilizumab – the anti-IL-6 monoclonal antibody is widely used to treat SEC in patients who have undergone CAR therapy associated with old age, increased

extracorporală (ECMO), ventilația mecanică invazivă și terapia continuă de substituție renală pot contribui, de asemenea, la generarea citokinelor. Tocilizumab – anticorpus monoclonal anti-IL-6 este utilizat pe scară largă pentru tratarea SEC la pacienții care au fost supuși terapiei CAR asociate cu vârsta înaintată, indicele crescut de masă corporală, diabet zaharat, antecedente de insuficiență cardiacă, hipertensiune pulmonară și o dezvoltare rapidă a insuficienței secvențiale a organelor [33].

Producerea excesivă de citokine este implicată în dezvoltarea leziunilor bidirecționale pulmonare și renale. Epiteliul tubular renal lezată promovează reglarea IL-6, iar în studiile la om și animale, creșterea concentrației serice de IL-6 în IRA a fost asociată cu permeabilitate alveolară-capilară crescută și hemoragie pulmonară [19]. Mecanismul direct al leziunii prin IL-6 asupra celulelor epiteliale și endoteliale pulmonare rămâne de explorat în continuare [19]. Un studiu retrospectiv, efectuat pe 201 pacienți cu pneumonie confirmată cu COVID-19 în China, a arătat că 41,8% au dezvoltat sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA) [44]. Vârsta înaintată, hipertensiunea arterială și diabetul au fost asociate cu dezvoltarea SDRA. Deși concentrația serică mai mare de IL-6 nu a fost un factor de risc pentru dezvoltarea SDRA, totuși, el a fost un factor de risc pentru deces la pacienții care au dezvoltat SDRA. Într-o altă cohortă de 41 de pacienți cu pneumonie confirmată cu COVID-19, prevalența SDRA a fost de 27%, iar cea a IRA a fost de 7% [17]. Concentrația de IL-6 a fost similară între pacienții care au fost internați la Terapie Intensivă (39%) și cei care nu au primit îngrijire la Terapie Intensivă, în timp ce concentrația plasmatică a IL-10 a fost mai mare la pacienții care au fost internați la Terapie Intensivă. O concentrație excesiv de mare de mediatori antiinflamatori ar putea fi dăunătoare, deoarece ar putea predispuce pacientul la o stare de imunosupresie relativă. În mod evident, există o diferență uriașă în prevalența IRA la pacienții cu SDRA secundară pneumoniei cu COVID-19 (4,5%), comparativ cu SDRA din cauza pneumoniei cu alte cauze (68%) [33]. Motivele pentru această diferență încă mai trebuie să fie elucidate. Interdependența inimă-rinichi ar putea contribui, de asemenea, la IRA la pacienții cu COVID-19. De exemplu, cardiomiopatie CRS și miocardita virală acută poate contribui atât la congestie renală, hipotensiune arterială și hipoperfuzie renală, ceea ce duce la o reducere a ratei de filtrare glomerulară. ECMO oferă sprijin atât pentru inimă, cât și pentru plămâni și poate fi utilizat împreună cu SRC. Este recomandabil să se conecteze circuitul SRC direct la aparatul ECMO.

### **Efecte sistemic**

Retenția fluidelor poate duce la un dezechilibru al lichidelor la pacienții cu șoc. O astfel de expansiune are un efect negativ în SDRA, deoarece crește fluxul alveolar-capilar și în IRA, deoarece agravează congestia venei renale. Se presupune că apare o situație similară la pacienții cu COVID-19; cu toate acestea, starea echilibrului hidroelectrolitic nu a fost

body mass index, diabet, a history of heart failure, pulmonary hypertension and rapid development of sequential organ failure [33].

Cytokine overproduction is involved in lung-kidney bidirectional damage. Injured renal tubular epithelium promotes the upregulation of IL-6, and in human and animal studies increased IL-6 serum concentration in AKI was associated with higher alveolar-capillary permeability and pulmonary haemorrhage [19]. The direct mechanism of IL-6 injury to lung epithelial and endothelial cells remains to be further explored [19]. A retrospective study of 201 patients with confirmed COVID-19 pneumonia in China showed that 41.8% developed ARDS and 4.5% developed AKI [44]. Older age, hypertension and diabetes were associated with ARDS development. Although higher serum concentration of IL-6 was not a risk factor for the development of ARDS, it was a risk factor for death in patients who developed ARDS. In another cohort of 41 patients with confirmed COVID-19 pneumonia, the prevalence of ARDS was 27% and that of AKI was 7% [17]. IL-6 concentration was similar between patients who were admitted to the ICU (39%) and those who did not receive ICU care, whereas the plasma concentration of the anti-inflammatory cytokine IL-10 was higher in patients who were admitted to the ICU. An excessively high concentration of anti-inflammatory mediators might be harmful as it could predispose the patient to a state of relative immunosuppression. Clearly, a huge difference exists in the prevalence of AKI in patients with ARDS secondary to COVID-19 pneumonia (4.5%) compared with ARDS due to pneumonia with other causes (68%) [33]. The reasons for this difference are yet to be elucidated. Heart-kidney crosstalk could also contribute to AKI in patients with COVID-19. For example, CRS cardiomyopathy and acute viral myocarditis can both contribute to renal vein congestion, hypotension and renal hypoperfusion, leading to a reduction in glomerular filtration rate. ECMO provides support to both the heart and the lungs and can be used in conjunction with CKRT. It is advisable to connect the CKRT circuit directly to the ECMO device.

### **Systemic effects**

Fluid retention may lead to positive fluid balance in patients with shock. Such expansion has a detrimental effect in ARDS, as it increases alveolar-capillary leakage, and in AKI, as it worsens renal vein congestion, leading to renal compartment syndrome. We speculate that a similar clinical picture occurs in patients with COVID-19; however, fluid balance status was not reported in the recent publications. Rhabdomyolysis, metabolic acidosis and hyperkalemia can also occur in patients with COVID-19 and are almost always associated with haemodynamic instability. There are encourages the use of CKRT in these patients [31], preferentially with MCO or T cell therapy and is now also being used empirically in patients with severe COVID-19.

Extracorporeal therapies have also been proposed as approaches to remove cytokines in patients with sepsis [10]

raportată în publicațiile recente. Rabdmioliza, acidoza metabolică și hiperkaliemia pot apărea, de asemenea, la pacienții cu COVID-19 și sunt aproape întotdeauna asociate cu instabilitatea hemodinamică. Utilizarea SRC la pacienții cu COVID-19 sever este, deocamdată, empirică [31].

Au fost propuse terapii extracorporeale ca abordări pentru eliminarea citokinelor la pacienții cu sepsis [10] și ar putea fi benefice la pacienții cu boală critică cu COVID-19 [37]. Rațiunea utilizării acestor terapii este îndepărtarea citokinelor, ce ar putea preveni deteriorarea organelor induse de SEC. Patru abordări diferite pot fi utilizate pentru îndepărtarea citokinelor: hemoperfuzia directă cu ajutorul unui sorbent neutro-macroporos; adsorbția plasmatică pe o rășină după separarea plasmei de sângele integral; SRC cu filtre de fibre tubulare cu proprietăți adsorbitive; SRC cu membrane cu cut-off mediu (MCO) sau cu cut-off înaltă (HCO).

Îndepărtarea citokinelor se efectuează, în principal, cu ajutorul unui sorbent neutro-macroporos. Hemoperfuzia trebuie utilizată timp de  $\geq 2$  ore în 3 zile consecutive. Anticoagulare cu heparină sau citrat ar trebui să fie utilizată în timpul procedurii, împreună cu fluxul de sânge  $>120$  ml/min pentru a preveni coagularea precoce a circuitului. Capacitatea adsorbivă a cartușului este, de obicei, epuizată după 4 ore și se încheie terapia. Filtre SRC cu membrane speciale (acrilonitril și sulfonat de sodiu plus polietilendiamină sau polimetilmetacrilat) de asemenea, adsorb citokinele. Aceste filtre ar trebui să fie schimbate la fiecare 24 de ore din cauza saturației suprafețelor adsorbitive.

### **Interrelația organelor interne**

Descoperirile recente au confirmat relația strânsă dintre leziunile alveolare și tubulare – axa pulmonaro-renală – în SDRA [33]. În 2019, un studiu retrospectiv, care a inclus 357 de pacienți cu SRDA și care nu au avut boală renală cronică sau IRA înainte de prezentarea SRDA, a raportat că pneumonia a fost cauza SRDA la 83% dintre pacienți, iar 68% dintre pacienți au dezvoltat IRA [33]. Stadiul 3 al IRA a apărut la aproape jumătate dintre pacienții cu insuficiență renală. Vârsta înaintată, severitatea mai mare a bolii, diabetul zaharat și echilibrul pozitiv al lichidelor au fost asociate independent cu dezvoltarea IRA. În plus, severitatea IRA a corelat cu membranele HCO. De notat, în comparație cu membranele HCO (high cut-off), membranele MCO (medium cut-off) au densitate mai mare a porilor, cu uniformitate mai importantă în distribuția dimensiunii porilor în intervalul care permite îndepărtarea eficientă și selectivă a moleculelor mijlocii, cum ar fi mioglobina (17 kDa), IL-6 (21 kDa) și IL-10 (18 kDa). Important, caracteristicile intrinseci, cum ar fi configurația tridimensională, hidrofilitatea, legarea proteinelor și sarcina electrică sunt la fel de importante ca dimensiunea porilor în determinarea clearance-ului cu minimizarea pierderii albuminei.

Infecțiile suprapuse pot apărea la pacienți în timpul unei perioade lungi de tratament în terapia intensivă. Astfel, atunci când lipopolizaharida exprimată în membrana bacteriilor

and could potentially be beneficial in critically ill patients with COVID-19 [37]. The rationale for use of these therapies is that cytokine removal could prevent CRS-induced organ damage. Four different approaches can be used for cytokine removal: direct haemoperfusion using a neutro-macroporous sorbent; plasma adsorption on a resin after plasma separation from whole blood; CKRT with hollow fibre filters with adsorptive properties; and high-dose CKRT with medium cut-off (MCO) or high cut-off (HCO) membranes.

Cytokine removal is mainly carried out using a neutro-macroporous sorbent. Haemoperfusion should be used for  $\geq 2$  hours on 3 consecutive days. Anticoagulation with heparin or citrate should be used during the procedure along with blood flow  $>120$  ml/min to prevent premature clotting of the circuit. The adsorptive capacity of the cartridge is usually exhausted after 4 hours and the therapy is concluded. CKRT filters with special membranes (acrylonitrile and sodium methallyl sulfonate plus polyethyleneimine or olymethylmethacrylate) also adsorb cytokines. These filters should be changed every 24 hours owing to the saturation of the adsorptive sites.

### **Organ crosstalk**

Recent findings confirmed the close relationship between alveolar and tubular damage – the lung-kidney axis – in ARDS [33]. In 2019, a retrospective study that included 357 patients with ARDS who did not have chronic kidney disease or AKI before ARDS presentation reported that pneumonia was the cause of ARDS in 83% of patients, and 68% of patients developed AKI [33]. Stage 3 AKI occurred in almost half of the patients with kidney injury. Older age, greater severity of illness, diabetes mellitus and positive fluid balance were independently associated with AKI development. In addition, the severity of AKI was HCO membranes. Of note, compared with HCO membranes, MCO membranes have higher pore density and more uniformity in pore size distribution in the range that enables effective and selective removal of middle molecules such as myoglobin (17 kDa), IL-6 (21 kDa) and IL-10 (18 kDa). Importantly, intrinsic characteristics such as tridimensional configuration, hydrophilicity, protein binding and electrical charge are equally as important as pore size in determining the clearance of solutes while minimizing albumin loss.

Superimposed infections can occur in patients during a long ICU stay. When metabolized by enzymes in the blood, lipopolysaccharide expressed in the membrane of Gram-negative bacteria becomes endotoxin, which can cause septic shock. In the Chinese cohort of 1,099 patients mentioned above, septic shock was present in 11 of 173 (6.4%) patients with severe COVID-19 [46].

It is supposed that septic AKI may occur in such patients and act synergistically with other mechanisms of kidney damage. Haemoperfusion should be used for 2 hours a day for 2 subsequent days. The recommendation for use of anticoagulation during cytokine adsorption also applies to endotoxin adsorption and we suggest a blood flow of around

gram-negative este metabolizată de enzime în sânge, ea devine endotoxină, care poate provoca șoc septic. În cohorta chineză de 1099 de pacienți, șocul septic a fost prezent la 11 din 173 (6,4%) pacienți cu COVID-19 sever [46].

Se presupune că IRA septică poate apărea la astfel de pacienți și să acționeze sinergic cu alte mecanisme de afectare a rinichilor. Hemoperfuzia trebuie utilizată timp de 2 ore pe zi timp de 2 zile consecutive. Recomandarea de utilizare a anticoagulantelor în timpul adsorbției citokinelor se aplică, de asemenea, adsorbției endotoxinelor și se recomandă un flux sanguin de aproximativ 100-120 ml/min. Filtrele SRC cu acrilonitril și sodium metalil sulfonate plus polietilendia-

100-120 ml/min. CKRT filters with acrylonitrile and sodium methallylsulfonate plus polyethyleneimine also have adsorptive capacity for endotoxins. Daily changes of all CKRT filters are recommended irrespective of their composition [23].

A number of studies have analyzed patients' comorbidities. The prevalence of CKD was variable across studies ranging from 0.7 to 6.5% [52]. Only in one cohort of 710 patients, it was reported that 40% of patients had CKD in the form of deranged kidney function, hematuria or proteinuria [4]. Most studies that used regression analysis to predict poor outcome have not identified chronic kidney disease as an

**Tabelul 1.** Mecanisme potențiale de afectare a rinichilor și strategii de tratament în COVID-19.

**Table 1.** Chronic kidney disease as a predisposing comorbidity in the event of COVID-19

Căi <i>Pathway</i>	Mecanism de afectare renală <i>Mechanism of kidney damage</i>	Strategia de tratament sugerată <i>Suggested treatment strategy</i>
Leziune mediată citokinică // <i>Cytokine damage</i>		
Sindromul de eliberare de citokine <i>Cytokine release syndrome</i> Generare crescută de citokine datorită ECMO, ventilației mecanice invazive și/sau SRC <i>Increased cytokine generation owing to ECMO, invasive mechanical ventilation and/or CKRT.</i> Sindromul hemafagocitar <i>Haemophagocytic syndrome</i>	Leziuni directe prin citokine <i>Direct cytokine lesion</i>	Îndepărtarea citokinelor utilizând diverse abordări: hemoperfuzie directă cu sorbent neutro-macroporos; adsorbția plasmatică pe rășină după separarea de sângele integral; SRC cu filtre de fibre tubulare cu proprietăți adsorbitive; SRC cu membrane MCO sau HCO. <i>Cytokine removal using various approaches: direct hemoperfusion using a neutro-macroporous sorbent; plasma adsorption on resin after separation from whole blood; CKRT hollow fibre filters with adsorptive properties; high-dose CKRT with MCO or HCO membranes.</i>
Interrelația organelor interne // <i>Organ crosstalk</i>		
Cardiomiopatie și/sau miocardită virală <i>Cardiomyopathy and/or viral myocarditis</i>	Sindromul cardiorenal tip 1 <i>Cardiorenal syndrome type 1</i>	LVAD, ECMO arterio-venos <i>LVAD, arteriovenous ECMO</i>
Distrugere alveolară <i>Alveolar damage</i>	Hipoxie medulară renală <i>Renal medullary hypoxia</i>	ECMO venovenos <i>Venovenous ECMO</i>
Presiunea ridicată în căile respiratorii și hipertensiunea intraabdominală <i>High peak airway pressure and intra-abdominal hypertension</i>	Sindrom de compartiment renal <i>Renal compartment syndrome</i>	ECMO venovenos, îndepărtare extracorporeală de CO <sub>2</sub> , SRC <i>Venovenous ECMO, extracorporeal CO<sub>2</sub> removal, CKRT</i>
Rabdomioliză <i>Rhabdomyolysis</i>	Toxicitate tubulară <i>Tubular toxicity</i>	SRC utilizând o membrană HCO sau MCO <i>CKRT using a HCO or MCO membrane</i>
Efecte sistemice // <i>Systemic effects</i>		
Bilanț pozitiv al fluidelor <i>Positive fluid balance</i>	Sindrom de compartiment renal <i>Renal compartment syndrome</i>	Ultrafiltrare continuă și diuretice <i>Continuous ultrafiltration and diuretics</i>
Leziuni endoteliale, pierderea de lichid în spațiul al treilea și hipotensiune arterială <i>Endothelial damage, third-space fluid loss and hypotension</i>	Hipoperfuzie renală <i>Renal hypoperfusion</i>	Vasopresoare și repleție volemică <i>Vasopressors and fluid expansion</i>
Rabdomioliză <i>Rhabdomyolysis</i>	Toxicitate tubulară <i>Tubular toxicity</i>	SRC utilizând o membrană HCO sau MCO <i>CKRT using a HCO or MCO membrane</i>
Endotoxine <i>Endotoxins</i>	IRA septică <i>Septic AKI</i>	Îndepărtarea endotoxinei folosind fibre de polisteren funcționalizate cu polimixină-B <i>Endotoxin removal using polystyrene fibres functionalized with polymixin-B</i>

Notă: IRA – insuficiență renală acută; SRC – terapie de substituție renală continuă; ECMO – oxigenare transmembranară extracorporeală; HCO – membrană cu cut-off înalt; LVAD – dispozitiv de asistență a ventricolului stâng; MCO – membrană cu cut-off mediu.

Note: AKI – acute kidney injury; CKRT – continuous kidney replacement therapy; ECMO – extracorporeal membrane oxygenation; HCO – high cut-off; LVAD – left ventricular assist device; MCO – medium cut-off.

mină au, de asemenea, capacitatea adsorbivă pentru endotoxină. Se recomandă schimbul zilnic al tuturor filtrelor SRC, indiferent de compoziția lor [23].

O serie de studii au analizat comorbiditățile pacienților. Prevalența bolii cronice renale (BCR) a fost variabilă, fiind cuprinsă între 0,7 și 6,5% [52]. Doar într-una din cohorte, cea de 710 pacienți, s-a raportat că 40% dintre ei aveau BCR sub formă de funcție renală dereglată, hematurie sau proteinurie [4]. Mai multe studii care au utilizat analiza de regresie pentru prezicerea unui efect nefavorabil, nu au identificat că boala renală cronică să fie un factor important de prognostic [13]. Lipsa menționării BCR printre factorii prognostici ai SARS-CoV-2, denotă faptul că pacienții cu BCR nu prezintă un risc mai mare de infecție cu SARS-CoV-2 [52].

Dar totuși, e cunoscut faptul că pacienții cu boală cronică renală în stadiu final, aflați la hemodializă, au rezistență imună mai slabă față de diverse tipuri de infecții. Impactul infecției cu COVID-19 asupra pacienților hemodializați merită investigații suplimentare. Un studiu a analizat datele a 230 pacienți în Wuhan. Caracteristicile clinice ale pacienților dializați, așa cum au fost raportate în această cohortă, au fost de o expresie moderată. Au fost 7 decese printre pacienții dializați în timpul declanșării focarului de infecție, cu toate acestea, cauzele de deces nu au fost atribuite COVID-19 [30].

#### ***Mortalitatea specifică renală cauzată de COVID-19***

Principalele cauze ale mortalității la pacienții infectați cu COVID-19 sunt sepsisul și sindromul de detresă respiratorie acută. Acest fapt a fost observat în mai multe cohorte. Într-un studiu prospectiv amplu, s-a demonstrat că dezvoltarea IRA la pacienții infectați cu COVID-19 a fost asociată cu o mortalitate de 4 ori mai mare [4].

În alte rapoarte, cauzele renale specifice nu au fost cele mai comune sau de planul doi după frecvență a mortalității de COVID-19. Într-un studiu retrospectiv pe 101 pacienți cu COVID-19 care nu au supraviețuit, incidența IRA a fost de 23%; nu a existat diferență semnificativă între pacienții care au murit în decurs de 3 zile și pacienții care au murit ulterior în ceea ce privește incidența IRA (25% vs 21%,  $p = 0,611$ ). În această cohortă, IRA a fost a 3-a principală cauză de deces, după cele respiratorii și cardiovasculare.

Într-un singur studiu centralizat în China, boala cronică a rinichilor a fost prezentă la 7 din 323 de pacienți (2%). Creșterea de BUN >88 mmol/l a fost asociată cu creșterea de 2 ori a riscului pentru un rezultat clinic mai rezervat. Nivelul creatininei serice inițiale mai mic de 88 mmol/l s-a asociat cu reducerea consecințelor nefavorabile cu 63%. În alt raport, din 82 de pacienți cu COVID-19 confirmat și care nu au supraviețuit, procentul de IRA a fost de 31% [49].

#### ***Prevenirea și atenuarea COVID-19 la pacienții dializați***

Până la momentul redactării acestei lucrări, nu exista niciun consens și nicio aprobare formală a vreunei medicații pentru COVID-19 la pacienții dializați. Acest fapt impune utilizarea exhaustivă a tuturor măsurilor de prevenire a

important prognostic factor [13]. The lack of stratification of CKD among the prognostic factors of SARS-CoV, denotes that patients with CKD are not particularly at a higher risk of SARS-CoV-2 infection [52].

However, patients with end stage renal disease on hemodialysis have a lower immunity status to various types of infections. The impact of COVID-19 infection on haemodialysis patients merits further investigations. The only study involved 230 in Wuhan. During COVID-19 outbreak, 37 patients and 4 health care providers became infected. The clinical features of haemodialysis patients as reported in this cohort were mild. 7 deaths occurred among dialysis patients during the outbreak; however causes of death were not attributed to COVID-19 [30].

#### ***Renal specific mortality due to COVID-19***

The leading causes of mortality in COVID-19 infected patients are sepsis and ARDS. This has been observed in several cohorts. In a large prospective study, it was shown that the development of AKI in patients infected with COVID-19, was associated with four fold increase in the mortality [4].

In other reports, renal specific causes were not the most common or the second most common of mortality of COVID-19. In a retrospective study of 101 non surviving COVID-19 patients, the incidence of AKI was 23%, there was no significant difference between patients who died within 3 days and patients who died later as regards AKI incidence (25% vs 21%,  $p = 0.611$ ). In this cohort AKI was the 3<sup>rd</sup> leading cause of death after respiratory and cardiovascular causes.

In a single centered study in China, chronic kidney disease was present in 7 out of 323 patients (2%), 4 patients and 3 had non severe disease. The elevation of of BUN >88 mmol/L was associated with 2 fold increase in the chance of poor clinical outcome. Baseline serum creatinine of less than 88 mmol/L was associated with 63% reduction in the development of poor outcome. In another report of 82 non surviving patients with confirmed COVID-19, the AKI percentage was 31% [49].

#### ***Prevention and mitigation of COVID-19 among dialysis patients***

Up till the time of writing of this paper, there is no consensus and formal approval of any medication for COVID-19. This fact mandates exhausting all measures to prevent the transmission of infection. In this respect, the centers for disease control and prevention (CDC) have issued an interim guideline for hemodialysis centers. The guideline emphasizes the importance of early recognition and isolation of cases while attending their scheduled sessions [24]. This mandate treating confirmed cases of COVID-19 hemodialysis in designated rooms with droplet infection prevention precautions; patients with confirmed or suspected COVID 19 should be separated by 6 feet distance (1,80 meters).

The instructions for hemodialysis patients should be centralized around reporting any new symptoms of fever,

transmiterii infecției. În acest sens, Centrele pentru controlul și prevenirea bolilor (CDC) au emis un ghid provizoriu pentru centrele de hemodializă. Ghidul subliniază importanța recunoașterii timpurii și izolarea cazurilor [24]. Acesta mandatează tratarea cazurilor confirmate de COVID-19 cu hemodializă în camere desemnate, cu măsuri de prevenire a infecțiilor cu răspândire prin picături; pacienții cu COVID-19 confirmat sau suspectat trebuie separați printr-o distanță de 6 picioare (1,80 metri).

Instrucțiunile pentru pacienții aflați la hemodializă ar trebui să fie centralizate în jurul semnalării oricăror noi simptome de febră, tuse. Pacienții trebuie să fie instruiți cu privire la utilizarea corectă a măștilor de față și utilizarea șervețelelor în timpul strănutului sau tusei pentru prevenirea răspândirii infecției [2].

Este de anticipat o presiune extraordinară asupra unităților de hemodializă. În paralel, există o serie de sugestii de corespundere a resurselor. Aceste sugestii practice vizează reducerea suprasolicității asupra unităților de hemodializă. Una dintre sugestiile posibile este schimbarea formei regimului de dializă de trei ori pe săptămână la două ori pe săptămână.

### Concluzii

Evoluțiile medicamentelor au permis vindecarea multor boli și maladii induse de infecții. Anti-microbienele și vaccinările au protejat ființele umane de multe boli transmisibile. În mod clasic, BCR nu este considerată o maladie transmisibilă [39], diabetul și hipertensiunea arterială fiind etiologiile cele mai comune. Bolile cronice glomerulare și interstițiale sunt și în continuare printre principalele cauze, în particular, în regiunile în curs de dezvoltare și cele subdezvoltate ale lumii [20].

Infecțiile prin diferite mecanisme provoacă un șir de boli renale, care variază de la IRA, glomerulonefrită acută și cronică, nefrite interstițiale, pielonefrită și uropatii, de multe ori obstructive. Asocierea dintre diverși agenți infecțioși a fost constatată în numeroase sindroame renale, inclusiv, BRC de etiologie necunoscută, raportată în diverse părți ale lumii.

Mulți pacienți cu IRA progresează spre BRC, adică, de la anomaliile urinare asimptomatice – proteinurie, hematurie, acidificare urinară și defecte de concentrare până la faza terminală a BCR, care necesită dializă sau transplant renal [7, 54].

În anumite părți ale lumii, unde infecțiile rămân frecvente în rândul populației, contribuția directă și indirectă a infecțiilor la dezvoltarea și progresia disfuncției renale nu poate fi subestimată. Controlul infecțiilor în multe părți ale lumii este limitat din cauza sărăciei, comportamentului social, densității mari a populației, defrișării, accesului inadecvat la apă potabilă sigură și a unui serviciu medical precar [21]. Reactivarea unor diverse infecții și apariția noilor microorganismele este o tendință mai recentă în lumea dezvoltată, conducând la provocări diagnostice și rezultate incerte [28].

Penuria datelor nu permit o evaluare exactă a impactului

cough. Patients should be instructed on the proper use of face masks and using tissues when sneezing or coughing to prevent spread of infections [2].

There is an anticipated extraordinary strain on hemodialysis facilities. In parallel, there are a number of suggestions to match the resources. These practical suggestions aim at reduction of the strain on hemodialysis units. One of the possible suggestions is changing the dialysis regimen from three times weekly to twice weekly.

### Conclusions

Evolutions in medicines led to cure of many diseases and infection related diseases are one of them. Anti-microbials and vaccinations prevented human beings from many communicable diseases. Classically, CKD is considered a non-communicable disease [39], and diabetes and hypertension are common etiologies. Chronic glomerular and interstitial diseases are still amongst the leading causes especially in developing and underdeveloped parts of the world [20].

Infections by various mechanisms cause spectrum of renal disease ranging from AKI, acute and chronic GN, interstitial nephritis, pyelonephritis and many times obstructive uropathies. Association of various infectious agents has been implicated in many renal syndromes including CKD of unknown etiology (CKDu) reported from various parts of the world.

Many patients with AKI progress to CKD i.e., form asymptomatic urinary abnormalities i.e., proteinuria, hematuria, urinary acidification and concentration defects to ESRD requiring dialysis or renal transplantation [7, 54].

In parts of the world where infections remain common in the population, the direct and indirect contribution of infections on development and progression of renal dysfunction cannot be underestimated. Infection control practices in large parts of the world is limited by poverty, social behavior, high population density, deforestation, inadequate access to safe drinking water and poor health care facilities [21]. Re-emergence of various infections has been a recent pattern in the developed world leading to uncertain diagnostic challenges and the outcomes [28].

Limited data in literature limits an accurate assessment of impact of infections on prevalence of kidney disease. Early detection and aggressive treatment of infections with effective anti-microbial agents may limit the degree of renal injury. Many forms of infectious AKI may be prevented by effective vector control practices. Proper referral and follow-up is imperative to identify those with higher risk of progressive renal disease.

### Authors' contribution

All authors equally participated in elaboration and writing of manuscript. All authors read and accepted the final version of the article.

### Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

infecțiilor asupra prevalenței bolilor renale. Depistarea precoce și tratamentul agresiv al infecțiilor cu agenți anti-microbieni eficienți pot limita gradul de leziune renală. Multe forme de IRA infecțioase pot fi prevenite prin practici eficiente de control vectorial. Recomandarea și urmărirea corespunzătoare este imperativă pentru a identifica pe cei cu risc mai mare de boală renală progresivă.

### Contribuția autorilor

Toți autorii au participat în mod egal la elaborarea și scrierea manuscrisului. Toți autorii au citit și au aprobat versiunea finală a articolului.

### Declarația conflictului de interes

Nimic de declarat.

### Referințe / references

- Arabi Y, Arifi A, Balkhy H. *et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with middle east respiratory syndrome coronavirus infection. *Ann. Intern. Med.*, 2014; 160: 389-397. doi:10.7326/M13-2486.
- Basile C, Combe C, Pizzarelli F. *et al.* Recommendations for the prevention, mitigation and containment of the emerging SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in haemodialysis centres. *Nephrol. Dial. Transplant*, 2020; doi:10.1093/ndt/gfaa069.
- Chawla L, Kimmel P. Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. *Kidney Int.*, 2012; 82 (5): 516-524. doi:10.1038/ki.2012.208.
- Cheng Y, Luo R, Wang K *et al.* Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.*, 2020; 97 (5): 829-838. doi:10.1016/j.kint.2020.03.005.
- Chu K, Tsang W, Tang C. *et al.* Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney Int.*, 2005; 67 (2): 698-705. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.67130.x.
- Diao B, Feng Z, Wang C. *et al.* Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. *medRxiv*, 2020; doi:10.1101/2020.03.04.20031120.
- Fortarezza F, Id F, Pezzuto I. COVID-19 nephropathy: what could pathologist say? *J Nephropathol*, 2020; 9 (4): 32. doi:10.34172/jnp.2020.32.
- 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 (1). doi:10.5582/BST.2020.01047.
- Ghani R, Zainudin S, Ctkong N. *et al.* Serum IL-6 and IL-1-ra with sequential organ failure assessment scores in septic patients receiving high-volume haemofiltration and continuous venovenous haemofiltration. *Nephrology*, 2006; 11 (5): 386-393. doi:10.1111/j.1440-1797.2006.00600.x.
- Girardot T, Schneider A, Rimmelé T. Blood purification techniques for sepsis and septic AKI. *Semin Nephrol.*, 2019; 39 (5): 505-514. doi:10.1016/j.semnephrol.2019.06.010.
- Gorbalenya A, Baker S, Baric R. *et al.* Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: the species and its viruses—a statement of the Coronavirus Study Group. *bioRxiv*. February 2020: 2020.02.07.937862. doi:10.1101/2020.02.07.937862.
- Gu J, Gong E, Zhang B. *et al.* Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J. Exp. Med.*, 2005; 202 (3): 415-424. doi:10.1084/jem.20050828.
- Guan W, Ni Z, Hu Y. *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.*, 2020; 382 (18): 1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krueger N, Mueller M, Drosten C, Poehlmann S. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. *bioRxiv*, 2020. doi:10.1101/2020.01.31.929042.
- Hu L, Chen S, Fu Y. *et al.* Risk factors associated with clinical outcomes in 323 covid-19 patients in Wuhan, China. *medRxiv*, 2020: 2020.03.25.20037721. doi:10.1101/2020.03.25.20037721.
- Huang C, Wang Y, Li X. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *www.thelancet.com*. 2020; 395: 497. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Huang C, Wang Y, Li X. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020; 395 (10223): 497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Hui D, Azhar E, Madani T. *et al.* The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health. The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis.*, 2020; 91: 264-266. doi:10.1016/j.ijid.2020.01.009.
- Husain-Syed F, Slutsky A, Ronco C. Lung-kidney cross-talk in the critically ill patient. *Am J Respir Crit Care Med.*, 2016; 194 (4): 402-414. doi:10.1164/rccm.201602-0420CP.
- Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K. *et al.* Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*, 2013; 382 (9888): 260-272. doi:10.1016/S0140-6736(13)60687-X.
- Jha V, Prasad N. CKD and infectious diseases in Asia Pacific: challenges and opportunities. *Am J Kidney Dis.*, 2016; 68 (1): 148-160. doi:10.1053/j.ajkd.2016.01.017.
- Kataoka M, Ishida K, Ogasawara K. *et al.* Serial section array scanning electron microscopy analysis of cells from lung autopsy specimens following fatal A/H1N1 2009 pandemic influenza virus infection. *J. Virol.*, 2019; 93 (19). doi:10.1128/JVI.00644-19.
- Klein D, Foster D, Walker P. *et al.* Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: a post hoc analysis of the EUPHRATES trial. *Intensive Care Med.*, 2018; 44 (12): 2205-2212. doi:10.1007/s00134-018-5463-7.
- Kliger A, Silberzweig J. Mitigating risk of COVID-19 in dialysis facilities. *Clin J Am Soc Nephrol.*, March 2020. doi:10.2215/CJN.03340320.
- Larsen C, Bourne T, Wilson J, Saqqa O, Sharshir M. Collapsing glo-

- merulopathy in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Kidney Int Reports.*, 2020. doi:10.1016/j.ekir.2020.04.002
26. Li W, Wong S, Li F *et al.* Animal origins of the severe acute respiratory syndrome coronavirus: insight from ACE2-S-protein interactions. *J Virol.*, 2006; 80 (9): 4211-4219. doi:10.1128/jvi.80.9.4211-4219.2006
  27. Mehta R, Cerdá J, Burdmann E. *et al.* International Society of Nephrology's initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *Lancet.*, 2015; 385 (9987): 2616-2643. doi:10.1016/S0140-6736(15)60126-X.
  28. Morens D, Folkers G, Fauci A. The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases. *Nature.*, 2004; 430 (6996): 242-249. doi:10.1038/nature02759.
  29. Mubarak M, Nasri H. Covid-19 nephropathy; an emerging condition caused by novel coronavirus infection. *J Nephrothol.*, 2020; 9 (3): e21-e21. doi:10.34172/jnp.2020.21.
  30. Naicker S, Yang C-W, Hwang S-J, Liu B-C, Chen J-H, Jha V. The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys, 2020. doi:10.1016/j.kint.2020.03.001.
  31. Neelapu S, Tummala S, Kebriaei P *et al.* Chimeric antigen receptor T-cell therapy-assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol.*, 2018; 15 (1): 47-62. doi:10.1038/nrclinonc.2017.148.
  32. Pacciarini F, Ghezzi S, Canducci F *et al.* Persistent replication of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus in human tubular kidney cells selects for adaptive mutations in the membrane protein. *J Virol.*, 2008; 82 (11): 5137-5144. doi:10.1128/jvi.00096-08.
  33. Panitchote A, Mehkri O, Hasting A. *et al.* Factors associated with acute kidney injury in acute respiratory distress syndrome. *Ann Int Care.*, 2019; 9 (1): 74. doi:10.1186/s13613-019-0552-5.
  34. Park B, Maharjan S, Lee S. *et al.* Generation and characterization of a monoclonal antibody against MERS-CoV targeting the spike protein using a synthetic peptide epitope-CpG-DNA-liposome complex. *BMB Rep.*, 2019; 52 (6): 397-402. doi:10.5483/BMBRep.2019.52.6.185.
  35. Putzu A, Fang M, Boscolo Berto M. *et al.* Blood purification with continuous veno-venous hemofiltration in patients with sepsis or ARDS: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Anesthesiol.*, 2017; 83 (8): 867-877. doi:10.23736/S0375-9393.17.11946-2.
  36. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol.*, 2020. doi:10.1038/s41581-020-0284-7.
  37. Ronco C, Reis T, De Rosa S. Coronavirus Epidemic and Extracorporeal Therapies in Intensive Care: si vis pacem para bellum. *Blood Purif.*, 2020; 49 (3): 255-258. doi:10.1159/000507039.
  38. Shi Q, Zhao K, Yu J *et al.* Clinical characteristics of 101 non-surviving hospitalized patients with COVID-19: a single center, retrospective study. *medRxiv.*, 2020. doi:10.1101/2020.03.04.20031039.
  39. Tonelli M, Agarwal S, Cass A. *et al.* How to advocate for the inclusion of chronic kidney disease in a national noncommunicable chronic disease program. *Kidney Int.*, 2014; 85 (6): 1269-1274. doi:10.1038/ki.2012.488.
  40. Venkatachalam M, Weinberg J, Kriz W, Bidani A. Failed tubule recovery, AKI-CKD transition, and kidney disease progression. *J Am Soc Nephrol.*, 2015; 26 (8): 1765-1776. doi:10.1681/ASN.2015010006.
  41. Volunteers A-2019-nCoV, Li Z, Wu M. *et al.* Caution on Kidney Dysfunctions of 2019-nCoV Patients. *medRxiv.* March, 2020: 2020.02.08.20021212. doi:10.1101/2020.02.08.20021212.
  42. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric R, Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS Coronavirus. *J Virol.* 2020; 94 (7). doi:10.1128/jvi.00127-20.
  43. Wang L, Li X, Chen H. *et al.* Coronavirus Disease 19 infection does not result in acute kidney injury: an analysis of 116 hospitalized patients from Wuhan, China. *Am J Nephrol.*, March 2020: 1-6. doi:10.1159/000507471.
  44. Wu C, Chen X, Cai Y. *et al.* Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.*, 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
  45. Pan X, Xu D, Zhang H. *et al.* Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive Care Med.*, March 2020: 1-3. doi:10.1007/s00134-020-06026-1.
  46. Yan S, Song X, Lin F. *et al.* Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in Hainan, China. *medRxiv.* March 2020: 2020.03.19.20038539. doi:10.1101/2020.03.19.20038539.
  47. Yang Y, Shi J, Ge S. *et al.* Effect of continuous renal replacement therapy on all-cause mortality in COVID-19 patients undergoing invasive mechanical ventilation: a retrospective cohort study. *medRxiv.* March 2020: 2020.03.16.20036780. doi:10.1101/2020.03.16.20036780.
  48. Yeung M, Yao Y, Jia L. *et al.* MERS coronavirus induces apoptosis in kidney and lung by upregulating Smad7 and FGF2. *Nat Microbiol.*, 2016; 1 (3). doi:10.1038/nmicrobiol.2016.4.
  49. Zhang B, Zhou X, Qiu Y. *et al.* Clinical characteristics of 82 death cases with COVID-19. *medRxiv.* 2020. doi:10.1101/2020.02.26.20028191.
  50. Zhang F, Liang Y. The potential risk of kidney vulnerable to novel coronavirus 2019 infection. *Am J Physiol Renal Physiol.*, May 2020. doi:10.1152/ajprenal.00085.2020.
  51. Zhang H, Penninger J, Li Y, Zhong N, Slutsky A. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.*, 2020; 46 (4): 586-590. doi:10.1007/s00134-020-05985-9.
  52. Zhao W, Yu S, Zha X. *et al.* Clinical characteristics and durations of hospitalized patients with COVID-19 in Beijing: a retrospective cohort study. *medRxiv.* 2020: 2020.03.13.20035436. doi:10.1101/2020.03.13.20035436.
  53. 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.*, March 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
  54. Zhou P, Yang X, Wang X. *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.*, 2020; 579 (7798): 270-273. doi:10.1038/s41586-020-2012-7.
  55. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.*, 2020. doi:10.1007/s11684-020-0754-0.
  56. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it).





## ARTICOL DE SINTEZĂ

## Bolile reumatologice în contextul pandemiei COVID-19: sinteză de literatură

Liliana Groppa<sup>1†</sup>, Serghei Popa<sup>1†</sup>, Lia Chişlari<sup>1†</sup>, Elena Deseatnicov<sup>1†</sup>, Victor Cazac<sup>1†</sup>, Daniela Cepoi<sup>1†</sup>, Iuliana Radu<sup>1†</sup>, Alesea Nistor<sup>1†</sup>

<sup>1</sup>Disciplina de reumatologie și nefrologie, Departamentul de medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chişinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 01.07.2020

Data acceptării spre publicare: 03.08.2020

### Autor corespondent:

Liliana Groppa, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Disciplina de reumatologie și nefrologie

Departamentul de medicină internă

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

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

e-mail: liliana.groppa@usmf.md

## REVIEW ARTICLE

## Rheumatic diseases in the context of the COVID-19 pandemic: review article

Liliana Groppa<sup>1†</sup>, Serghei Popa<sup>1†</sup>, Lia Chislari<sup>1†</sup>, Elena Deseatnicov<sup>1†</sup>, Victor Cazac<sup>1†</sup>, Daniela Cepoi<sup>1†</sup>, Iuliana Radu<sup>1†</sup>, Alesea Nistor<sup>1†</sup>

<sup>1</sup>Discipline of rheumatology and nephrology, Department of internal medicine, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 01.07.2020

Accepted for publication on: 03.08.2020

### Corresponding author:

Liliana Groppa, PhD, univ. prof.

Discipline of rheumatology and nephrology

Department of internal medicine

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

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

e-mail: liliana.groppa@usmf.md

### Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Influența infecției cu virusul SARS-CoV-2 asupra dezvoltării, evoluției și particularităților de management ale maladiilor reumatice sunt subiecte puțin studiate în contextul pandemiei COVID-19.

### Ipoteza de cercetare

Infecția cu virusul SARS-CoV-2 este un factor ce necesită a fi considerat în evoluția și managementul pacienților cu maladii reumatologice.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

A fost efectuat un studiu sistematic al literaturii științifice, pentru a evidenția relațiile posibile între infecția cu virusul SARS-CoV-2 și maladiile reumatologice, cât și a particularităților de management a pacienților cu COVID-19 și boli reumatologice.

### Rezumat

**Introducere.** Pandemia COVID-19 este un subiect important pentru reumatologi și pacienții cu maladii reumatice, luând în considerație că majoritatea pacienților cu maladii reumatologice administrează tratament imunosupresiv, care poartă în sine risc sporit de complicații infecțioase. Prin urmare, este critic de a cerceta dacă acest grup de pacienți sunt mai vulnerabili în fața infecției cu virusul SARS-CoV-2, comparativ cu populația generală.

### What is not known yet, about the topic

The influence of SARS-CoV-2 virus infection on the development, evolution and management features of rheumatic diseases are yet to be studied in the context of the COVID-19 pandemic.

### Research hypothesis

SARS-CoV-2 virus infection is a factor that needs to be considered in the evolution and management of patients with rheumatic disease.

### Article's added novelty on this scientific topic

A systematic literature review was conducted, with the purpose to highlight the possible relationships between SARS-CoV-2 virus infection and rheumatic diseases, as well as the management features of patients with COVID-19 and rheumatic diseases.

### Abstract

**Introduction.** The COVID-19 pandemic is an important topic for rheumatologists and patients with rheumatic diseases, considering that most patients with rheumatic diseases administer immunosuppressive treatment, which carries an increased risk of infectious complications. Therefore, it is critical to investigate whether this group of patients are more vulnerable to SARS-CoV-2 virus infection compared to the general population.

**Material și metode.** Cercetarea dată reprezintă revista sistematică a literaturii științifice de specialitate, începând cu debutul răspândirii infecției în decembrie 2019 până la începutul lunii mai 2020. Au fost selectate publicații cu diferite nivele de evidență, care abordează infecția cu virusul SARS-CoV-2 în contextul pacienților reumatologici, utilizând câteva baze de date științifice (*Cochrane Library, NCBI* etc.), motoare de căutare cu conținut științific (*PubMed, Google Scholar*), cât și reviste științifice de specialitate cu factor de impact. Drept cuvinte cheie au servit „*COVID-19 and rheumatic disease*”, „*COVID-19 and immune disorder*”, „*management of rheumatic disease in COVID-19 patients*”. Fiecare publicație a fost revizuită de cel puțin 2 co-autori. Ulterior, publicațiile au fost stratificate în funcție de relevanță și gradul de evidență, cu sinteza ulterioară a revistei literaturii.

**Rezultate.** În urma procesului de selecție, au fost selectate 93 articole în baza cărora s-a efectuat sinteza revistei literaturii, în care s-au relevat elemente imunopatogenetice caracteristice infecției cu virusul SARS-CoV-2 și potențiale elemente comune cu maladiile reumatologice inflamatorii și autoimune. În lumina ultimelor, s-au punctat manifestările COVID-19 care ar putea mima maladiile reumatologice. S-au stabilit principiile de evaluare, stratificare pe grupuri de risc și management a pacienților reumatici cu COVID-19, cât și principiile de utilizare a preparatelor cu efect asupra sistemului imun în contextul pacientului cu maladie reumatică și infecție cu virusul SARS-CoV-2.

**Concluzii.** Pandemia COVID-19 impune studiul caracteristicilor virusului cu scop de minimizare a incidenței cazurilor severe. Opinia experților și acumularea rapidă a dovezilor este în prezent cel mai bun mod de a evita greșelile majore. În contextul leziunilor organice imun-mediate de virusul SARS-CoV-2, reumatologul este chemat să decidă asupra imunosupresiei adecvate.

**Cuvinte cheie:** COVID-19, SARS-CoV-19, boli reumatologice, imunosupresoare.

## Introducere

Erupția pandemică a infecției cu virusul SARS-CoV-2 a ridicat nenumărate provocări fără precedent, atât medicale, cât și socio-economice. Una din provocările importante este managementul pacienților cu boli reumatice inflamatorii. Până în prezent, există puține date bazate pe dovezi pentru a justifica științific recomandările pentru conduita terapeutică a pacienților cu boli de sistem ale țesutului conjunctiv. Majoritatea experților se bazează pe un consens, luând în considerare procedurile analoge pentru alte infecții virale, dar și fapte deja cunoscute despre infecția cu virusul SARS-CoV-2. Sunt stringent necesare recomandări pentru profilaxia infecției la pacienții reumatici, aprecierea grupului de risc de infecție severă printre pacienții reumatici, tratamentul antireumatic administrat pacienților cu și fără semne ale COVID-19, interrelația medicamentelor antireumatice și infecției, interferența virusului cu bolile autoimune etc [1, 2].

**Material and methods.** This research is a systematic literature review, including publications starting with the onset of the spread of infection in December 2019 until early May 2020. Publications with different levels of evidence addressing SARS-CoV-2 virus infection in the context of rheumatology patients have been selected, using several scientific databases (*Cochrane Library, NCBI* etc.), search engines with scientific content (*PubMed, Google Scholar*), as well as specialized scientific journals with impact factor. The key words were “*COVID-19 and rheumatic disease*”, “*COVID-19 and immune disorder*”, “*management of rheumatic disease in COVID-19 patients*”. Each publication was reviewed by at least 2 co-authors. Subsequently, the publications were sorted according to relevance and degree of evidence, with the subsequent synthesis of the literature review.

**Results.** Following the selection process, 93 articles were used in the following literature review, in which immunopathogenic elements characteristic of SARS-CoV-2 virus infection and potential common features with inflammatory and autoimmune rheumatic diseases were revealed. In light of the latter, COVID-19 manifestations have been pointed out that could mimic rheumatic diseases. The principles of assessment, stratification by risk groups and management of rheumatic patients with COVID-19 were established, as well as the principles of use of drugs with effect on the immune system in the context of the patient with rheumatic disease and SARS-CoV-2 virus infection.

**Conclusions.** The COVID-19 pandemic imposes the study of the characteristics of the virus in order to minimize the incidence of severe cases. Expert opinion and the rapid accumulation of evidence is currently the best way to avoid major mistakes. In the context of immune-mediated organ lesions by SARS-CoV-2 virus, the rheumatologist is called upon to decide on appropriate immunosuppression.

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-19, rheumatic disease, immunosuppressors.

## Introduction

The pandemic eruption of SARS-CoV-2 virus infection has raised countless unprecedented challenges, both medical, social and economic. One of the important challenges is the management of patients with inflammatory rheumatic diseases. Up until this day, there is little evidence-based data to scientifically justify recommendations for the therapeutic conduct of patients with connective tissue system diseases. Most experts act on consensus, considering procedures similar for other viral infections, as well as already known facts about SARS-CoV-2 virus infection. Recommendations for the prophylaxis of infection in rheumatic patients, the identification of the risk group for severe infection among rheumatic patients, anti-rheumatic treatment administered to patients with and without COVID-19 clinical signs, the interrelationship of anti-rheumatic drugs and infection, virus interference with autoimmune diseases and many others are urgently needed [1, 2].

## Material și metode

Au fost selectate publicații cuprinse între perioada 18.12.2019 – 10.05.2020. Luând în considerare timpul limitat de la apariția COVID-19, s-a decis de a include în cercetare studii cu grad variat de evidență: studii clinice randomizate, studii clinice non-randomizate, studii de cohortă prospective și retrospective, studii caz-control retrospective și prospective, studii non-comparative, serii de cazuri și raport de caz, precum și revirurile sistematice ale literaturii. Au fost incluse cercetări cu orice durată. Drept surse de selectare ale publicațiilor au servit:

- bazele de date științifice (*Cochrane Library*, *MEDLINE*, *CENTRAL*, *Research4Life*, *Embase*, *Clinical Trials Registry*, *SCOPUS*, *WHO Global Index Medicus*);
- motoare de căutare cu conținut științific (*NCBI*, *Google Scholar*);
- informația sistematică a revistelor științifice de profil reumatologic cu factor de impact (*The Journal of Rheumatology*, *International Journal of Clinical Rheumatology*, *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology*, *Journal of Medical Case Reports*, *Clinical Rheumatology*, *Arthritis Research & Therapy*, *Osteoarthritis and Cartilage*, *Current Rheumatology Reviews*, *Arthritis & Rheumatology*, *Annals of the Rheumatic Diseases*, *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, *Lupus*, *Journal of Clinical Rheumatology*, *Nature Reviews Rheumatology*, *Rheumatology*).

Au fost căutate publicații științifice care abordau activitățile clinice și științifice ale serviciului reumatologic în contextul pandemiei COVID-19. Drept cuvinte cheie au fost folosite „COVID-19”, „coronavirus”, „SARS-CoV-2”, „boli reumatice”, „reumatologie”, „imunosupresoare”, „tratament biologic”. Au fost selectate publicațiile în limba engleză sau altă limbă posedată de către echipa de cercetare (rusă, italiană, spaniolă, franceză, germană). Publicațiile în afara surselor științifice de specialitate (bloguri, vloguri, rețele de socializare, interviuri etc.) au fost excluse din cercetare. Restricții în privința populației participante la studiu nu au fost aplicate. Fiecare articol selectat a fost revăzut de cel puțin încă un participant la cercetare. În total, au fost obținute 93 publicații cu diferite nivele de evidență (studii clinice randomizate și non-randomizate, ghiduri de management și screening, declarații, serii de cazuri, raporturi de caz, reviste ale literaturii). Luând în considerație conținutul limitat al datelor, sinteza datelor a avut loc în baza analizei comparative și narative ale informațiilor publicate în sursele selectate, cu discuții și concluzii din partea autorilor.

## Rezultate

În patogenia COVID-19 se implică un număr mare de chemokine, citokine și leucocite, precum și niveluri crescute de citokine pro-inflamatorii plasmatică și proteina C-reactivă [3-5]. Șansele de infectare sunt mai mari la prezența dispneei, tusei uscate, la o persoană ce este în contact cu un pacient COVID-19 sau a călătorit într-o zonă pandemică [6-9]. În

## Material and methods

Publications were selected between 18.12.2019 and 10.05.2020. Taking into account the limited time since the occurrence of COVID-19, it was decided to include studies with varying degrees of evidence: randomized clinical trials, non-randomized clinical trials, prospective and retrospective cohort studies, retrospective and prospective case-control studies, non-comparative case series studies and case reports as well as systematic literature reviews. Research of any length was included. As sources of selection of publications served:

- scientific databases (*Cochrane Library*, *MEDLINE*, *CENTRAL*, *Research4Life*, *Embase*, *Clinical Trials Registry*, *SCOPUS*, *WHO Global Index Medicus*);
- search engines with scientific content (*NCBI*, *Google Scholar*);
- systematic information of scientific journals of rheumatological profile with impact factor (*The Journal of Rheumatology*, *International Journal of Clinical Rheumatology*, *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology*, *Journal of Medical Case Reports*, *Clinical Rheumatology*, *Arthritis Research & Therapy*, *Osteoarthritis and Cartilage*, *Current Rheumatology Reviews*, *Arthritis & Rheumatology*, *Annals of the Rheumatic Diseases*, *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, *Lupus*, *Journal of Clinical Rheumatology*, *Nature Reviews Rheumatology*, *Rheumatology*).

Scientific publications addressing the clinical and scientific activities of the rheumatology service in the context of the COVID-19 pandemic were sought. Were used as keywords: “COVID-19”, “coronavirus”, “SARS-CoV-2”, “rheumatic diseases”, “rheumatology”, “immunosuppressants”, “biological treatment” were used as keywords. Publications in English or another language used by the research team (Russian, Italian, Spanish, French, German) were selected. Publications outside specialized scientific sources (blogs, vlogs, social networks, interviews etc.) were excluded from the research. Restrictions on the study population were not applied. Each selected article was reviewed by at least one other research participant. A total of 93 publications with different levels of evidence were obtained (randomized and non-randomized clinical trials, management and screening guidelines, statements, case series, case reports and literature reviews). Taking into account the limited content on the matter, the data synthesis took place based on the comparative and narrative analysis of the information published in the selected sources, with discussions and conclusions from the authors.

## Results

The pathogenesis of COVID-19 involves a large number of chemokines, cytokines and leukocytes, as well as elevated levels of plasma pro-inflammatory cytokines and C-reactive protein [3-5]. The chances of infection are higher in the presence of dyspnea, dry cough in a person who comes in contact with a COVID-19 patient or has traveled to the pandemic

această situație, testul clinic pentru COVID-19 este un element obligatoriu. Cu toate acestea, unele persoane se recuperează cu ușurință, în timp ce altele vor avea nevoie de mai mult timp în funcție de condițiile de sănătate și de vârstă. OMS a clasificat virusul SARS-CoV-2 ca  $\beta$ -CoV din grupul 2B [10-13]. Genomul acestui virus este identificat și seamănă cu SARS-CoV (80% asemănare) și MERS-CoV (50% asemănare) [14-15]. Este interesant de menționat că atât MERS-CoV, cât și SARS-CoV își au originea de la lilieci [16].

#### **Manifestări ale COVID-19 care pot mima boli reumatice**

Pe baza analizei OMS a 55.924 de cazuri confirmate, febra (87,9%), tusea uscată (67,7%) și oboseala (38,1%) sunt simptome comune ale infecției [13]. Mialgia sau artralgia (14,8%) sunt, de asemenea, printre simptomele tipice [17-18]. Pneumonia interstițială bilaterală acută este cauza majoră de morbiditate și mortalitate în COVID-19. Diagnosticul de pneumonie se bazează, de preferință, pe tomografia computerizată de înaltă rezoluție, deoarece la radiografia toracică infiltratele pulmonare în stadiile incipiente ale bolii pot lipsi [19]. Trombocitopenia poate prezice evoluția severă și rezultatul letal în caz de COVID-19 [20]. O revizuire sistematică recentă a identificat șanse mai mari de SARS-CoV-2 la pacienții cu trombocitopenie (rata proporțională 5.1; IC95: 1,8–14,6) [20]. De asemenea, evoluția severă este de regulă asociată cu limfopenie, leucocitoză și creșterea raportului neutrofile / limfocite [21]. Pneumonia interstițială acută, limfopenia și trombocitopenia pot fi, de asemenea, observate și la pacienții cu LES cu activitate mare a bolii, dar și la cei cu sindrom Sjögren [22]. Astfel, aceste asemănări clinice sunt o provocare pentru diagnosticul și tratamentul corect al pacienților, atunci când trebuie să decidem dacă prezentarea pacientului are origine infecțioasă sau autoimună.

Eliberarea necontrolată a citokinelor inflamatorii cum ar fi interleukinele IL-1 $\beta$ , IL-6, proteina chimioattractantă monocitară 1, asociată cu creșterea nivelului seric de feritină și scăderea funcției NK naturale, produce un sindrom de „furtună citokinică” (sindrom de activare a macrofagelor (MAS) sau limfocitocitoză hemofagocitică secundară (HLH)) [3, 21, 23-24]. În combinație cu imunosupresia profundă, aceasta poate sugera limfocitocitoza hemofagocitică secundară, o entitate asociată cu bolile reumatice precum LES și debut sistemic de artrită juvenilă idiopatică. Dovezi emergente sugerează că un subset de pacienți (până la 1/4 din pacienți) cu COVID-19 pot avea disfuncție miocardică sau miocardită [25-26]. Unele rapoarte demonstrează beneficiile administrării intravenoase a imunoglobulinei cu rezolvarea miocarditei și recuperarea din șoc cardiogen în 3 săptămâni [27]. De asemenea, formele severe de miocardită s-au dovedit a fi asociate cu un fenotip imun dominant de tip Th17 exprimat prin profil pro-inflamator citokinic cu hiperproducere de IL-17 [28]. Adicional, într-un grup mic de pacienți, s-a determinat că un nivel sporit de IL-17 a fost asociat cu un scor Murray de leziune pulmonară sporit și cu o abilitate înaltă de a prezice formele severe de infecție

area [6-9]. In this situation, the clinical test for COVID-19 is a mandatory element. However, some people recover easily, while others will need more time depending on their health status and age. The WHO classified the SARS-CoV-2 virus as group 2B  $\beta$ -CoV [10-13]. The genome of this virus is identified and resembles SARS-CoV (80% similarity) and MERS-CoV (50% similarity) [14-15]. It is interesting to note that both MERS-CoV and SARSCoV have bat origin [16].

#### **Manifestations of COVID-19 that can mimic rheumatic disease**

Based on the WHO analysis of 55.924 confirmed cases, fever (87.9%), dry cough (67.7%) and fatigue (38.1%) are common symptoms of infection [13]. Myalgia or arthralgia (14.8%) are also among the typical symptoms [17-18]. Acute bilateral interstitial pneumonia is the major cause of morbidity and mortality in COVID-19. The diagnosis of pneumonia is preferably based on high-resolution computed tomography, because chest radiographs may lack lung infiltrates in the early stages of the disease [19]. Thrombocytopenia can predict severe evolution and lethal outcome in COVID-19 [20]. A recent systematic review identified higher rates of SARS-CoV-2 virus infection in patients with thrombocytopenia (proportional rate 5.1; 95CI: 1.8 to 14.6) [20]. Also, severe evolution is usually associated with lymphopenia, leukocytosis and increased neutrophil / lymphocyte ratio [21]. Acute interstitial pneumonia, lymphopenia and thrombocytopenia can also be observed in patients with SLE with high disease activity, but also in those with Sjögren's syndrome [22]. Thus, these clinical similarities are a challenge for the correct diagnosis and treatment of patients, when we must decide whether the patient's presentation has an infectious or autoimmune origin.

Uncontrolled release of inflammatory cytokines such as interleukins IL-1 $\beta$ , IL-6, monocyte chemoattractant protein 1, associated with increased serum ferritin and decreased natural NK function, produces a “cytokine storm” syndrome (macrophage activation syndrome, MAS) or secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) [3, 21, 23, 24]. In combination with deep immunosuppression, it may suggest secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, an entity associated with rheumatic diseases such as SLE and systemic onset of idiopathic juvenile arthritis. Emerging evidence suggests that a subset of patients (up to 1/4 of patients) with COVID-19 may have myocardial dysfunction or myocarditis [25, 26]. Some reports demonstrate the benefits of intravenous immunoglobulin administration with resolving myocarditis and recovery from cardiogenic shock in 3 weeks [27]. Also, severe forms of myocarditis have been shown to be associated with a dominant Th17-type immune phenotype, characterized by a pro-inflammatory cytokine profile with IL-17 overproduction [28]. Additionally, in a small group of patients, elevated levels of IL-17 were determined to be associated with an increased Murray lung injury score, with a high ability to predict severe forms of COVID-19 infection. Similarly, patients with COVID-19 have been found to

**Tabelul 1.** Manifestări COVID-19 mimând sindroame reumatice.  
**Table 1.** Manifestations of COVID-19 mimicking rheumatic syndromes.

Artralgie, mialgie <i>Arthralgia, myalgia</i>
Citopenie: leucopenie (predominant limfopenie), trombocitopenie <i>Cytopenia: leukopenia (predominant lymphopenia), thrombocytopenia</i>
Prezentare de tip pneumonită interstițială acută <i>Acute interstitial pneumonitis type presentation</i>
Miocardită <i>Myocarditis</i>
Limfohistiocitoză hemofagocitică secundară și „furtună citokinică” <i>Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis and «cytokine storm»</i>
Risc mai mare de tromboză / tromboembolism intravascular <i>Increased risk of thrombosis / intravascular thromboembolism</i>

cu COVID-19. În mod similar, s-a constatat că pacienții cu COVID-19 au niveluri ridicate de D-dimer și pot prezenta un risc mai mare de tromboembolism venos, deși acest lucru trebuie studiat și validat în viitor [29-30]. În (Tabelul 1) se sintetizează manifestările asociate cu COVID-19 care pot imita sindroame reumatice.

**Evaluarea grupurilor de risc a pacienților cu boli reumatice pentru severitatea infecției COVID-19**

Persoanele cu boală reumatică inflamatorie sunt vulnerabili și necesită o atenție specială în contextul infecției COVID-19. Majoritatea bolilor reumatice sunt cu implicarea sistemului imun în patogenică, mulți pacienți au imunitate

have high levels of D-dimer and may be at increased risk of venous thromboembolism, although this should be studied and validated in the future [29, 30]. In Table 1 is summarized the manifestations associated with COVID-19 that may mimic rheumatic syndromes.

**Assessment of risk groups in patients with rheumatic diseases for the severity of COVID-19 infection**

People with inflammatory rheumatic disease are vulnerable and need special attention in the context of COVID-19 infection. Most rheumatic diseases are characterized by involvement of the immune system in pathogenesis, and many patients have compromised immunity due to systemic dis-

**Tabelul 2.** Stratificarea riscului la pacienții cu boli reumatice autoimune.  
**Table 2.** Risk stratification in patients with rheumatic diseases.

Factori de risc Risk factors	Scor
Doză corticosteroid $\geq 20$ mg / zi (0,5 mg/kg) echivalent de prednisolon $\geq 4$ săptămâni <i>Corticosteroid dose <math>\geq 20</math> mg / day (0.5 mg / kg) of prednisolone equivalent <math>\geq 4</math> weeks</i>	3
Doză corticosteroid de 5-20 mg/zi echivalent de prednisolon $\geq 4$ săptămâni <i>Corticosteroid dose 5-20 mg / day of prednisolone equivalent <math>\geq 4</math> weeks</i>	2
Ciclofosfamidă în orice doză oral sau intravenos în ultimele șase luni <i>Cyclophosphamide in any oral or intravenous dose in the last six months</i>	3
Imunosupresiv*, biologic / monoclonal** sau imunosupresor cu moleculă mică*** <i>Immunosuppressor *, biological / monoclonal drug** or small molecule immunosuppressor***</i>	1
Două sau mai multe imunosupresive*, biologice / monoclonale** sau imunosupresor cu moleculă mică*** <i>Two or more immunosuppressors *, biological / monoclonal drugs** or small molecule immunosuppressors ***</i>	2
Oricare sau mai multe dintre: vârsta $> 70$ de ani, DZ, boală pulmonară preexistentă, insuficiență renală, istoric de cardiopatie ischemică sau HTA <i>Any or more of: age <math>&gt; 70</math> years, DM, pre-existing lung disease, renal failure, history of ischemic heart disease or hypertension</i>	1
Hidroxiclorochina, sulfasalazina singure sau în combinație <i>Hydroxychloroquine or sulfasalazine, alone or in combination</i>	0

Notă: Scor de 3 sau mai mult: pacientul necesită protecție;

Scor de 2: pacienții necesită auto-izolare sau respectarea distanței sociale;

Scor de 1 sau mai puțin: pacienții să respecte distanța socială.

\* Azatioprin, Leflunomid, Metotrexat, Micofenolat mofetil, Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus. NU include HCQ sau SZA. \*\* Rituximab în ultimele 12 luni, anti-TNF (Etanercept, Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Certolizumab și biosimilarele acestora), Tocilizumab; Abatacept; Belimumab; Anakinra; Seukinumab; Ixekizumab; Ustekinumab, Sarilimumab; Canakinumab. \*\*\* inhibitorii JAK – Baracitinib, Tofacitinib etc.

Note: Score of 3 or more: patient in need of protection;

Score of 2: patients require self-isolation or social distancing;

Score of 1 or less: patients should practice social distancing.

\* Azathioprine, Leflunomide, Methotrexate, Mycophenolate mofetil, Cyclosporine, Tacrolimus, Sirolimus. DOES NOT include HCQ or SZA. \*\* Rituximab in the last 12 months, anti-TNF (Etanercept, Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Certolizumab and their biosimilar), Tocilizumab; Abatacept; Belimumab; Anakinra; Secukinumab; Ixekizumab; Ustekinumab, Sarilimumab; Canakinumab. \*\*\* JAK inhibitors – Baracitinib, Tofacitinib etc.

compromisă din cauza bolii de sistem, sau din cauza tratamentului imunosupresor [31]. Unele cercetări sugerează că persoanele cu artrită reumatoidă (AR) au un risc crescut de a contracta virusul și de a dezvolta simptome severe din cauza sistemului imun afectat [32]. Factori care pot afecta vulnerabilitatea acestora sunt: medicația, vârsta, comorbiditățile etc [33-35]. Aceasta se observă la pacienții cu activitate de boală foarte ridicată, cu dificultate de control al simptomelor [36]. Pacienții cu AR sau altă boală autoimună și cu alți factori de risc (vârsta peste 65 de ani, aflare într-o unitate de îngrijire de lungă durată sau comorbidități), pot avea un risc mai mare de îmbolnăvire severă [37-39]. *Societatea Britanică de Reumatologie* (BSR) a creat un ghid de stratificare a riscului (Tabelul 2) pentru pacienții cu boli reumatice autoimune [40].

#### **Conduita pacienților reumatici infectați cu COVID-19 la diferite etape: ambulatoriu, staționar, terapie intensivă**

Infectarea pacienților reumatici cu COVID-19 reprezintă o adevărată amenințare. Cei mai vulnerabili vor fi, îndeosebi, pacienții cu maladii reumatice care administrează medicamente convenționale de modificare a bolii (cDMARD), terapie biologică și inhibitori JAK [41-42]. Mulți dintre acești pacienți au boală polisistemică, cu afectare a celor mai importante organe ca inima, plămânii (în special pneumonita) și / sau afectarea renală. Astfel, acești pacienți sunt expuși la un risc suplimentar. Unii pacienți au și comorbidități, ceea ce le face și mai vulnerabili, de exemplu: diabet zaharat, boli pulmonare preexistente, insuficiență renală, boală cardiacă ischemică sau hipertensiune [43, 44].

În condițiile de tratament ambulatoriu al pacienților reumatici infectați cu COVID-19 este foarte importantă comunicarea cu acești pacienți și susținerea bunăstării lor mentale, școlarizarea lor pentru consultații la distanță a medicului de familie sau reumatologului în problemele de tratament. Pacienții reumatici infectați cu COVID-19 trebuie să urmeze instrucțiunile medicului reumatolog adecvate privind prevenirea și controlul infecțiilor. Aceasta include recomandările privind transferurile de pacienți și opțiuni pentru tratament în ambulatoriu [40, 45-47]. Pacienții care anterior primeau hidroxiclороchină (HCQ) și sulfasalazină (SSZ) trebuie să continue administrarea fără a micșora doza. Nu se recomandă micșorarea bruscă a dozei de prednisolon. Administrarea intramusculară sau intravenoasă a corticosteroizilor se va efectua numai dacă pacientul are o activitate înaltă a bolii și nu există alte alternative. Se recomandă stoparea temporară a terapiei cDMARD, inhibitori JAK, momentul repornirii tratamentului fiind coordonat obligator cu medicul reumatolog. Este important de ținut cont că timpul de înjumătățire al unor medicamente este îndelungat, respectiv imunosupresia va continua o perioadă de timp după încetarea tratamentului [48, 49]. Este extrem de necesară identificarea pacienților cu boli ale țesutului conjunctiv (BȚC) (aduți și copiii), extrem de vulnerabili, din punct de vedere al riscului clinic foarte mare. Aceste criterii sunt rezumate în ghidul BSR din 22.03.2020, care asigură o abordare consecventă a pacien-

ease, or due to immunosuppressive treatment [31]. Some research suggests that people with rheumatoid arthritis (RA) have an increased risk of contracting the virus and developing severe symptoms due to the affected immune system [32]. Factors that can affect their vulnerability are: medication, age, comorbidities etc [33-35]. This is seen in patients with very high disease activity, who have problems with symptom control [36]. Patients with RA or other autoimmune disease and other risk factors (age over 65, being in a long-term care unit or comorbidities) may have a higher risk of severe illness [37-39]. *The British Society of Rheumatology* (BSR) has created a risk stratification guideline (Table 2) for patients with autoimmune rheumatic diseases [40].

#### **Management of rheumatic patients infected with COVID-19 at different care instances: outpatient, inpatient, intensive care**

Infection of rheumatic patients with COVID-19 is a real threat. Especially vulnerable will be patients with rheumatic diseases who receive conventional disease modifying anti-rheumatic drugs (cDMARD), biological therapy and JAK inhibitors [41-42]. Many of these patients have multisystem disease, affecting the most important organs such as the heart, lungs (especially pneumonitis) and / or kidneys, which expose these patients to an additional risk. Some patients also have comorbidities, which makes them even more vulnerable, e.g. diabetes, pre-existing lung disease, renal failure, ischemic heart disease or hypertension [43, 44].

In outpatient treatment of rheumatic patients infected with COVID-19, communication and mental well-being support are very important, as well as encouraging of remote consultations with the family doctor or rheumatologist in management problems. Rheumatic patients infected with COVID-19 should follow the appropriate instructions of the rheumatologist on the prevention and control of infections. This includes recommendations on patient transfers and outpatient treatment options [40, 45-47]. Patients who previously received hydroxychloroquine (HCQ) and sulfasalazine (SSZ) should continue administration without dose reduction. A sudden reduction in the dose of prednisolone is not recommended. Intramuscular or intravenous administration of corticosteroids should only be performed if the patient has high disease activity and there are no other alternatives. It is recommended to temporarily stop the cDMARD therapy, JAK inhibitors, and resume them only after being coordinated with the rheumatologist. It is important to keep in mind that the half-life of some drugs is long, respectively immunosuppression will continue for a period of time after stopping treatment [48, 49]. It is extremely necessary to identify patients with connective tissue disease (CTD) (adults and children), who are extremely vulnerable in terms of very high clinical risk. These criteria are summarized in the BSR guideline issued on 22.03.2020, which ensures a consistent approach to patients with CTD [40]. Thus, according to this guideline, any connective tissue autoimmune disease is a very high-risk factor for those infected

ților cu BȚC [40]. Astfel, conform acestui ghid, orice boală autoimună a țesutului conjunctiv constituie un risc foarte mare pentru cei infectați cu COVID-19. Pentru acești pacienți ventilația mecanică este o provocare. Mulți pacienți cu BȚC severă și vasculită sunt candidații cu prognostic negativ în secțiile ATI, deci serviciul de reumatologie are nevoie de o strategie solidă de prevenire. Printre pacienții cu risc mare / foarte mare ghidul listează LES, SS, DM / PM, vasculitele sistemice, AR, spondilartritele seronegative (APs, SA) etc. Riscul este foarte mare în bolile care prin mecanismele sale proprii produc pneumopatie interstițială sau hipertensiune pulmonară (SS, PM / DM, BMTȚC, vasculitele ANCA asociate, poliarterita nodosa, AR etc.), sau limitări ale excursiei toracice (osteogeneză imperfectă severă, SA), ori asocierii mai multor boli concomitente (DZ, HTA, cardiopatie ischemică, afectarea renală) [40, 45-48, 50, 51].

Frecvent, pacienții care primesc tratamente imunosupresoare pot prezenta forme atipice de COVID-19 [52]. De exemplu, pacienții care iau prednisolon se pot prezenta fără febră, iar pentru cei care iau inhibitori de interleukină-6 poate fi absentă creșterea proteinei C-reactive. Pacienții care iau un AINS pe termen lung, cum ar fi în AR, SA, vor continua această administrare. În cazul insuficienței unor organe de preferință este metilprednisolonul. Tratamentul de întreținere cu rituximab poate fi redus la 1 puls sau la creșterea duratei de timp între administrări. Nu se recomandă amânarea tratamentului cu denosumab, pe când tratamentul cu zoledronat poate fi amânat până la 6 luni. Prostaglandinele intravenoase (de exemplu, iloprost, epoprostenol) la necesitate pot fi înlocuite cu bosentan [40, 44, 45].

Pacienții cu maladii reumatice, care dezvoltă COVID-19, necesită terapie intensivă prin optimizarea tratamentului etiopatogenetic, cu măsuri de suport pentru a minimaliza consecințele severe declanșate de infecție [48, 49]. Bolnavii reumatici cu COVID-19, semne clinice radiologice, dereglări hidro-electrolitice și acido-bazice, trebuie să beneficieze de terapie antivirală combinată, terapie respiratorie cu suport ventilator mecanic, hemodinamic și volemic, antibioticoterapie a co-infecțiilor, tratament sedativ, analgezic și antiipiretic, ulterior, urmând terapia anti-citokinică. La indicații vitale urmează tratamentul aferent prin plasmafereză, hemodiafiltrare continuă sau hemodializă.

#### **Evaluarea medicamentelor antireumatice cu posibil impact în tratamentul infecției COVID-19**

Diverse medicamente sunt cercetate pentru utilitatea lor potențială în COVID-19. O mai bună înțelegere a mecanismelor moleculare ale infecției cu acest virus și a răspunsurilor imune pot deschide calea abordărilor empirice și trialurilor clinice la această etapă [48, 49, 53-59].

Pentru pacienții care inițiază tratamentul cu DMARD, se va lua în considerare administrarea celor cu un timp de înjumătățire mai scurt. Dacă este cazul, se va opta pentru sulfasalazină / hidroxichlorochină în loc de metotrexat (MTX) sau leflunomid (LFA). Pentru pacienții care încep o moleculă biologică sau care schimbă medicamentele biologice este ne-

with COVID-19. For these patients, mechanical ventilation is a challenge. Many patients with severe CTD and vasculitis are at risk for poor outcomes in the ICU departments, prompting the necessity for a solid prevention strategy to be implemented by the rheumatology service. Among the patients with high / very high risk, the guideline lists SLE, SS, DM / PM, systemic vasculitis, RA, seronegative spondylitis (APs, AS), etc. The risk is very high in diseases which can present with interstitial pneumonia or pulmonary hypertension via their own mechanisms (SS, PM / DM, MCTD, ANCA associated vasculitis, polyarteritis nodosa, RA etc.), cause limitations of the thoracic excursion (severe osteogenesis imperfecta, AS), or are associated of several comorbidities (DM, hypertension, ischemic heart disease, renal impairment) [40, 45-48, 50, 51].

Patients receiving immunosuppressive treatments may frequently have atypical forms of COVID-19 [52]. For example, patients taking prednisolone may present without fever, and those taking interleukin-6 inhibitors may not develop an increase in C-reactive protein. Patients taking long-term NSAIDs, such as in RA, SA, should continue this administration. In case of organ failure methylprednisolone should be used over other corticosteroids. Maintenance treatment with rituximab may be reduced to 1 pulse or duration between administrations should be increased. It is not recommended to delay treatment with denosumab, while treatment with zoledronate may be delayed for up to 6 months. Intravenous prostaglandins (e.g., iloprost, epoprostenol) may be replaced with bosentan as needed [40, 44, 45].

Patients with rheumatic diseases who develop COVID-19, requires intensive therapy by optimizing etiopathogenetic treatment, with supportive measures to minimize the severe consequences triggered by infection [48, 49]. Rheumatic patients with COVID-19 and presence of symptoms, radiological changes or hydro-electrolytic and acid-base disorders should benefit from: combined antiviral therapy, respiratory therapy with mechanical ventilatory support, hemodynamic and fluid balance correction, antibiotic treatment for coexisting infections, sedative treatment, analgesic and antipyretic medication, followed subsequently by anti-cytokine therapy. Treatment with plasmapheresis, continuous hemodiafiltration or hemodialysis are reserved for vital indications.

#### **Evaluation of antirheumatic drugs with possible impact in the treatment of COVID-19 infection**

Various drugs are being investigated for their potential utility in COVID-19. A better understanding of the molecular mechanisms of infection with this virus and immune responses may pave the way for empirical approaches and clinical trials at this stage [48, 49, 53-59].

For patients initiating DMARD treatment, consideration should be given to those with a shorter half-life. If possible, sulfasalazine / hydroxychloroquine should be used instead of methotrexate (MTX) or leflunomide (LFA). For patients who are started on a biological molecule or who change biological drugs, a very careful approach is required, the risk

cesară o abordare foarte atentă, deoarece riscul de infecție este cel mai mare în primele 4-6 luni de la inițierea tratamentului [54]. Dacă este o activitate semnificativă a bolii și pacientul înțelege riscul, atunci este acceptabil de continuat aceste medicamente. În caz contrar, se recomandă amânarea inițierii tratamentului timp de 2-3 luni. Se recomandă de utilizat medicamentele cu cel mai scurt timp de înjumătățire (etanercept, inhibitori JAK) [40, 45, 46].

În pofida datelor conflictuale, grupul de specialiști recomandă continuarea tuturor preparatelor biologice și imunosupresive pacienților cu boală stabilă, care nu au fost expuși infectării cu virus. Însă, *Institutul Național de Sănătate* (NHS) [39, 50, 51] recomandă ca inhibitorii JAK să nu fie folosiți în tratamentul COVID-19, deoarece au o activitate imunosupresivă largă. Cu toate acestea, specialiștii au remarcat că unele dintre aceste preparate ar putea modifica evoluția COVID-19.

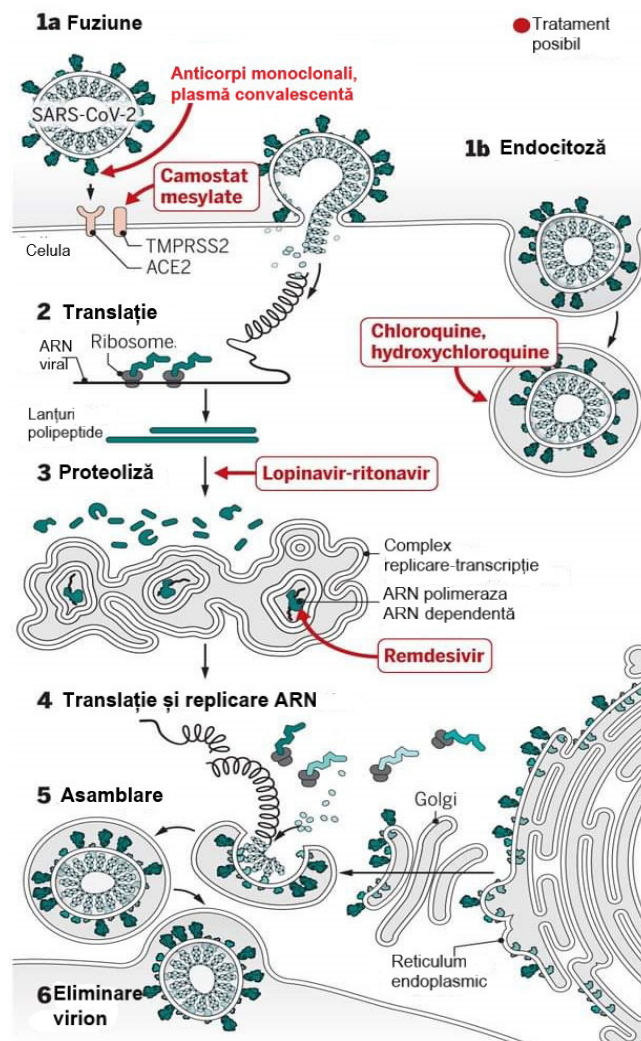
Dovezile moleculare sugerează că virusul SARS-CoV-2 folosește receptorii ACE-2 pentru penetrarea celulară (Figura 1) [60, 61].

of infection being highest in the first 4-6 months after treatment initiation [54]. If case of significant disease activity and the patient understands the risk, then it is acceptable to continue these drugs. Otherwise, it is recommended to postpone treatment initiation for 2-3 months. It is recommended to use the drugs with the shortest half-life (e.g. etanercept, JAK inhibitors) [40, 45, 46].

Despite conflicting data, the group of specialists recommends the continuation of all biological and immunosuppressive preparations in patients with stable disease, who have not been exposed to virus infection. However, the *National Health Service* (NHS) [39, 50-51] recommends that JAK inhibitors should not be used in the treatment of COVID-19 due to a broad immunosuppressive activity. However, experts have noted that some of these drugs may alter the evolution of COVID-19.

Molecular evidence suggests that SARS-CoV-2 virus uses ACE-2 receptors for cell penetration (Figure 1) [60, 61].

ACE-2 is mainly expressed in vascular endothelial cells,



**Fig. 1** Strategii de tratament experimentale care ar interfera cu ciclul de replicare virală.

*Fig. 1* Experimental treatment strategies that would interfere with the viral replication cycle.



ACE-2 se exprimă, mai ales, în celulele endoteliale vasculare, epiteliul tubular renal, în celulele Leydig din testicule. Analiza PCR a relevat că ACE-2 este exprimată și în țesuturile pulmonare, renale și gastro-intestinale, în țesuturi ce găzduiesc virusul SARS-CoV [60-62]. La pacienții cu hipertensiune arterială și la cei tratați cu inhibitori ACE (IACE) și blocanți ai receptorilor de angiotensină (BRA), ACE-2 pot fi exprimați excesiv, fapt ce provoacă maladia COVID-19. Se pare că proteina solubilă ACE-2 recombinată poate fi un agent terapeutic promițător pentru evitarea contractării virusului [60]. La această etapă, dovezile actuale nu favorizează nici adăugarea și nici întreruperea IACE sau BRA la pacienții cu COVID-19 [25, 26]. Blocanții receptorilor de angiotensină (losartan, valsartan, telmisartan etc.) ar putea fi o nouă abordare terapeutică pentru a bloca legarea și, prin urmare, atașarea virusului SARS-CoV-2 la celulele care exprimă ACE-2, inhibând astfel infecția celulei gazdă.

Din perspectiva reumatologului, există o presupunere că ibuprofenul (un AINS administrat frecvent) crește expresia ACE-2 [38] și poate induce o formă severă a maladii COVID-19 cu diferite complicații [63, 64]. Această ipoteză este bazată pe rapoartele de caz, fără susținere statistică. Acestea susțin că paracetamolul ar fi mai sigur pentru cei care au nevoie de AINS. Opiniile contradictorii sunt exprimate în literatura publicată [63-65], autorii susțin că până la dovezi mai clare, ar fi necesar de evitat, dacă este posibil, administrarea ibuprofenului în timpul acestei pandemii.

Odată ce virusul SARS-Cov-2 pătrunde în celulă, acesta utilizează mecanismele celulare pentru a sintetiza proteine virale și ARN, care sintetizează și apoi elimină virioni maturi. Maturizarea spiculilor S pe virion (care îi conferă infectivitate) este dependentă de enzima celulară serin-proteaza TMPRSS2. Astfel, inhibitorii acesteia, cum ar fi camostat mezilat ar putea fi utili în tratament [52]. Inhibitorii ARN-polimerazei (remdesivir [62] și favipiravir [59]) și inhibitori proteazelor (lopinavir și ritonavir [67]) afectează asamblarea intracelulară a virionului și justifică evaluarea în continuare a acestor medicamente în tratamentul COVID-19 (Figura 1) [68].

Un studiu recent randomizat, controlat a evaluat rolul lopinavirului și ritonavirului la 199 pacienți cu COVID-19 cu hipoxemie (99 tratați cu lopinavir / ritonavir și 100 cu medicație standard). Pacienții tratați cu lopinavir / ritonavir nu au vreun beneficiu semnificativ pentru ameliorare clinică rapidă (1,24; IC95: 0,9-1,72) sau reducerea mortalității la 28 de zile (-5,8; IC95: 17,3-5,7). Rezultatele secundare au relevat faptul că pacienți tratați cu lopinavir / ritonavir au demonstrat ameliorare clinică cu o zi mai devreme decât lotul de control într-o analiză de intenție de tratament modificată, dar și au fost transferați de la ATI cu 5 zile mai devreme [69]. Studiul nu a atins obiectivul său principal, dat fiind faptul că au fost incluși, probabil pacienți numai cu infecție severă. Studiile viitoare ar putea lua în considerație evaluarea rolului lopinavir / ritonavir la o etapă mai recentă a COVID-19 [69] pe un eșantion mai mare de pacienți. Un alt studiu clinic

the renal tubular epithelium and in Leydig cells in the testes. PCR analysis revealed that ACE-2 is also expressed in lung, renal and gastrointestinal tissues, in tissues that host SARS-CoV [60-62]. In patients with high blood pressure, treated with ACE inhibitors (ACE-I) or angiotensin receptor blockers (ARB), ACE-2 may be overexpressed, causing COVID-19 infection. It seems that the recombinant soluble ACE-2 protein may be a promising therapeutic agent that could prevent viral penetration [60]. At this stage, current evidence does not favor the addition or discontinuation of ACE-I or ARB in patients with COVID-19 [25, 26]. Angiotensin receptor blockers (losartan, valsartan, telmisartan, etc.) could be a new therapeutic approach to block the binding and therefore attachment of SARS-CoV-2 to ACE-2-expressing cells, thus inhibiting host cell infection.

From the rheumatologist's perspective, there is an assumption that Ibuprofen (a frequently administered NSAID) increases ACE-2 expression [38] and may induce a severe form of COVID-19 disease, with multiple complications [63, 64]. This assumption is based on case reports, without statistical support. They claim that Paracetamol would be safer for those who need NSAIDs. Contradictory views are expressed in the published literature [63-65], with authors arguing that until clearer evidence, it would be necessary to avoid, if possible, the administration of Ibuprofen during this pandemic.

Once SARS-Cov-2 virus enters the cell, it uses cellular mechanisms to synthesize viral proteins and RNA, which are used to synthesize and then eliminate mature virions. The maturation of S-spikes on the virion (which gives it infectivity) is dependent on the cellular enzyme serine protease TMPRSS2. Thus, its inhibitors, such as camostat mesylate, could be useful in treatment [52]. RNA polymerase inhibitors (remdesivir [62] and favipiravir [59]) and protease inhibitors (lopinavir and ritonavir [67]) affect the intracellular virion assembly and justify further evaluation of these drugs in the treatment of COVID-19 (Figure 1) [68].

A recent controlled, randomized study evaluated the role of lopinavir and ritonavir in 199 COVID-19 patients with hypoxemia (99 treated with lopinavir / ritonavir and 100 with standard medication). Patients treated with lopinavir / ritonavir had no significant benefit in terms of rapid clinical improvement (1.24; 95CI: 0.90 to 1.72) or reduction in mortality at 28 days (-5.8; 95CI: 17.3 to 5.7). Secondary outcomes revealed that patients treated with lopinavir / ritonavir demonstrated clinical improvement one day earlier than the control group in a modified treatment intent analysis, but were also discharged 5 days earlier from ICU [69]. The study did not achieve its main objective, given that only patients with severe infection were included. Future studies could consider evaluating the role of lopinavir / ritonavir at an earlier stage of COVID-19 [69], in a larger sample of patients. Another recent small clinical trial compared favipiravir (35 patients) with lopinavir / ritonavir (45 patients) in patients treated with interferon alpha in China,

mic recent a comparat favipiravir (35 de pacienți) cu lopinavir / ritonavir (45 de pacienți) la pacienți tratați cu interferon alfa din China cu severitate moderată a COVID-19, fără hipoxemie sau detresă respiratorie. Acesta a demonstrat un *clearance* viral mai rapid la cei tratați cu favipiravir. Radiologia toracică a arătat o ameliorare mai semnificativă la pacienții tratați cu favipiravir comparativ cu cei tratați cu lopinavir / ritonavir la ziua 14 [70].

Virionul matur intră în endosom și interacționează cu receptorii *toll-like* (TLR) pentru a stimula căile inflamatorii în continuare. cloroquina (CQ) și hidroxiclorochina (HCQ) interferează cu acidificarea endosomală (Figura 1), inhibând astfel activarea TLR. Acestea intervin, de asemenea, și în căile inflamatorii ulterioare, micșorând producția de citokine, și temperând răspunsul inflamator prin sporirea producerii de molecule antiinflamatoare [71-73]. Rapoarte preliminare sugerează că CQ și HCQ sunt benefice în COVID-19 și că o doză de încărcare trebuie să fie urmată de o doză de întreținere prescrisă pentru o perioadă mai lungă [74]. Un studiu clinic recent a comparat HCQ (cu sau fără azitromicin) *vs. placebo* în maladia COVID-19, demonstrând beneficiu în reducerea replicării virale. Există însă îngrijorări, privind generarea potențială a aritmiei cardiace în caz de administrare a CQ / HCQ. Astfel, monitorizarea atentă a aritmiei cardiace este esențială la administrarea acestora [75]. O altă sugestie a fost de a oferi profilaxia cu HCQ (400 mg de două ori pe zi prima zi), apoi 400 mg / săptămână timp de 7 săptămâni) pentru lucrătorii din domeniul sănătății implicați în îngrijirea pacienților cu COVID-19, precum și contacte strânse ale acestora [76]. Există necesitatea de a genera dovezi referitor la rolul unei astfel de terapii profilactice în COVID-19, scenariu clinic exact în care CQ / HCQ poate fi utilă în COVID-19. Recent FDA și EMEA au emis comunicatele de siguranță pentru administrarea antimalaricelor de sinteză la pacienții cu COVID-19. Se recomandă utilizarea CQ / HCQ numai în condiții de spital unde este posibilă monitorizarea efectelor cardiace [77-79].

Janus kinazele (JAK) 1 și 2 sunt implicate în inflamație, iar enzima AP-2 asociată protein-kinazei 1 (AAK1) joacă un rol în intrarea virionului în celulă. Conform informațiilor din analiza bioinformatică, baricitinib poate ajuta la reducerea infecției SARS-CoV-2 prin inhibarea AAK1 și, de asemenea, posibil moderând inflamația rezultată prin inhibarea JAK [80]. „Furtuna citokinică” responsabilă de severitatea COVID-19 și HLH secundară pot răspunde la imunosupresoarele utilizate în HLH cum ar fi tocilizumab (blocarea IL-6) și anakinra (blocarea IL-1) [23, 81-82]. Utilizarea unei singure doze de tocilizumab intravenos 400 mg la 21 pacienți cu COVID-19 din China cu tulburări respiratorii și hipoxemie a demonstrat o îmbunătățire clinică la 19 dintre ei, odată cu externarea din spital la 2 săptămâni. Studiile clinice în curs de dezvoltare evaluează în continuare rolul IL-6 (tocilizumab sau sarilumab în COVID-19 cu evoluție severă [83-85], precum și inhibitorilor JAK [86].

Cefalina, selamectina și clorhidratul de meflochină sunt

with moderate severity of COVID-19 and without hypoxemia or respiratory distress. It showed faster viral clearance in those treated with favipiravir. Chest radiology showed significantly better improvement at day 14 in patients treated with favipiravir compared with those treated with lopinavir / ritonavir [70].

The mature virion enters the endosome and interacts with toll-like receptors (TLRs) to further stimulate the inflammatory pathways. Chloroquine (CQ) and hydroxychloroquine (HCQ) interfere with endosomal acidification (Figure 1), thus inhibiting TLR activation. They also intervene in subsequent inflammatory pathways, reducing the production of cytokines, and tempering the inflammatory response by increasing the production of anti-inflammatory molecules [71-73]. Preliminary reports suggest that CQ and HCQ are beneficial in COVID-19 and that a loading dose should be followed by a longer-term maintenance dose [74]. A recent clinical trial compared HCQ (with or without Azithromycin) *vs. placebo* in COVID-19 disease, demonstrating benefit in reducing viral replication. However, there are concerns about the risk of cardiac arrhythmia with CQ / HCQ use. Thus, close monitoring of cardiac arrhythmias is essential in their administration [75]. Another suggestion was to provide HCQ prophylaxis (400 mg twice daily on the first day, followed by 400 mg / week for 7 weeks) for healthcare workers involved in the care of patients with COVID-19, as well as their close contacts [76]. There is a need to generate evidence regarding the role of such prophylactic therapy in COVID-19 and exact clinical scenarios in which CQ / HCQ may be useful in COVID-19. The FDA and EMA recently issued safety releases for the administration of synthetic antimalarial in patients with COVID-19. It is recommended to use CQ / HCQ only in in-patient conditions, where it is possible to monitor cardiac adverse events [77-79].

Janus kinases (JAK) 1 and 2 are involved in inflammation, and the enzyme AP-2, associated with protein kinase 1 (AAK1), plays a role in virion cell entry. According to information from bioinformatics analysis, baricitinib can help reduce SARS-CoV-2 infection by inhibiting AAK1 and also possibly by moderating inflammation resulting from JAK inhibition [80]. The “cytokine storm” responsible for the severity of COVID-19 and secondary HLH may respond to immunosuppressants used in HLH such as tocilizumab (IL-6 blockade) and anakinra (IL-1 blockade) [23, 81, 82]. The use of a single dose of 400 mg intravenous tocilizumab in 21 Chinese patients with COVID-19, respiratory disorders and hypoxemia, showed a clinical improvement in 19 patients at 2 weeks. Ongoing clinical trials are further studying the role of IL-6 antagonists (tocilizumab or sarilumab) [83-85], as well as JAK inhibitors in COVID-19 with severe evolution [86].

Cephalin, selamectin and mefloquine hydrochloride are other drugs that have shown cytopathic action on COVID-19 viral cultures, but their precise mechanisms are still unclear [87]. Based on numerous studies with other viruses [88, 89], it is reasonable to assume that vitamins C and D can stimu-

alte medicamente care au demonstrat acțiune citopatică asupra culturilor virale de SARS-CoV-2, dar mecanismele lor precise încă sunt deocamdată neclare [87]. Pe baza a numeroase studii efectuate cu alte virusuri [88, 89], este rezonabil să presupunem că vitaminele C și D pot stimula imunitatea și ajuta organismul uman în a combate COVID-19 și efectele sale agresive asupra sistemelor și organelor. Cunoscând efectele protective la subiecții cu cancer, boli cardiovasculare, infecții ale tractului respirator, diabet zaharat și hipertensiune arterială, experții estimează că suplimentarea cu vitamina D și creșterea asociată a 25-OH vitaminei D în ser peste 50 ng / ml (125 nmol / l) poate substanțial reduce incidența și severitatea diferitelor boli virale, inclusiv COVID-19 [90, 91].

*Colegiul American de Reumatologie* (ACR) a formulat o serie de recomandări pentru managementul pacienților cu boli reumatice și autoimune în timpul pandemiei, care suferă modificări pe parcurs. Deasemenea, acesta a formulat o listă a medicamentelor antireumatice în funcție de riscul de infectare sau dezvoltare a COVID-19 (Tabelul 3).

late immunity and help the human body fight COVID-19 and its aggressive effects on systems and organs. Knowing the protective effects in subjects with cancer, cardiovascular disease, respiratory tract infections, diabetes, and high blood pressure, experts estimate that vitamin D supplementation and the associated increase in serum vitamin D 25-OH above 50 ng / ml (125 nmol/l) can substantially reduce the incidence and severity of various viral diseases, including COVID-19 [90, 91].

*The American College of Rheumatology* (ACR) has released a number of recommendations for the management of patients with rheumatic and autoimmune diseases during the pandemic, which are changing over time. ACR also developed a stratified list of antirheumatic drugs according to the risk of infection or development of COVID-19 (Table 3).

Drugs associated with very high-risk groups should be avoided during the pandemic period, those from the high-risk group should be administered with caution, only after assessing the presence of other risk factors [46].

**Tabelul 3.** Lista medicamentelor de risc pentru pacienții reumatologici.

**Table 3.** List of high risk drugs in rheumatic patients.

Risc foarte mare <i>Very high risk</i>	Risc mare <i>High Risk</i>
Prednisolon >5 mg / zi, >4 săptămâni combinat cu imunosupresor <i>Prednisolone &gt;5 mg / day, &gt;4 weeks combined with immunosuppressor</i>	Prednisolon monoterapie >20 mg/zi, >4 săptămâni <i>Prednisolone monotherapy &gt;20 mg / day, &gt;4 weeks</i>
Mycofenolat mofetil <i>Mycophenolate mofetil</i>	Metotrexat <i>Methotrexate</i>
Myfortic <i>Myfortic</i>	Leflunomid <i>Leflunomide</i>
	Azatioprin <i>Azathioprine</i>
Ciclofosfamida IV sau per os <i>Cyclophosphamide IV or orally</i>	Ciclosporina <i>Cyclosporine</i>
Tacrolimus <i>Tacrolimus</i>	Medicamentele biologice (Rituximab, Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab, Abatacept, Anakinra, Belimumab, Sekinumab, Ixekizumab, Sarilumab, Ustekinumab) și biosimilarele lor. Biologic drugs (Rituximab, Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab, Abatacept, Anakinra, Belimumab, Sekinumab, Ixekizumab, Sarilumab, Ustekinumab) and their biosimilars  Inhibitori JAK (Tofacitinib, Baricitinib) JAK inhibitors (Tofacitinib, Baricitinib)  Apremilast <i>Apremilast</i>

**Notă:** Pacienții nu trebuie să stopeze brusc prednisolonul.

Pacienții pot continua HCQ și sulfasalazina dacă sunt infectați cu COVID-19.

Dacă un pacient este infectat cu COVID-19, acesta ar trebui să oprească temporar DMARD-ul convențional și terapia biologică. Aceștia ar trebui să contacteze apoi reumatologul pentru a determina reinițierea tratamentului.

Administrarea preparatelor biologice plasează pacientul în categoria de risc mare, iar la asocierea lor cu alți factori pacienții devin extrem de vulnerabili trecând în grupul cu risc foarte mare.

Note: Patients should not stop prednisolone abruptly.

Patients may continue HCQ and sulfasalazine if they are infected with COVID-19.

In patients infected with coronavirus, conventional DMARD and biologic therapy should be temporarily stopped. A rheumatologist should be contacted to determine when treatment should be resumed.

The administration of biological drugs places the patient in the high risk category, and when associated with other factors, the patients become extremely vulnerable, falling into the very high risk group.

Preparatele din grupurile de risc foarte mare trebuie evitate în perioada pandemică, cele din grupa de risc mare administrate cu precauție, numai după evaluarea prezenței și a altor factori de risc [46]. Rezumatul recomandărilor societăților de reumatologie (EULAR, ACR, BSR) pentru pacienții cu boli reumatice în timpul focarului bolii cu COVID-19 [92, 93]:

- igiena strictă a strănutului / tusei, spălarea regulată a mâinilor, evitarea atingerii feței, evitarea locurilor aglomerate, distanțare fizică, evitarea transportului public aglomerat și anularea călătoriilor inutile, purtarea măștilor de protecție;
- la indicație, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei sau blocanții receptorilor de angiotensină trebuie continuați în doze terapeutice sau inițiați;
- întreruperea bruscă a terapiei cu glucocorticoizi trebuie evitată, chiar și în timpul infecției active; dacă sunt indicați glucocorticoizii, trebuie folosiți la cea mai mică doză posibilă pentru a controla boala reumatică, indiferent de expunere sau starea de infecție COVID-19;
- tratamentul bolii reumatice în contextul infecției cu COVID-19 documentată sau prezumtivă; indiferent de severitatea COVID-19, HCQ / CQ pot fi continuate, însă SSZ, MTX, LEF, imunosupresoare, biologice non-IL-6 și inhibitori JAK ar trebui suspendați; pentru pacienții cu simptome respiratorii severe, AINS trebuie suspendat; în anumite circumstanțe, ca parte a procesului de luare a deciziilor partajate, inhibitorii IL-6 pot fi continuați;
- tratamentul bolilor reumatice recent diagnosticate sau active, în absența unei infecții sau expunere la COVID-19; pentru pacienții care sunt bine controlați cu HCQ / CQ, acesta trebuie să fie continuat, când este disponibil; la indisponibilitate (inclusiv și cei cu boală nou diagnosticată), se recomandă trecerea la un DMARD sintetic convențional (monoterapie sau terapie combinată); pentru pacienții bine controlați cu un inhibitor IL-6, acesta trebuie continuat, atunci când este disponibil. Pentru pacienții cu activitate de boală moderată până la înaltă, în pofida DMARD-urilor sintetice convenționale, medicamentele biologice pot fi pornite. S-a remarcat incertitudinea cu privire la utilizarea inhibitorilor JAK în această situație;
- la pacienții cu SLE, în cazul bolii recent diagnosticate, HCQ / CQ trebuie început în doză terapeutică, când este disponibil; la femeile gravide cu LES, HCQ / CQ trebuie continuat în aceeași doză; dacă este indicat, belimumab poate fi inițiat;
- la pacienții cu boală inflamatorie sistemică sau afectare vital periculoasă (lupus nefrită sau nefrită din vasculită), glucocorticoizi în doză mare sau imunosupresoare pot fi inițiate.

### Concluzii

Reumatologii ar trebui să monitorizeze îndeaproape actuala pandemie COVID-19, să studieze caracteristicile virusului și a țintelor sale și să exploreze strategii de minimizare a incidenței cazurilor severe. În așteptarea recomandărilor

Recommendations summary of the issued by Rheumatology Societies (EULAR, ACR and BSR) for patients with rheumatic diseases during the outbreak of COVID-19 [92, 93]:

- strict sneezing / coughing hygiene, regular hand washing, avoidance of hand touching, avoidance of crowded places, physical distancing, avoidance crowded public transport and cancellation of unnecessary trips and wearing protective masks should be practiced;
- when indicated, angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers should be initiated or continued at therapeutic doses;
- abrupt discontinuation of glucocorticoid therapy should be avoided, even during active infection; if indicated, glucocorticoids should be used at the lowest possible dose to control rheumatic disease, regardless of exposure or COVID-19 infection;
- treatment of rheumatic disease in the context of documented or presumed COVID-19 infection; regardless of COVID-19 severity, HCQ / CQ can be continued, but SSZ, MTX, LEF, immunosuppressors, non-IL-6 biologics and JAK inhibitors should be discontinued; for patients with severe respiratory symptoms, NSAIDs should be discontinued; in certain circumstances, as part of the shared decision-making process, IL-6 inhibitors may be continued;
- treatment of newly diagnosed or active rheumatic diseases in the absence of infection or exposure to COVID-19; for patients who are well controlled, HCQ / CQ should be continued, when available; in case of unavailability (including in patients with newly diagnosed disease), it is recommended to switch to a conventional synthetic DMARD (monotherapy or combination therapy); for well-controlled patients on an IL-6 inhibitor, treatment should be continued when available; for patients with persisting moderate to high disease activity, despite conventional synthetic DMARDs, biologics can be started; uncertainty was noted regarding the use of JAK inhibitors in this situation;
- in patients with newly diagnosed SLE, HCQ / CQ should be started at the therapeutic dose, when available; in pregnant women with SLE, HCQ / CQ should be continued at the same dose; if indicated, belimumab can be initiated;
- in patients with systemic inflammatory disease or life-threatening impairment (e.g. lupus nephritis or vasculitis nephritis), high-dose glucocorticoids or immunosuppressors may be initiated.

### Conclusions

Rheumatologists should closely monitor the current COVID-19 pandemic, study the characteristics of the virus and its targets, and explore strategies to minimize the incidence of severe cases. Pending evidence-based, empirical recommendations, preventive measures should be implemented. Expert opinion and the rapid accumulation of evidence is currently the best way to avoid major mistakes. Balanced

bazate pe dovezi empirice, ar trebui puse în aplicare măsuri preventive. Opinia experților și acumularea rapidă a dovezilor este în prezent cel mai bun mod de a evita greșelile majore. Acțiuni echilibrate și bine informate de către toți specialiștii și întreaga societate este urgentă. De asemenea, este important de conștientizat postulatele în curs de cercetare cu privire la leziunea organică mediată de imunitate în COVID-19, care este asemănător cu HLH secundară. În astfel de situații, reumatologul este chemat să decidă asupra imunosupresiei adecvate, având în arsenalul său dovezi limitate care să-l ghideze.

### Contribuția autorilor

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

### Declarația conflictului de interese

Nimic de declarat

### Referințe / references

- Du Toit A. Outbreak of a novel coronavirus. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2020; 18 (123). <http://doi.org/10.1038/s41579-020-0332-0> (accesat la 03.03.2020).
- Wu D., Wu T., Liu Q., Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: what we know. *Int. J. Infect. Dis.*, 2020; 94: 44-48. <http://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.004>. (accesat la 03.03.2020).
- Sarzi-Puttini P., Giorgi V., Sirotti S. *et al.* COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2020; 38 (2): 337-342.
- Tufan A., Avanoğlu Güler A., Matucci-Cerinic M. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing anti-rheumatic drugs. *Turk. J. Med. Sci.*, 2020; 50 (SI-1): 620-632. doi: 10.3906/sag-2004-168. (accesat la 03.03.2020).
- Li G., Fan Y., Lai Y. *et al.* Coronavirus infections and immune responses. *J. Med. Virol.*, 2020; 92 (4): 424-432. doi: 10.1002/jmv.25685. (accesat la 03.03.2020).
- Rothan H., Byrareddy S. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of autoimmunity*, 2020; 109: 102433. doi:10.1016/j.jaut.2020.102433 (accesat la 04.03.2020).
- 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; 395 (10223): 507-513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7) (accesat la 04.03.2020).
- Huang C., Wang Y., Li X. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020; 395 (10223): 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5) (accesat la 05.03.2020).
- Bogoch A., Thomas-Bachli A., Huber C. *et al.* Pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: potential for international spread via commercial air travel. *J. Trav. Med.*, 2020; 27 (2). <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa008> (accesat la 05.03.2020).
- Jin Y., Cai L., Cheng Z. *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: 4.
- Baud D., Qi X., Nielsen-Saines K. *et al.* Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *Lancet Infect Dis.*, 2020; 20 (7): 773. doi: [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30195-x](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30195-x) (accesat la 05.03.2020).

and well-informed actions by all specialists and the whole society is urgent. It is also important to be aware of the postulates under investigation regarding the immunity-mediated organ lesions in COVID-19, which are similar to secondary HLH. In such situations, the rheumatologist is called upon to decide on the appropriate immunosuppression, having limited evidence in his arsenal to guide him.

### Authors' contribution

All authors contributed equally in the development of the manuscript. The final version has been read and approved by all authors.

### Declaration of conflict of interest

Nothing to declare

- ty following COVID-19 infection. *Lancet Infect Dis.*, 2020; 20 (7): 773. doi: [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30195-x](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30195-x) (accesat la 05.03.2020).
- Carlos W., Dela Cruz C., Cao B. *et al.* Novel Wuhan (2019-nCoV) coronavirus. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2020; 201 (4): 7-8. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.2014P7> (accesat la 05.03.2020).
- Xu Z., Shi L., Wang Y., *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2020; 4 (8): 420-422.
- 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 (10224): 565-574. [https://doi.org/10.1016/S01406736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S01406736(20)30251-8) (accesat la 10.03.2020).
- Ren L., Wang Y., Wu Z. *et al.* Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chinese Med. J.*, 2020; 133 (9): 1015-1024. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000722> (accesat la 10.03.2020).
- Cui J., Li F., Shi Z. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2019; 17: 181-192.
- Guan W., Ni Z., Hu Y. *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.*, 2020; 382: 1708-1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032> (accesat la 10.03.2020).
- 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; 323 (11): 1061-1069.
- Lei J., Li J., Li X. *et al.* CT imaging of the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology*, 2020; 295: 18. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200236> (accesat la 10.03.2020).
- Lippi G., Plebani M., Michael Henry B. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin. Chim. Acta*, 2020; 506: 145-148. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.022> (accesat la 15.03.2020).
- Qin C., Zhou L., Hu Z. *et al.* Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.*, 2020; 15 (71): 762-768. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248> (accesat la 15.03.2020)

22. Misra D, Agarwal V, Gasparyan A. *et al.* Rheumatologists' perspective on coronavirus disease 19 (COVID-19) and potential therapeutic targets. *Clinical Rheumatology*, 2020; 39: 2055-2062. Published online 10 April, 2020. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05073-9> (accesat la 15.03.2020).
23. Mehta P, McAuley D, Brown M. *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 2020; 395 (10229): 1033-1034. [https://doi.org/10.1016/s01406736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/s01406736(20)30628-0) (accesat la 15.03.2020).
24. Conti P, Ronconi G, Caraffa A. *et al.* Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*, 2020; 34 (2): 1. doi: 10.23812/CONTI-E. (accesat la 15.03.2020).
25. Clerkin K, Fried J, Raikhelkar J. *et al.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease. *Circulation*, 2020; 141: 1648-1655. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120046941> (accesat la 15.03.2020).
26. Driggin E, Madhavan M, Bikdeli B. *et al.* Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2020; 75 (18): 2352-2371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031> (accesat la 15.03.2020).
27. Hu H, Ma F, Wei X. *et al.* Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur. Heart J.*, 2020; 75 (18): 2352-2371. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa190> (accesat la 15.03.2020).
28. Pacha O, Sallman M, Evans S. COVID-19: a case for inhibiting IL-1? *Nature reviews Immunology*, 2020; 20: 345-346. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0328-z> (accesat la 15.03.2020).
29. Porfidia A, Pola R. Venous thromboembolism in COVID-19 Patients. *J. Thromb. Haemost.*, 2020; 18 (6): 1516-1517. doi: 10.1111/jth.14842. PMID: 32294289 (accesat la 15.03.2020).
30. Poissy J, Goutay J, Caplan M. *et al.* Pulmonary embolism in COVID-19 patients: awareness of an increased prevalence. *Circulation*, 2020; 142: 184-186. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430> (accesat la 15.03.2020).
31. Askanase A, Khalili L, Buyon J. Thoughts on COVID-19 and autoimmune diseases. *Lupus Sci. Med.* 2020; 7 (1): e000396. doi: 10.1136/lupus-2020-000396 (accesat la 15.03.2020).
32. Favalli E, Ingegno F, De Lucia O. *et al.* COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! *Autoimmun. Rev.*, 2020; 19 (5): 102523. doi:10.1016/j.autrev.2020.102523 (accesat la 15.03.2020).
33. Yang J, Zheng Y, Gou X. *et al.* Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.*, 2020; 94: 91-95. <https://doi.org/10.1016/ijid.2020.03.017> (accesat la 15.03.2020).
34. Liu W, Tao Z, Lei W. *et al.* Analysis of factors associate with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin. Med. J.*, 2020; 133 (9): 1032-1038. <https://doi.org/10.1097/cm9000000000000775> (accesat la 15.03.2020).
35. Cai H. Sex difference and smoking predisposition in patient with COVID-19. *Lancet Respir. Med.*, 2020; 8(4): e20. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30117-x](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30117-x) (accesat la 15.03.2020).
36. Gianfrancesco M, Hyrich K, Gossec L. *et al.* Rheumatic disease and COVID-19: initial data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance provider registries. *The Lancet Rheumatology*, 2020; 2 (5): e250-e253. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30095-3](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30095-3) (accesat la 15.03.2020).
37. Monti S, Balduzzi S, Delvino P. *et al.* Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. *Ann. Rheum. Dis.*, 2020; 5 (79): 667-668. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheum-dis-2020-217424> (accesat la 15.03.2020).
38. Fang L, Karakioulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?. *Lancet Respir. Med.*, 2020; 4 (8): e21. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30116-8) (accesat la 15.03.2020).
39. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. *LiverTranspl.*, 2020; 26 (6): 832-834. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32196933> (accesat la 15.03.2020).
40. BSR guidance for patients during Covid-19 outbreak. <https://www.rheumatology.org.uk/News-Policy/Details/Covid19-Coronavirus-update-members>. Updated 25 March 2020 (accesat la 15.03.2020).
41. Song J, Kang S, Choi S. *et al.* Coronavirus Disease 19 (COVID-19) complicated with pneumonia in a patient with rheumatoid arthritis receiving conventional disease-modifying antirheumatic drugs. *Rheumatol. Int.*, 2020; 40 (6): 991-995. doi: 10.1007/s00296-020-04584-7 (accesat la 15.03.2020).
42. Venerito V, Lopalco J, Iannone F. COVID-19, rheumatic diseases and immunosuppressive drugs: an appeal for medication adherence. *Rheumatol. Int.*, 2020; 40 (5): 827-828. doi: 10.1007/s00296-020-04566-9. (accesat la 15.03.2020).
43. Yang J, Zheng Y, Gou X. *et al.* Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.*, 2020; <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017> (accesat la 15.03.2020).
44. Liu W, Tao Z, Lei W. *et al.* Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin. Med. J.*, 2020; 9 (133): 1032-1038. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000000775> (accesat la 15.03.2020).
45. EULAR guidance for patients during Covid-19 outbreak. [https://www.eular.org/eular\\_guidance\\_for\\_patients\\_covid19\\_outbreak.cfm](https://www.eular.org/eular_guidance_for_patients_covid19_outbreak.cfm). Updated 17 March 2020 (accesat la 15.03.2020).
46. ACR guidance for patients during Covid-19 outbreak. <https://www.rheumatology.org/announcements>. Updated 28 March 2020 (accesat la 15.03.2020).
47. Australian Rheumatology Association guidance for patients during Covid-19 outbreak. <https://arthritisaustralia.com.au/adviceregarding-coronavirus-covid-19-from-the-australian-rheumatology-association/>. Updated 17 March 2020 (accesat la 15.03.2020).
48. Baden L, Rubin E. Covid-19 – the search for effective therapy. *N Engl J Med.* [https://doi.org/10.1056/NEJMe2005477\(2020\)](https://doi.org/10.1056/NEJMe2005477(2020)) (accesat la 15.03.2020).
49. Georgiev T. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and anti-rheumatic drugs. *Rheumatol. Int.*, 2020; 40 (5): 825-826. doi:10.1007/s00296-020-04570-z (accesat la 15.03.2020).
50. Benucci M, Damiani A, Infantino M. *et al.* Old and new antirheumatic drugs for the treatment of COVID-19. *Joint Bone Spine*, 2020; 87 (3): 195-197. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.03.013 (accesat la 15.03.2020).
51. Cron R, Chatham W. The Rheumatologist's role in Covid-19. *The Journal of Rheumatology*, 2020; 47 (5): 639-642. doi:10.3899/jrheum.200334 (accesat la 15.03.2020).
52. Cron R, Chatham W. The question of whether to remain on therapy for chronic rheumatic diseases in the setting of the Covid-19 pandemic. *The Journal of Rheumatology*, 2020; jrheum.200492. <https://doi.org/10.3899/jrheum.200492> (accesat la 15.03.2020).

53. Perricone C., Triggianese P., Bartoloni E. *et al.* The anti-viral facet of anti-rheumatic drugs: Lessons from COVID-19. *J. Autoimmun.*, 2020; Apr 17: 102468. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102468. Online ahead of print. (accesat la 15.03.2020).
54. Ceribelli A., Motta F., De Santis M. *et al.* Recommendations for coronavirus infection in rheumatic diseases treated with biologic therapy. *J. Autoimmun.*, 2020; 109: 102442. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102442 (accesat la 21.03.2020).
55. Favalli E., Agape E., Caporali R. Incidence and clinical course of COVID-19 in patients with connective tissue diseases: a descriptive observational analysis. *The Journal of Rheumatology*, 2020; 47 (8): 1296. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.200507> (accesat la 21.03.2020).
56. Piva S., Filippini M., Turla F. *et al.* Clinical presentation and initial management critically ill patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in Brescia, Italy. *J. Crit. Care.*, 2020; 58: 29-33. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.04.004 (accesat la 21.03.2020).
57. Cascella M., Rajnik M., Cuomo A. *et al.* Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). 2020 Apr 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan PMID: 32150360 (accesat la 21.03.2020).
58. Kupferschmidt K., Cohen J. Race to find COVID-19 treatments accelerates. *Science*, 2020; 6485 (367): 1412-1413. doi: 10.1126/science.367.6485.1412 (accesat la 21.03.2020).
59. Dong L., Hu S., Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov. Ther.*, 2020; 14 (1): 58-60. doi: 10.5582/dtd.2020.01012. PMID: 32147628 (accesat la 21.03.2020).
60. Batlle D., Wysocki J., Satchell K. Soluble angiotensin converting enzyme 2: a potential approach for coronavirus infection therapy?. *Clin. Sci.*, 2020; 134: 543-545. <https://doi.org/10.1042/cs20200163> (accesat la 21.03.2020).
61. Xu H., Zhong L., Deng J. *et al.* High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int. J. Oral Sci.*, 2020; 12: 8. doi: <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x> (accesat la 21.03.2020).
62. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. *et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 2020; 181 (2): 271-280. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>. (2020) (accesat la 21.03.2020).
63. Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ*, 2020; 368: m1086. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1086> (accesat la 21.03.2020).
64. Day M. Covid-19: European drugs agency to review safety of ibuprofen. *BMJ*, 2020; 368: m1168. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1168> (accesat la 21.03.2020).
65. FDA advises patients on use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for COVID-19, Drugs, Drug Safety and Availability, 03/19/2020.
66. Wang M., Cao R., Zhang L. *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019nCoV) in Vitro. *Cell research*, 2020; 30 (3): 269-271.
67. 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 2020 COVID-19 infected pneumonia monitored by quantitative RT-PCR. *J. Korean Med. Sci.*, 35: e79. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e79> (accesat la 21.03.2020).
68. Emanuel E., Persad G., Upshur R. *et al.* Fair allocation of scarce medical resources in the time of Covid-19. *N. Engl. J. Med.*, 2020; 382 (21): 2049-2055. <https://doi.org/10.1056/NEJMsb2005114> (accesat la 21.03.2020).
69. Cao B., Wang Y., Wen D. *et al.* A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.*, 2020; 382: 1787-1799. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282> (accesat la 21.03.2020).
70. Cai Q., Yang M., Liu D. *et al.* Experimental treatment with Favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering*, <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007> (accesat la 21.03.2020).
71. Colson P., Rolain J., Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2020; 55: 105923. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105923> (accesat la 21.03.2020).
72. 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 (1): 72-73. <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047> (accesat la 21.03.2020).
73. Schrezenmeier E., Dorner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2020; 16: 155-166. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0372-x> (accesat la 21.03.2020).
74. Colson P., Rolain J., Lagier J. *et al.* Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2020; 55 (4): 105932. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105932> (accesat la 21.03.202075. Mason J. Antimicrobials and QT prolongation. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2017; 72: 1272-1274. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw591> (accesat la 21.03.2020).
76. Indian Council of Medical Research guidelines for use of empirical use of hydroxychloroquine prophylaxis in COVID-19. [https://icmr.nic.in/sites/default/files/upload\\_documents/HQC\\_Recommendation\\_22March\\_final\\_MM\\_V2.pdf](https://icmr.nic.in/sites/default/files/upload_documents/HQC_Recommendation_22March_final_MM_V2.pdf). (accesat la 23 martie, 2020).
77. Cortegiani A., Ingoglia G., Ippolito M. *et al.* A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J. Crit. Care.*, 2020; 55 (6): 105980. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005> (accesat la 21.03.2020).
78. Gautret P., Lagier J., Parola P. *et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an openlabel non-randomized clinical trial. *Int. J. Antimicrob. Agents.*, 2020; 56 (1): 105949. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949> (accesat la 21.03.2020).
79. Roden D., Harrington R., Poppas A. *et al.* Considerations for drug interactions on QTc in exploratory COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) treatment. *Circulation*, 2020; 141 (24): e906-e907. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047521> (accesat la 21.03.2020).
80. Richardson P., Griffin I., Tucker C. *et al.* Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*, 395: e30-e31. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30304-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30304-4) (accesat la 21.03.2020).
81. Henderson L., Canna S., Schulert G., *et al.* On the alert for cytokine storm: immunopathology in COVID-19. *ACR Open Rheumatology*, 2020; 7 (72). <https://doi.org/10.1002/art.41285> (accesat la 21.03.2020).
82. Monteagudo L., Boothby A., Gertner E. Continuous intravenous anakinra infusion to calm the cytokine storm in macrophage activation syndrome. *ACR Open Rheumatology*, 2020; 5 (2). <https://doi.org/10.1002/acr2.11135> (accesat la 21.03.2020).

83. Xu X., Han M., Li T. *et al.* Effective treatment of severe COVID-19 patients with Tocilizumab. 2020; Available at <http://www.chinaxiv.org/abs/202003.00026> (accesat la 05.03.2020).
84. Fu B., Xu X., Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J. Transl. Med.*, 2020; 18 (1): 164. doi: 10.1186/s12967-020-02339-3 (accesat la 21.03.2020).
85. Approval for tocilizumab use in severe Covid-19 in China. <https://www.pharmaceutical-technology.com/news/roche-actemracoronavirus-complications/> (accesat la 5 2020).
86. Trial in interleukin-6 blockade with sarilumab for Covid-19. <https://www.clinicaltrialsarena.com/news/sanofi-regeneron-trial-kevzaracovid-19/> (accesat la 16 martie, 2020)
87. Fan H., Wang L., Liu W. *et al.* Repurposing of clinically approved drugs for treatment of coronavirus disease 2019 in a 2019-novel coronavirus (2019-nCoV) related coronavirus model. *Chin. Med. J.*, 2020; 133 (9): 1051-1056. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000000797> (accesat la 21.03.2020).
88. Ruben M., Berrill M., Marik P. The antiviral properties of vitamin C. *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.*, 2020; 18: 99-101. doi: <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1706483> (accesat la 21.03.2020).
89. Goncalves-Mendes N., Talvas J., Duale C. *et al.* Impact of vitamin D supplementation on influenza vaccine response and immune functions in deficient elderly persons: a randomized placebo controlled trial. *Front. Immunol.*, 2019; 10: 65. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00065> (accesat la 21.03.2020).
90. Grant W., Al Anouti F., Moukayed M. Targeted 25-hydroxyvitamin D concentration measurements and vitamin D3 supplementation can have important patient and public health benefits. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2020; 74: 366i376. doi: <https://doi.org/10.1038/s41430020-0564-0> (accesat la 21.03.2020).
91. Grant W., Lahore H., McDonnell S. *et al.* Vitamin D supplementation could prevent and treat influenza, coronavirus, and pneumonia infections. Preprints 2020030235 <https://doi.org/10.20944/preprints202003.0235.v1> (accesat la 21.03.2020).
92. Ramos-Casals M., Brito-Zeron P., Bombardieri S. *et al.* EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann. Rheum. Dis.*, 2019; 79: 3-18. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216114> (accesat la 23.03.2020).
93. Mikuls T. *et al.* American College of Rheumatology guidance for the management of adult patients with rheumatic disease during the COVID-19 pandemic. *Arthritis Rheum.*, 2020; 8 (72). doi: 10.1002/art.41301 (accesat la 23.03.2020).





## ARTICOL DE SINTEZĂ

## Infecția COVID-19 și sistemul cardiovascular: conexiunea indisolubilă cu consecințe pregnante

Irina Cabac-Pogorevici<sup>1\*</sup>, Valeriu Revenco<sup>1†</sup>

<sup>1</sup>Disciplina de cardiologie, Departamentul medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 01.07.2020  
Data acceptării spre publicare: 03.08.2020

### Autor corespondent:

Irina Cabac-Pogorevici, asist. univ.  
Disciplina de cardiologie  
Departamentul medicină internă  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”  
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004  
e-mail: irina.cabac@usmf.md

### Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Noul virus SARS-CoV-2, care provoacă infecția COVID-19, a atins niveluri de pandemie în luna martie 2020. În absența vaccinurilor sau a tratamentului medical curativ, COVID-19 manifestă un impact global fără precedent asupra sănătății populației, cu o afectare extinsă a multiplor organe și sisteme, implicarea sistemului cardiovascular fiind indiscutabilă, însă incomplet elucidată și necesitând o studiere minuțioasă.

### Ipoteza de cercetare

Elucidarea impactului infecției cu noul virus SARS-CoV-2 asupra sistemului cardiovascular.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Identificarea implicării diferitor compartimente ale sistemului cardiovascular în cadrul COVID-19, aprecierea conexiunilor fiziopatologice și hemodinamice ale infecției virale cu factorii de risc cardiovascular, ar sugera corelația strânsă între viremie și modificările morfologice și hemodinamice la nivelul sistemului cardiovascular

### Rezumat

**Introducere.** COVID-19 este cauzat de un nou betacoronavirus numit oficial de OMS drept SARS-CoV-2. Coronavirurile sunt virusuri cu acid ribonucleic cu o singură catenă (ARN), cu proiecții de suprafață, care corespund proteinelor *spike* de suprafață. Virusul SARS-CoV-2, care provoacă infec-

## REVIEW ARTICLE

## COVID-19 infection and the cardiovascular system: the indissoluble connection with significant consequences

Irina Cabac-Pogorevici<sup>1\*</sup>, Valeriu Revenco<sup>1†</sup>

<sup>1</sup>Discipline of cardiology, Department of internal medicine, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 01.07.2020  
Accepted for publication on: 03.08.2020

### Corresponding author:

Irina Cabac-Pogorevici, univ. assist.  
Discipline of cardiology  
Department of internal medicine  
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy  
165, Ștefan cel Mare și Sfânt bd., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004  
e-mail: irina.cabac@usmf.md

### What is not known yet, about the topic

The new SARS-CoV-2 virus, that causes COVID-19 infection, reached pandemic levels in March 2020. In the absence of vaccines or curative medical treatment, COVID-19 has an unprecedented global impact on the health of the population, with extensive damage of multiple organs and systems, the involvement of the cardiovascular system being undoubted, but incompletely elucidated and requiring a thorough study.

### Research hypothesis

Elucidating the impact of infection with the new SARS-CoV-2 virus on the cardiovascular system.

### Article's added novelty on this scientific topic

Identifying the implications of different compartments of the cardiovascular system in COVID-19, assessing the pathophysiological and hemodynamic connections of the viral infection with cardiovascular risk factors would suggest a strong correlation between viremia and morphological and hemodynamic changes in the cardiovascular system.

### Abstract

**Introduction.** COVID-19 is caused by a new beta-coronavirus, officially named by the WHO as SARS-CoV-2. Coronaviruses are single-stranded ribonucleic acid (RNA) viruses with surface projections that correspond to surface spike proteins. The SARS-CoV-2 virus that causes COVID-19 infec-

ția COVID-19, a atins niveluri de pandemie în luna martie 2020. În absența vaccinurilor sau a tratamentului medical curativ, COVID-19 manifestă un impact global fără precedent asupra sănătății publice și a serviciilor medicale. SARS-CoV-2 nu provoacă doar pneumonie virală, dar are implicații majore asupra sistemului cardiovascular.

**Material și metode.** A fost studiată literatura științifică referitoare la infecția cu noul virus SARS-CoV-2, care provoacă infecția COVID-19, și implicațiile cardiovasculare ale acesteia. Materialul a fost sintetizat în baza articolelor internaționale, în limba engleză – studii randomizate, de cohortă, cazuri clinice, publicate pe parcursul ultimului an și câteva articole mai vechi publicate în ultimii 3 ani. Articolele au fost selectate din bazele de date *PubMed* și *Springer Link* după cuvintele cheie: „SARS-CoV-2”, „COVID-19”, „cardiovascular system”, „cardiac disease”, „myocarditis”, „arrhythmia”, „hypertension”, „acute coronary syndrome”, „chronic cardiac damage”. Informația este prezentată sub formă de sinteză narativă.

**Rezultate.** Pacienții cu factori de risc cardiovasculari, precum și pacienții cu boli cardiovasculare stabilite și boli cerebrovasculare au fost identificați ca fiind populații deosebit de vulnerabile, cu morbiditate și mortalitate crescută atunci când suferă de COVID-19. O proporție considerabilă a pacienților pot dezvolta leziuni cardiace în contextul COVID-19, care oferă un risc crescut de mortalitate intraspitalicească. Pe lângă complicațiile trombotice arteriale și venoase, ce se prezintă ca sindroame coronariene acute (SCA) și tromboembolisme venoase (TEV), miocardita joacă un rol important în dezvoltarea insuficienței cardiace (IC) acute. De asemenea, a fost raportată o gamă largă de aritmii care complică evoluția COVID-19, incluzând potențialele efecte pro-aritmice ale tratamentului COVID-19 și patologiile asociate.

**Concluzii.** Sindromul respirator acut sever coronavirus 2 (SARS-CoV-2), care provoacă boala coronavirus 2019 (COVID-19), a atins niveluri de pandemie. Pacienții cu factori de risc cardiovasculari și boli cardiovasculare stabilite, reprezintă o populație vulnerabilă atunci când suferă de COVID-19, prezentând un risc crescut de morbiditate și mortalitate.

**Cuvinte cheie:** infecția COVID-19, mecanisme patofiziologice, leziune cardiacă acută, patologie cardiovasculară cronică.

## Introducere

Virusul SARS-CoV-2, care provoacă infecția COVID-19, a atins niveluri de pandemie în luna martie 2020. În absența vaccinurilor sau a tratamentului medical curativ, COVID-19 manifestă un impact global fără precedent asupra sănătății publice și a serviciilor medicale. Datorită creșterii neașteptate a necesității unei capacități mai mari de unități de terapie intensivă (UTI), cu posibilitatea de a oferi suport respirator și ventilație mecanică, redistribuirea temporară și reorganizarea resurselor din spitale, au devenit necesare cu consecințe semnificative pentru toate specialitățile medicale. În plus,

tion reached pandemic levels in March 2020. In the absence of vaccines or curative medical treatment, COVID-19 has an unprecedented global impact on public health and health services. SARS-CoV-2 not only causes viral pneumonia, but also has major implications for the cardiovascular system.

**Material and methods.** The scientific publications concerning the new SARS-CoV-2 virus, that causes the COVID-19 infection and its cardiovascular implications, has been studied. The material was synthesized based on international articles, in English – implying randomized trials, cohort studies, clinical cases, published during the last year and some older articles published in the last 3 years. The articles were selected from the *PubMed* and *Springer Link* databases by keywords: “SARS-CoV-2”, “COVID-19”, “cardiovascular system”, “cardiac disease”, “myocarditis”, “arrhythmia”, “hypertension”, “acute coronary syndrome”, “chronic cardiac injury”. The information is presented in the form of a narrative review.

**Results.** Patients with cardiovascular risk factors, as well as the patients with established cardiovascular disease and cerebrovascular disease, have been identified as particularly vulnerable populations, with increased morbidity and mortality when suffering from COVID-19. A considerable proportion of patients may develop heart damage in the context of COVID-19, which provides an increased risk of in-hospital mortality. In addition to arterial and venous thrombotic complications, which present as acute coronary syndromes (ACS) and venous thromboembolisms (VTE), myocarditis plays an important role in the development of acute heart failure (HF). A wide range of arrhythmias, which complicates the evolution of COVID-19, has also been reported, including the potential pro-arrhythmic effects of COVID-19 treatment and associated pathologies.

**Conclusions.** Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) causing coronavirus disease 2019 (COVID-19), has reached pandemic levels. Patients with established cardiovascular risk factors and cardiovascular disease are a vulnerable population when suffering from COVID-19, with an increased risk of morbidity and mortality.

**Key words:** COVID-19 infection, pathophysiological mechanisms, acute heart injury, chronic cardiovascular pathology.

## Introduction

The SARS-CoV-2 virus, that causes COVID-19 infection, reached pandemic levels in March 2020. In the absence of vaccines or curative medical treatment, COVID-19 has an unprecedented global impact on public health and health services. Due to the unexpected increase in the need for a larger capacity of intensive care units (ICUs) with the possibility of providing respiratory support and mechanical ventilation, it had become imperative the temporary redistribution and reorganization of hospital resources with significant consequences for all medical specialties. Thus,

măsurile de protecție împotriva SARS-CoV-2 au o importanță deosebită pentru personalul din domeniul ocrotirii sănătății în contact direct cu pacienții care suferă de COVID-19, precum și pentru pacienții consultați în condiții de ambulator și cei spitalizați fără infecție. Având în vedere resursele limitate de asistență medicală, furnizorii de servicii medicale se confruntă cu considerente etice cu privire la modul în care se acordă prioritate accesului la îngrijiri pentru pacienții individuali, precum și acordarea de îngrijiri pentru COVID-19, fără a neglija alte situații de urgență cu risc vital. De remarcat faptul, că testele de detectare a virusului la pacienții asimptomatici și simptomatici au limitări importante în ceea ce privește sensibilitatea și specificitatea și vor fi completate de teste pentru anticorpi, pentru identificarea celor deja infectați. SARS-CoV-2 nu provoacă numai pneumonie virală, dar are implicații majore asupra sistemului cardiovascular (CV). Pacienții cu factori de risc CV, inclusiv sexul masculin, vârsta înaintată, diabetul, hipertensiunea arterială și obezitatea, precum și pacienții cu boli cardiovasculare (BCV) stabilite și boli cerebrovasculare au fost identificați, ca fiind populații deosebit de vulnerabile, cu morbiditate și mortalitate crescută atunci când suferă de COVID-19 [1]. O proporție considerabilă a pacienților pot dezvolta leziuni cardiace în contextul COVID-19, care oferă un risc crescut de mortalitate intraspitalicească. Pe lângă complicațiile trombotice arteriale și venoase, ce se prezintă ca sindroame coronariene acute (SCA) și tromboembolisme venoase (TEV), miocardita joacă un rol important în dezvoltarea insuficienței cardiace (IC) acute. De asemenea, a fost raportată o gamă largă de aritmii care complică evoluția COVID-19, incluzând potențialele efecte pro-aritmice ale tratamentului COVID-19 și patologii asociate. Datorită redistribuirii resurselor de asistență medicală, accesul la tratamentul de urgență, inclusiv terapia de reperfuție, poate fi afectat într-o oarecare măsură, în funcție de gravitatea epidemiei la nivel local. Acest lucru este agravat și de îngrijorarea crescândă cu privire la prezentarea întârziată a urgențelor CV, deoarece pacienții sunt mai rezervați în solicitarea asistenței medicale în timpul pandemiei.

### Material și metode

A fost studiată literatura științifică referitoare la infecția cu noul virus SARS-CoV-2, care provoacă infecția COVID-19 și implicațiile cardiovasculare ale acestuia. Materialul a fost sintetizat în baza articolelor internaționale, în limba engleză – studii randomizate, de cohortă, cazuri clinice, publicate pe parcursul ultimului an și câteva articole mai vechi publicate în ultimii 3 ani. Articolele au fost selectate din bazele de date *PubMed* și *Springer Link* după cuvintele cheie: „SARS-CoV-2”, „COVID-19”, „cardiovascular system”, „cardiac disease”, „myocarditis”, „arrhythmia”, „hypertension”, „acute coronary syndrome”, „chronic cardiac damage”. Informația este prezentată sub formă de sinteză narativă.

După examinarea titlurilor articolelor obținute, au fost selectate doar lucrările ce conțineau informații relevante de infecția COVID-19 și interconexiunea acesteia cu patologii

protecție împotriva SARS-CoV-2 are o importanță deosebită pentru personalul din domeniul ocrotirii sănătății în contact direct cu pacienții care suferă de COVID-19, precum și pentru pacienții consultați în condiții de ambulator și cei spitalizați fără infecție. Având în vedere resursele limitate de asistență medicală, furnizorii de servicii medicale se confruntă cu considerente etice cu privire la modul în care se acordă prioritate accesului la îngrijiri pentru pacienții individuali, precum și acordarea de îngrijiri pentru COVID-19, fără a neglija alte situații de urgență cu risc vital. De remarcat faptul, că testele de detectare a virusului la pacienții asimptomatici și simptomatici au limitări importante în ceea ce privește sensibilitatea și specificitatea și vor fi completate de teste pentru anticorpi, pentru identificarea celor deja infectați. SARS-CoV-2 nu provoacă numai pneumonie virală, dar are implicații majore asupra sistemului cardiovascular (CV). Pacienții cu factori de risc CV, inclusiv sexul masculin, vârsta înaintată, diabetul, hipertensiunea arterială și obezitatea, precum și pacienții cu boli cardiovasculare (BCV) stabilite și boli cerebrovasculare au fost identificați, ca fiind populații deosebit de vulnerabile, cu morbiditate și mortalitate crescută atunci când suferă de COVID-19 [1]. A considerabilă a pacienților pot dezvolta leziuni cardiace în contextul COVID-19, care oferă un risc crescut de mortalitate intraspitalicească. Pe lângă complicațiile trombotice arteriale și venoase, ce se prezintă ca sindroame coronariene acute (SCA) și tromboembolisme venoase (TEV), miocardita joacă un rol important în dezvoltarea insuficienței cardiace (IC) acute. De asemenea, a fost raportată o gamă largă de aritmii care complică evoluția COVID-19, incluzând potențialele efecte pro-aritmice ale tratamentului COVID-19 și patologii asociate. Datorită redistribuirii resurselor de asistență medicală, accesul la tratamentul de urgență, inclusiv terapia de reperfuție, poate fi afectat într-o oarecare măsură, în funcție de gravitatea epidemiei la nivel local. Acest lucru este agravat și de îngrijorarea crescândă cu privire la prezentarea întârziată a urgențelor CV, deoarece pacienții sunt mai rezervați în solicitarea asistenței medicale în timpul pandemiei.

protecție împotriva SARS-CoV-2 are o importanță deosebită pentru personalul din domeniul ocrotirii sănătății în contact direct cu pacienții care suferă de COVID-19, precum și pentru pacienții consultați în condiții de ambulator și cei spitalizați fără infecție. Având în vedere resursele limitate de asistență medicală, furnizorii de servicii medicale se confruntă cu considerente etice cu privire la modul în care se acordă prioritate accesului la îngrijiri pentru pacienții individuali, precum și acordarea de îngrijiri pentru COVID-19, fără a neglija alte situații de urgență cu risc vital. De remarcat faptul, că testele de detectare a virusului la pacienții asimptomatici și simptomatici au limitări importante în ceea ce privește sensibilitatea și specificitatea și vor fi completate de teste pentru anticorpi, pentru identificarea celor deja infectați. SARS-CoV-2 nu provoacă numai pneumonie virală, dar are implicații majore asupra sistemului cardiovascular (CV). Pacienții cu factori de risc CV, inclusiv sexul masculin, vârsta înaintată, diabetul, hipertensiunea arterială și obezitatea, precum și pacienții cu boli cardiovasculare (BCV) stabilite și boli cerebrovasculare au fost identificați, ca fiind populații deosebit de vulnerabile, cu morbiditate și mortalitate crescută atunci când suferă de COVID-19 [1]. A considerabilă a pacienților pot dezvolta leziuni cardiace în contextul COVID-19, care oferă un risc crescut de mortalitate intraspitalicească. Pe lângă complicațiile trombotice arteriale și venoase, ce se prezintă ca sindroame coronariene acute (SCA) și tromboembolisme venoase (TEV), miocardita joacă un rol important în dezvoltarea insuficienței cardiace (IC) acute. De asemenea, a fost raportată o gamă largă de aritmii care complică evoluția COVID-19, incluzând potențialele efecte pro-aritmice ale tratamentului COVID-19 și patologii asociate. Datorită redistribuirii resurselor de asistență medicală, accesul la tratamentul de urgență, inclusiv terapia de reperfuție, poate fi afectat într-o oarecare măsură, în funcție de gravitatea epidemiei la nivel local. Acest lucru este agravat și de îngrijorarea crescândă cu privire la prezentarea întârziată a urgențelor CV, deoarece pacienții sunt mai rezervați în solicitarea asistenței medicale în timpul pandemiei.

### Material and methods

The scientific publications dedicated to the new SARS-CoV-2 virus, that causes COVID-19 infection and its cardiovascular implications, has been studied. The material was synthesized based on international articles, in English – randomized clinical trials, cohort studies, clinical cases, published during the last year and some older articles published in the last 3 years. The articles were selected from the *PubMed* and *Springer Link* databases by keywords: “SARS-CoV-2”, “COVID-19”, “cardiovascular system”, “cardiac disease”, “myocarditis”, “arrhythmia”, “hypertension”, “acute coronary syndrome”, “chronic cardiac injury”. The information is presented in the form of a narrative review.

After analysing the titles of the obtained articles, only the works containing relevant information about COVID-19 infection and its interconnections with cardiovascular pathologies, were selected. Duplicate publications, those that

cardiovasculare. Publicațiile duplicate, cele care nu au corespuns scopului lucrării și nu au prezentat date sau surse de date credibile, au fost excluse din lista publicațiilor generate de motorul de căutare.

## Rezultate

Noul focar de coronavirus COVID-19, raportat pentru prima dată la 8 Decembrie 2019, în provincia Hubei din China, a fost desemnat pandemic de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) la 11 martie 2020. Această boală, recunoscută ca o infecție cu un nou betacoronavirus de Dr. Zhang Jixian de la Spitalul Provincial Hubei de medicină occidentală Chineză și Vestică Integrată, s-a răspândit exponențial în aproape toate țările din întreaga lume. Epicentrul s-a mutat din China în Europa în lunile februarie / martie 2020 și apoi în SUA în martie / aprilie 2020. Pandemia de COVID-19 are multiple consecințe medicale, psihologice și socio-economice. COVID-19 reprezintă, probabil, cea mai mare amenințare cu care se confruntă societățile în secolul XXI. Prin urmare, înțelegerea fiziopatologiei, implicațiilor sale clinice și dezvoltarea de noi strategii de prevenție și tactici terapeutice, au o importanță primară. Pe baza examinării datelor disponibile în bazele de date publice, riscul de infecție și mortalitate crește odată cu înaintarea vârstei și prezintă dimorfism sexual. Persoanele în vârstă, de sex masculine, reprezintă cel mai mare risc de infecție, precum și de deces. În ciuda tropismului pentru plămâni a virusului, unde provoacă pneumonită interstițială, în cele mai grave cazuri se dezvoltă insuficiență poliorganică majoră.

Sistemul cardiovascular pare să aibă interacțiuni complexe cu COVID-19. Multiple rapoarte publicate, evidențiază vătămarea miocardului în 20-40% din cazurile spitalizate care se manifestă ca dureri toracice cardiace, uneori fulminante, insuficiență cardiacă, aritmii cardiace și moarte cardiacă. Cu adevărat, simptomele de dureri toracice cardiace și palpitații fiind principalele acuze la prezentare la unele categorii de pacienți [1-4].

În timp ce COVID-19 este nediscriminatoriu, implicând atât persoane sănătoase, cât și pe cele cu comorbidități, aproximativ jumătate din cei internați în spitale din provincia Hubei cu COVID-19 au avut comorbidități cunoscute. Numărul de pacienți cu afecțiuni comorbide a constituit aproximativ două treimi dintre cei care au necesitat terapie intensivă sau care nu au supraviețuit. Pacienții cu afecțiuni CV preexistente (hipertensiune arterială în special) au avut cea mai mare morbiditate (10,5%) în urma infecției [5, 6]. Comorbiditățile non-CV, inclusiv diabetul zaharat, patologiile pulmonare și obezitatea sunt, de asemenea, predictorii majori ai prognosticului nefavorabil. În mod similar, în analiza recentă a 5700 de pacienți spitalizați cu COVID-19 în zona New York City, comorbidități comune au fost hipertensiunea arterială (57%), obezitatea (42%) și diabetul (34%) [7]. Aceste aspecte subliniază importanța și necesitatea evaluării și tratamentului multidisciplinar, inclusiv CV în evaluare și terapie, pentru a reduce mortalitatea pe parcursul pandemiei COVID-19 [8].

Un studiu chinez a analizat 72.314 fișe ale pacienților care,

did not correspond to the purpose of the paper and did not present credible data or data sources, were excluded from the list of publications generated by the search engine.

## Results

The new outbreak of coronavirus COVID-19, first reported on December 8, 2019, in China's Hubei Province, was designated pandemic by the World Health Organization (WHO) on March 11, 2020. This disease, recognized as an infection with a new betacoronavirus by Dr. Zhang Jixian in Hubei Provincial Hospital of Chinese and Western Integrated Medicine, has spread exponentially in almost all countries around the world. The epicenter moved from China to Europe in February / March 2020 and then to the USA in March / April 2020. The COVID-19 pandemic has multiple medical, psychological and socio-economic consequences. COVID-19 is probably the biggest threat facing societies in the 21st century. Therefore, understanding the pathophysiology, clinical implications and developing new prevention strategies and therapeutic tactics are of primary importance. Based on the examination of data available in public databases, the risk of infection and mortality increases with age and shows sexual dimorphism. Elderly men are at the highest risk of infection as well as of death. Despite the lung tropism of the virus, where it causes interstitial pneumonitis, in the most severe cases multiple organ failure develops.

The cardiovascular system appears to have complex interactions with COVID-19. Multiple published reports highlight myocardial injury in 20-40% of hospitalized cases that manifest as chest pain, sometimes fulminant, heart failure, heart arrhythmias and cardiac death. Indeed, the symptoms of chest tightness and palpitations being the main complains at presentation in some categories of patients [1-4].

While COVID-19 is non-discriminatory, involving both healthy people and those with comorbidities, about half of those hospitalized in Hubei Province with COVID-19 had known comorbidities. The number of patients with comorbid conditions accounted for about two-thirds of those who required intensive care or did not survive. Patients with pre-existing CV conditions (especially hypertension) had the highest morbidity (10.5%) following the infection [5, 6]. Non-CV comorbidities, including diabetes, lung disease and obesity are also major predictors of the unfavorable prognosis. Similarly, in the recent analysis of 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area, the common comorbidities were hypertension (57%), obesity (42%) and diabetes (34%) [7]. These issues underline the importance and need for multidisciplinary assessment and treatment, including CV approach in assessment and therapy, to reduce mortality during the COVID-19 pandemic [8].

A Chinese study analysed 72.314 patient records, representing 44.672 (61.8%) confirmed cases, 16.186 (22.4%) suspected cases and 889 (1.2%) asymptomatic cases [5]. Of the cases confirmed in this study, 12.8% had hypertension, 5.3% diabetes and 4.2% CVD [5]. Strikingly, these numbers

au reprezentat 44.672 (61,8%) cazuri confirmate, 16.186 (22,4%) cazuri suspecte și 889 (1,2%) cazuri asimptomatice [5]. Dintre cazurile confirmate în acest studiu, 12,8% au avut hipertensiune arterială, 5,3% diabet și 4,2% BCV [5]. În mod izbitor, aceste cifre sunt mai mici decât prevalența factorilor de risc CV la populația tipică din China, dar este important de menționat, că acestea nu sunt ajustate pentru vârstă și în 53% din cazuri au lipsit datele despre comorbidități [9]. În analiza retrospectivă timpurie, bazată pe date de la 138 de pacienți din Wuhan, China, aproximativ 50% dintre pacienții cu infecție cu COVID-19 au avut una sau mai multe comorbidități [10]. La pacienții internați cu infecții severe COVID-19, proporția comorbidităților a fost de până la 72% [10]. Rămâne vag dacă diabetul, hipertensiunea arterială și BCV sunt legate cauzal sau asociate vârstei [11]. Cu toate acestea, un mesaj important este faptul că pacienții care dezvoltă boală severă sunt mai vulnerabili din cauza comorbidităților, inclusiv BCV.

Verity *et al.* [11] au estimat că raportul de fatalitate a cazurilor din China (ajustat pentru demografie) a fost de 1,38%, dar estimarea cazului de fatalitate depinde foarte mult de strategia de testare a cazurilor care nu sunt grave, deoarece multe cazuri rămân neverificate. Cazul-fatalitate este cel mai mare la grupele de vârstă mai mare: raportul de fatalitate a cazurilor a fost de 0,32 la pacienții cu vârsta <60 ani, comparativ cu 6,4% la pacienții cu vârsta peste >60 de ani [11]. În Italia, fatalitatea a variat de la 0% sub vârsta de 30 de ani la 3,5% pentru vârsta 60-69 ani și 20% peste 80 de ani [12]. Acest lucru subliniază faptul că creșterea vârstei este un factor important de risc pentru cursul sever al infecțiilor cu COVID-19. BCV subiacentă este, de asemenea, asociată cu un risc mai mare pentru o infecție severă cu COVID-19. Cu toate acestea, într-un studiu de cohortă retrospectivă a 72.314 cazuri în China pacienții cu comorbidități CV au avut un risc de mortalitate de cinci ori mai mare (10,5%), fără ajustarea pentru vârstă [13]. Analizele multinaționale de cohortă vor oferi mai multe informații cu privire la prevalența și riscul de comorbidități CV în infecția cu COVID-19. Există multiple mecanisme potențiale care explică motivul pentru care cursul bolii este mai sever la pacienții cu factori de risc CV subiacenți și BCV [14].

#### **Manifestările cardiovasculare și evoluția clinică a infecției cu COVID-19**

Focarele anterioare de coronavirus, cum ar fi sindromul respirator acut sever (SARS) și sindromul respirator din Orientul Mijlociu (MERS) au fost asociate cu o povară semnificativă de comorbidități și complicații CV [14, 15]. Complicațiile cardiace frecvente în SARS au fost hipertensiunea, miocardita, aritmiile și moartea cardiacă subită (MCS) [16, 17]. Evaluările în pacienților cu SARS au evidențiat modificări electrocardiografice, afectare diastolică subclinică a ventriculului stâng (VS) și creșterea troponinelor cardiace, în timp ce MERS a fost asociat cu miocardită și IC [16].

Infecția cu COVID-19 pare să aibă manifestări cardiace comparabile. Autopsiile pacienților cu COVID-19 au eviden-

are lower than the prevalence of CV risk factors in the typical Chinese population, but it is important to note that they are not age-adjusted and in 53% of cases comorbidity data were missing [9]. In early retrospective analysis based on data from 138 patients in Wuhan, China, approximately 50% of patients with COVID-19 infection had one or more comorbidities [10]. In hospitalized patients with severe COVID-19 infections, the proportion of comorbidities was up to 72% [10]. It remains vague whether diabetes, hypertension and CVD are causally linked or associated with age [11]. However, an important message is that patients who develop severe disease are more vulnerable due to comorbidities, including CVD.

Verity *et al.* [11] estimated that the fatality ratio in China (adjusted for demographics) was 1.38%, but the estimation of the fatality case depends very much on the non-severe case testing strategy, as many cases remain unverified. The fatality case is the highest in the older age groups: the fatality ratio of the cases was 0.32 in patients aged <60 years, compared to 6.4% in patients over >60 years [11]. In Italy, fatality ranged from 0% under the age of 30 to 3.5% for the age of 60-69 years and 20% over the age of 80 [12]. This highlights the fact that increasing age is an important risk factor for the severe course of COVID-19 infections. The underlying CVD is also associated with an increased risk of severe COVID-19 infection. However, in a retrospective cohort study of 72.314 cases in China, patients with CV comorbidities had a five-fold higher risk of mortality (10.5%) without age adjustment [13]. Multinational cohort assay will provide more information on the prevalence and risk of CV comorbidities in COVID-19 infection. There are multiple potential mechanisms that explain why the course of the disease is more severe in patients with underlying CV and CV risk factors [14].

#### **Cardiovascular manifestations and clinical presentation of the COVID-19 patient**

Previous outbreaks of coronaviruses, such as severe acute respiratory syndrome (SARS) and Middle East respiratory syndrome (MERS) have been associated with a significant burden of comorbidities and CV complications [14, 15]. Common cardiac complications in SARS were hypotension, myocarditis, arrhythmias, and sudden cardiac death (SCD) [16, 17]. Workup in patients with SARS revealed electrocardiographic changes, subclinical left ventricular (LV) diastolic impairment, and increased cardiac troponins, while MERS was associated with myocarditis and HF [16].

COVID-19 infection appears to have comparable cardiac manifestations. Autopsies of patients with COVID-19 revealed myocardial infiltration by interstitial mononuclear inflammatory cells [18]. COVID-19 infections are associated with elevated levels of cardiac biomarkers due to myocardial injury. Myocardial lesions and elevated levels of biomarkers are likely to be associated with myocarditis and infection-induced ischemia [19]. In a study by Shi *et al.* [20] in 416 patients of whom 57 died, heart damage was a common finding (19.7%).

țiat infiltrarea miocardului de către celulele inflamatorii mononucleare interstițiale [18]. Infecțiile cu COVID-19 sunt asociate cu niveluri crescute ale biomarkerilor cardiaci din cauza leziunii miocardice. Este probabil ca leziunile miocardice și nivelurile crescute de biomarkeri să fie asociate cu miocardită și ischemie indusă de infecție [19]. Într-un studiu realizat de Shi *et al.* [20] la 416 pacienți dintre care 57 au decedat, afectarea cardiacă a fost o constatare comună (19,7%). Din rândurile pacienților decedați 10,6% se prezentau cu boala arterelor coronare (BAC), 4,1% cu IC și 5,3% cu boli cerebrovasculare [20]. La analizele ajustate multivariabile, leziunea cardiacă a fost asociată în mod semnificativ și independent cu mortalitatea ([RR]: 4,26) [20]. În mod similar, într-un studiu realizat de Guo *et al.* [21], nivelurile crescute de troponină T din cauza leziunilor cardiace au fost asociate cu o mortalitate semnificativ mai mare. Acești pacienți aveau probabilitate mai înaltă să fie bărbați, să fie mai în vârstă și să aibă multiple comorbidități, cum ar fi hipertensiunea arterială și BAC [20]. Infecțiile severe cu COVID-19 sunt, de asemenea, potențial asociate cu aritmii cardiace, cel puțin parțial din cauza miocarditei coexistente infecției [10].

Pe lângă complicațiile acute, infecția cu COVID-19 poate fi, de asemenea, asociată cu un risc CV crescut pe termen lung. Este bine stabilit că, la pacienții cu pneumonie, hipercoagulabilitatea și activitatea inflamatorie sistemică pot persista o perioadă îndelungată [14]. Mai mult, studiile de urmărire a epidemiei SARS au demonstrat că pacienții cu istoric de infecție cu SARS-coronavirus au avut adesea hiperlipidemie, anomalii ale sistemului CV sau tulburări ale metabolismului glucidic [14, 16]. Cu toate acestea, SARS a fost tratat cu metilprednisolon, care ar putea fi explicația perturbărilor pe termen lung a metabolismului lipidic, mai probabil decât o consecință a infecției în sine [18]. Până în prezent nu sunt cunoscute efecte pe termen lung ale infecției cu COVID-19, însă aceste consecințe ale infecției SARS-coronavirus justifică supravegherea pacienților cu COVID-19 recuperați.

#### **Mecanismele fiziopatologice ale afectării sistemului cardiovascular în contextul infecției COVID-19**

COVID-19 este cauzat de un nou betacoronavirus, numit oficial de OMS drept SARS-CoV-2. Coronavirusurile sunt virusuri cu acid ribonucleic cu o singură catenă (ARN), cu proiecții de suprafață care corespund proteinelor *spike* de suprafață. SARS-CoV-2 este foarte virulentă, iar capacitatea de transmisie este mai mare decât virusul SARS anterior (focarul din 2003), cu abundență ridicată la persoanele infectate (până la un miliard de exemplare ARN per ml de spută) și stabilitate pe termen lung pe suprafețe contaminate [22]. SARS-CoV-2 este mai stabil pe plastic și oțel inoxidabil, decât pe cupru și carton, iar virusul viabil a fost detectat până la 72 de ore de la aplicarea pe aceste suprafețe [22]. În timp ce infecțiozitatea SARS-CoV-2 este mai mare decât cea a gripei sau a SARS-coronavirusului, sunt necesare mai multe date pentru evaluarea exactă [23]. Transmiterea are loc, în primul rând, printr-o combinație de răspândire prin picături și contact direct și indirect și poate fi, de asemenea, transmisă în aer. Perioada de incubație virală este de 2-14 zile, (mai frec-

Among the deceased patients, 10.6% presented with coronary artery disease (CAD), 4.1% with HF and 5.3% with cerebrovascular disease [20]. In adjusted multivariate analyses, cardiac injury was significantly and independently associated with mortality ([HR]: 4.26) [20]. Similarly, in a study by Guo *et al.* [21], elevated troponin T levels due to heart injury have been associated with significantly higher mortality. These patients were more likely to be male, older, and have multiple comorbidities, such as high blood pressure and CAD [20]. Severe COVID-19 infections are also potentially associated with cardiac arrhythmias, at least partially due to coexisting myocarditis infection [10].

In addition to acute complications, COVID-19 infection may also be associated with an increased long-term CV risk. It is well established that in patients with pneumonia, hypercoagulability and systemic inflammatory activity may persist for a long time [14]. Moreover, follow-up studies of the SARS epidemic have shown that patients with a history of SARS-coronavirus infection often had hyperlipidaemia, abnormal CV system or disorders of glucose metabolism [14, 16]. However, SARS has been treated with methylprednisolone, which could be the explanation for long-term dysregulation of lipid metabolism, more likely than a consequence of the infection itself [18]. The long-term effects of COVID-19 infection are not known yet, but these consequences of SARS-coronavirus infection justify the surveillance of recovered COVID-19 patients.

#### **Pathophysiological mechanisms of cardiovascular damage in the context of COVID-19 infection**

COVID-19 is caused by a new beta-coronavirus officially named by the WHO as SARS-CoV-2. Coronaviruses are single-stranded ribonucleic acid (RNA) viruses with surface projections that correspond to surface spike proteins. SARS-CoV-2 is highly virulent and has a higher transmission capacity than the previous SARS virus (2003 outbreak), with high abundance in infected individuals (up to one billion RNA specimens per ml of sputum) and long-term stability on contaminated surfaces [22]. SARS-CoV-2 is more stable on plastic and stainless steel than on copper and cardboard, and the viable virus was detected up to 72 hours after application on these surfaces [22]. While the infectivity of SARS-CoV-2 is higher than that of influenza or SARS-coronavirus, more data are needed for accurate assessment [23]. Transmission occurs primarily through a combination of droplet spreading and direct and indirect contact and can also be transmitted through the air. The viral incubation period is 2-14 days, (more often 3-7 days) [24]. Patients are contagious during the latency period. SARS-CoV-2 can be initially detected 1-2 days before the onset of upper respiratory tract symptoms. Mild cases were found to have early viral clearance, with 90% of these patients repeatedly testing the reverse transcriptase chain polymerization (RT-PCR) reaction until day 10 after onset. On the contrary, all severe cases were positive on the 10th day after onset and even afterwards [25]. The mean duration of viral spread was 20 days (range: 17-

vent 3-7 zile) [24]. Pacienții sunt contagioși în perioada de latență. SARS-CoV-2 poate fi inițial detectat cu 1-2 zile înainte de debutul simptomelor tractului respirator superior. S-a constatat că cazurile ușoare au un *clearance* viral precoce, 90% dintre acești pacienți, testând în mod repetat negativ reacția de polimerizare în lanț pentru revers transcriptază (RT-PCR) până la ziua a 10-a după debut. Dimpotrivă, toate cazurile severe au fost pozitive în ziua a 10-a de la debut și chiar după acest termen [25]. Durata medie răspândirii a virale a fost de 20 de zile (intervalul: 17–24 zile) la supraviețuitori [26]. Cea mai lungă durată observată a eliminării virusului la supraviețuitori a fost de 37 de zile [26].

Receptorul gazdă, prin care SARS-CoV-2 intră în celule pentru a declanșa infecția, este enzima de conversie a angiotensinei 2 (ECA2) [27, 28]. ECA2 este o proteină multifuncțională. Rolul său fiziologic primar este conversia enzimatică a angiotensinei (Ang) II în Ang-(1-7) și Ang I în Ang-(1-9), care sunt peptide protectoare pentru sistemul CV [29]. Cu toate acestea, în contextul COVID-19, ECA2 este, de asemenea, implicată în SARS prin funcția sa de receptor al coronavirusului [30]. Legarea proteinei *spike* SARS-CoV-2 la ECA2 facilitează intrarea virusului în celulele epiteliale din alveolele pulmonare, unde este exprimat puternic prin procese care implică proteina transmembranară serină 2 asociată suprafeței celulare (TMPRSS2) [31]. În cadrul citoplasmei celulelor gazdă, ARN-ul genomului viral este eliberat și se reproduce, ducând la un ARN genomic nou format, care este procesat în vezicule, conținând virioni ce se contopesc cu membrana celulară pentru a elibera virusul. SARS-CoV-2 este răspândit în principal prin tractul respirator prin picături, secreții respiratorii și contact direct. SRA / ECA2 pare să fie perturbat de infecția cu SARS-CoV-2, care probabil joacă un rol patogen în leziunile pulmonare severe și insuficiența respiratorie în COVID-19 [32]. În plus, pe lângă plămâni, ECA2 este foarte exprimată în țesutul cardiac, vasele sanguine și tractul gastro-intestinal [33, 34]. COVID-19 este în primul rând o boală respiratorie, dar mulți pacienți prezintă și BCV, inclusiv hipertensiune arterială, leziuni cardiace acute și miocardită [15, 35]. Aceste fenomene pot fi secundare afectării pulmonare, deoarece leziunea pulmonară acută în sine duce la creșterea sarcinii cardiace și poate fi problematică în special la pacienții cu IC preexistentă. BCV pot fi, de asemenea, un fenomen primar, având în vedere rolul patofiziologic important al SRA / ECA2 în sistemul CV și faptul că ECA2 este exprimată la nivel de cord, celulele vasculare și pericite [36].

#### **Dereglarea activității sistemului imun și patologia cardiovasculară în COVID-19**

Mecanismele inflamatorii și activarea răspunsurilor imune, stau la baza unei game largi de BCV, inclusiv ateroscleroză, IC și hipertensiune arterială [37, 38]. Aceste perturbări pot avea diferite grade de exprimare în infecția COVID-19. În primul rând, un receptor prin care SARS-CoV-2 poate intra în celule este un grup de diferențiere 209 (CD209) [39]. CD209 este exprimat în macrofage care promovează invazia virusului în celulele imune din țesuturile cardiace și vascula-

24 days) in survivors [26]. The longest observed duration of virus clearance in survivors was 37 days [26].

The host receptor through which SARS-CoV-2 enters cells to trigger infection is the angiotensin 2 converting enzyme (ACE2) [27, 28]. ACE2 is a multifunctional protein. Its primary physiological role is the enzymatic conversion of angiotensin (Ang) II to Ang-(1-7) and Ang I to Ang-(1-9), which are protective peptides for the CV system [29]. However, in the context of COVID-19, ACE2 is also involved in SARS through its coronavirus receptor function [30]. Binding of the SARS-CoV-2 spike protein to ACE2 facilitates the entry of the virus into epithelial cells in the lung alveoli, where it is strongly expressed, through processes involving cell surface-associated serum transmembrane protein 2 (TMPRSS2) [31]. Within the cytoplasm of host cells, the RNA of the viral genome is released and reproduces leading to a newly formed genomic RNA, which is processed into vesicles containing virions that fuse with the cell membrane to release the virus. SARS-CoV-2 is spread mainly through the respiratory tract through drops, respiratory secretions and direct contact. RAS / ACE2 appears to be dysregulated by SARS-CoV-2 infection, which probably plays a pathogenic role in severe lung injury and respiratory failure in COVID-19 [32]. In addition to the lungs, ACE2 is highly expressed in cardiac tissue, blood vessels and the gastrointestinal tract [33, 34]. COVID-19 is primarily a respiratory disease, but many patients also have CVD, including high blood pressure, acute heart failure, and myocarditis [15, 35]. These phenomena may be secondary to lung damage, as acute lung injury itself leads to increased cardiac load and may be problematic especially in patients with pre-existing HF. CVD may also be a primary phenomenon, given the important pathophysiological role of RAS/ACE2 in the CV system and the fact that ACE2 is expressed in the heart, vascular cells and pericytes [36].

#### **Disorders of the immune system and cardiovascular pathology in COVID-19**

Inflammatory mechanisms and activation of immune responses underlie a wide range of CVD, including atherosclerosis, HF, and hypertension [37, 38]. These disorders may have varying degrees of expression in COVID-19 infection. First, a receptor through which SARS-CoV-2 can enter cells is a 209 (CD209) differentiation group [39]. CD209 is expressed in macrophages that promote virus invasion into immune cells in cardiac and vascular tissues. More importantly, in severe cases of COVID-19, systemic growth of numerous cytokines including IL-6, IL-2, IL-7, granulocyte colony stimulating factor, CXC chemokine 10 (CXCL10), chemokine (CC-motif) ligand 2, and tumour necrosis factor  $\alpha$  were all observed in subjects with COVID-19 [40], which corresponds to the characteristics of cytokine release syndrome (CRS). Modified vascular permeability can lead to non-cardiogenic pulmonary oedema and promote ARDS, as well as dysfunction of several organs. Elevated serum IL-6 levels are a common feature in CRS. IL-6 is a clinical predictor of mortality in COVID-19 [41]. Therefore, IL-6 dosing would be an option

re. Mai important, în cazurile severe de COVID-19, creșterea sistemică a numeroase citokine incluzând IL-6, IL-2, IL-7, factorul de stimulare a coloniilor granulocitelor, CXCL10, chemokine 10 (CXCL10), chemokine (motif-CC) ligand 2, și factorul  $\alpha$  de necroză tumorală au fost toate observate la subiecții cu COVID-19 [40], care corespunde caracteristicilor sindromului de eliberare de citokine (SEC). Permeabilitatea vasculară modificată, poate duce la edem pulmonar non-cardiogen și promovează SDRA, precum și disfuncția mai multor organe. Nivelurile ridicate de IL-6 serice sunt o caracteristică comună în SEC. IL-6 este un predictor clinic al mortalității în COVID-19 [41]. Prin urmare, dozarea IL-6 ar fi o opțiune pentru identificarea SEC în cadrul infecției COVID-19. În cele din urmă, s-a demonstrat că hipertensiunea arterială este asociată cu limfocitele circulante la pacienți [42], iar disfuncția celulelor T CD8 cu dezvoltarea BCV [43]. CD8 T reprezintă un pilon al imunității antivirale, astfel disfuncția lor poate face ca organismul să vizeze ineficient celulele infectate viral.

#### **Potențialele leziuni cardiace în COVID-19**

La fel ca în cazul SARS, pacienții cu COVID-19 au prezentat potențiale leziuni cardiace. Chen *et al.* au raportat că dintre cei 99 de pacienți confirmați cu COVID-19 internați la spitalul Wuhan Jinyintan, 13 (13%) au prezentat creșterea creatinekinazei și 75 (76%) au prezentat creșterea lactat dehidrogenazei [44]. Wang *et al.* au descris caracteristicile clinice a 138 pacienți spitalizați cu COVID-19 la spitalul Zhongnan de la Universitatea Wuhan și au identificat troponină I *high-sensitive* crescută la 10 (7,2%), în timp ce 23 (16,7%) aveau aritmie [10]. În plus, Guan *et al.* au extras datele de la 1099 pacienți COVID-19 de la 552 de spitale din 31 de provincii / municipalități provinciale și au descoperit că 90 din 675 (13,7%) erau cu un nivel crescut de creatininkinază și 277 din 675 (37,2%) au prezentat un nivel crescut de lactat dehidrogenază [45]. Disfuncția miocardică poate fi indirectă, cauzată de reducerea aportului de oxigen, insuficiență pulmonară severă și furtuna citokinică după infecția SARS-CoV-2. Cu toate acestea, există și posibilitatea ca aceasta să fie atribuibilă scăderii activității ECA2 la nivel de cord, la fel ca în cazul SARS. Oudit *et al.* [46] au detectat prezența SARS-CoV și o expresie marcat redusă a ECA2 în inima șoarecilor infectați intranasal cu SARS-CoV. Ei au raportat, de asemenea, că SARS-CoV a fost izolat la 7 din 20, dintre inimile umane supuse autopsiei, iar afectarea miocardului a fost însoțită și de scăderea expresiei proteice a ECA2 miocardice. Recent, un caz de autopsie de COVID-19 a fost raportat în limba chineză [47]. Liu *et al.* [47] au observat o cantitate moderată de lichid transparent de culoare galben deschis în cavitatea pericardică și edem epicardic ușor, la un bărbat de 85 de ani, care a decedat din cauza COVID-19. Ei au raportat, de asemenea, că secțiunea miocardului era asemănătoare cu carnea de pește de culoare roșu-gri. Având în vedere că acest pacient în vârstă a prezentat un istoric de boală coronariană, iar faptul dacă leziunea miocardică a fost asociată cu infecția cu SARS-CoV-2 nu este încă clar. Cu toate acestea, dovezi directe care demonstrează că SARS-CoV-2 infectează inima și scade expresia ECA2 la moment lipsesc.

for the identification of CRS in COVID-19 infection. Finally, hypertension has been shown to be associated with circulating lymphocytes in patients [42], and CD8 T cell dysfunction with the development of CVD [43]. CD8 T is the pillar of antiviral immunity, so their dysfunction can cause the body to ineffectively target virally infected cells.

#### **Potential heart damage in COVID-19**

As with SARS, patients with COVID-19 have potential heart damage. Chen *et al.* [44] reported that of the 99 confirmed COVID-19 patients admitted to Wuhan Jinyintan Hospital, 13 (13%) had increased creatine kinase and 75 (76%) had increased lactate dehydrogenase. Wang *et al.* [10] described the clinical characteristics of 138 patients hospitalized with COVID-19 at Zhongnan Hospital of Wuhan University and identified high-sensitive troponin I increased to 10 (7.2%), while 23 (16.7%) had arrhythmia. In addition, Guan *et al.* [45] extracted data from 1099 COVID-19 patients from 552 hospitals in 31 provinces / provincial municipalities and found that 90 of 675 (13.7%) had elevated creatinine kinase and 277 of 675 (37.2%) showed an increased level of lactate dehydrogenase [45]. Myocardial dysfunction may be indirect, caused by reduced oxygen supply, severe respiratory failure, and cytokine storm after SARS-CoV-2 infection. However, it is also possible that this is attributable to decreased ACE2 activity in the heart, as in the case of SARS. Oudit *et al.* [46] detected the presence of SARS-CoV and a markedly reduced expression of ACE2 in the hearts of mice infected intranasally with SARS-CoV. They also reported that SARS-CoV was isolated from 7 of 20 of the autopsied human hearts, and myocardial damage was accompanied by decreased myocardial ACE2 protein expression. Recently, an autopsy of a COVID-19 patient has been reported in China [47]. Liu *et al.* [47] observed a moderate amount of light-yellow clear fluid in the pericardial cavity and mild epicardial oedema in an 85-year-old man who died from COVID-19. They also reported that the myocardial section was similar to red-grey fish meat. Given that this elderly patient had a history of coronary heart disease, and whether myocardial injury has been associated with SARS-CoV-2 infection is not clear yet. However, direct evidence showing that SARS-CoV-2 infects the heart and decreases ACE2 expression is currently lacking.

#### **The relationship between hypertension, angiotensin 2 conversion enzyme and COVID-19**

The prevalence of pre-existing hypertension appears to be higher in patients with COVID-19 who develop severe disease than in those who do not [26, 36]. This also seems to be true for ARDS or death. These previous studies have not been adjusted for age and the impact of age still needs to be assessed. The mechanisms underlying the potential relationships between hypertension and COVID-19 are unknown but given the important role of RAS / ACE2 in the pathophysiology of hypertension, it is possible that dysregulation of the system is important. Given this, it has been suggested that the treatment of hypertension with RAS inhibitors may



### **Relațiile dintre hipertensiunea arterială, enzima de conversie a angiotensinei 2 și COVID-19**

Prevalența hipertensiunii arteriale preexistente pare a fi mai mare la pacienții cu COVID-19, care dezvoltă boală severă față de cei care nu [26, 36]. Acest lucru pare să fie valabil și pentru sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA) sau deces. Aceste studii anterioare nu au fost ajustate pentru vârstă și impactul vârstei trebuie, totuși, abordat. Mecanismele care stau la baza relațiilor potențiale dintre hipertensiune arterială și COVID-19 sunt necunoscute, dar luând în considerare rolul important al SRA / ECA2 în fiziopatologia hipertensiunii arteriale, este posibil ca dereglarea sistemului să fie importantă. Având în vedere acest lucru, s-a presupus că tratamentul hipertensiunii arteriale cu inhibitorii SRA poate influența legarea SARS-CoV-2 de ECA2, determinând dezvoltarea bolii [48]. Aceasta se bazează pe unele descoperiri experimentale, conform cărora inhibitorii SRA provoacă o creștere compensatorie a nivelului de ECA2 tisulară [49], și că inhibitorii ECA pot fi dăunători la pacienții expuși la SARS-CoV-2 [50]. Este totuși important de subliniat că nu există dovezi clare că utilizarea inhibitorilor enzimelor de conversie a angiotensinei (IECA) sau blocanților receptorilor de angiotensină (BRA) conduc la „up-reglarea” ECA2 în țesuturile umane. Datele disponibile din probele de sânge sugerează că nu există o asocieră între nivelurile circulante ale ECA2 și utilizarea antagoniștilor SRA [51]. De asemenea, se pare că, în modelele experimentale, BRA pot avea o influență potențial protectoare [52, 53]. Până în prezent, nu există dovezi clinice care să susțină efectele adverse sau benefice ale inhibitorilor SRA la pacienții cu COVID-19 și în conformitate cu recomandările principalelor societăți CV, pacienții aflați pe IECA sau BRA nu ar trebui să întrerupă tratamentul [51, 54].

### **COVID-19 și anomaliile de coagulare**

Criteriile coagulării intravasculare diseminate (CID) și emboliei pulmonare, caracterizate prin creșterea nivelului D-dimeri și produșilor de degradare a fibrinei sunt foarte răspândite în cazul pacienților cu COVID-19. Sindromul CID a fost observat la 71,4% dintre cei care nu au supraviețuit [55]. Embolia pulmonară masivă a fost de asemenea raportată. Acest lucru nu poate fi surprinzător, având în vedere starea critică a acestor subiecți, deși aspectul timpuriu al caracteristicilor CID este adesea evident. În special, experiența din China indică creșterea D-dimerilor fiind foarte predictivă pentru evenimentele adverse în COVID-19. Într-un studiu de cohortă retrospectiv, nivelurile crescute ale D-dimerilor (>1 g / L) au fost puternic asociate cu mortalitatea intraspitalicească și această relație a fost menținută în analize multivariate [56]. Mai mult decât atât, experiența chineză și italiană subliniază faptul, că modificări discrete ale nivelurilor de D-dimeri pot fi observate precoce în evoluția bolii până la dezvoltarea stadiului de progresie rapidă.

### **Leziunile cardiace acute în infecția COVID-19**

Datele disponibile sugerează că MERS-CoV poate provoca miocardită acută și insuficiență cardiacă [57]. SARS-CoV-2 și MERS-CoV au o patogenitate similară și leziunile miocardice cauzate de infecția cu acești viruși, fără îndoială, crește di-

influence the binding of SARS-CoV-2 to ACE2, leading to the development of the disease [48]. This is based on some experimental findings showing that RAS inhibitors can cause a compensatory increase in tissue ACE2 levels [49], and that ACE inhibitors may be harmful in patients exposed to SARS-CoV-2 [50]. However, it is important to note, that there is no clear evidence that the use of angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors) or angiotensin receptor blockers (ARBs) leads to the “up-regulation” of ACE2 in human tissues. Available data from blood samples suggest that there is no association between circulating ACE2 levels and the use of RAS antagonists [51]. It also appears that, in experimental models, ARB may have a potentially protective influence [52, 53]. Currently, there is no clinical evidence to support the adverse or beneficial effects of RAS inhibitors in patients with COVID-19 and in accordance with the recommendations of major CV guidelines, patients on ACE inhibitors or ARBs should not discontinue treatment [51, 54].

### **COVID-19 and coagulation abnormalities**

Criteria for disseminated intravascular coagulation (DIC) syndrome and pulmonary embolism, characterized by increased levels of D-dimers and fibrin degradation products, are widespread in patients with COVID-19. DIC syndrome was observed in 71.4% of those who did not survive [55]. Massive pulmonary embolism has also been reported. This may not be surprising given the critical condition of these subjects, although the early appearance of DIC characteristics is often obvious. In particular, the Chinese experience indicates the increase in D-dimers being highly predictive of adverse events in COVID-19. In a retrospective cohort study, elevated levels of D-dimers (>1 g/L) were strongly associated with in-hospital mortality and this relationship was maintained in multivariate analyses [56]. Moreover, Chinese and Italian experience points out that discrete changes in D-dimer levels can be observed early in the course of the disease before the development of the rapid progression stage.

### **Acute heart injury in COVID-19 infection**

Available data suggest that MERS-CoV may cause acute myocarditis and heart failure [57]. SARS-CoV-2 and MERS-CoV have a similar pathogenicity and myocardial lesions caused by infection with these viruses undoubtedly increase the difficulty and complexity of treatment of patients. Myocardial injury associated with SARS-CoV-2 occurred in 5 of the first 41 patients diagnosed with COVID-19 in Wuhan, whose main manifestation was increased levels of high sensitive troponin I (hs-cTnI) (>28 pg/ml) [40]. In this study, four out of five patients with myocardial injury were hospitalized in the ICU, which suggests the serious nature of myocardial injury in patients with COVID-19. Blood pressure levels were significantly higher in patients treated in the ICU than in those who did not require intensive treatment [40]. In another report of 138 COVID-19 patients in Wuhan, 36 patients with severe symptoms were treated in the ICU. Myocardial injury biomarker levels were significantly higher in patients treated in the ICU than in those not treated in the

ficultatea și complexitatea tratamentului pacienților. Leziunea miocardică asociată cu SARS-CoV-2 a apărut la 5 dintre primii 41 de pacienți diagnosticați cu COVID-19 în Wuhan, care a avut drept manifestare principală creșterea nivelurilor de troponină I *high sensitive* (hs-cTnI) (>28 pg / ml) [40]. În acest studiu, patru din cinci pacienți cu leziune miocardică au fost internați UTI, fapt ce sugerează natura gravă a leziunii miocardice la pacienții cu COVID-19. Nivelurile tensiunii arteriale au fost semnificativ mai înalte la pacienții tratați în UTI decât la cei care nu au necesitat tratament intensiv [40]. Într-un alt raport a 138 de pacienți cu COVID-19 la Wuhan, 36 de pacienți cu simptome severe au fost tratați în cadrul UTI. Nivelurile biomarkerilor de leziune miocardică au fost semnificativ mai înalte la pacienții tratați în UTI decât la cei care nu sunt tratați în UTI, sugerând că pacienții cu simptome severe au adesea complicații implicând leziuni miocardice acute [10]. În plus, printre cazurile confirmate de infecție cu SARS-CoV-2 raportate de Comisia Națională de Sănătate din China (NHC), unii dintre pacienți au mers mai întâi la medic din cauza simptomelor cardiovasculare. În prezentarea pacienților au predominat simptomele cardiovasculare cum ar fi palpitațiile cardiace și senzația de presiune toracică față de simptomele respiratorii, cum ar fi febra și tusea, pentru ca ulterior pacienților să li se stabilească diagnosticul de COVID-19. Printre persoanele decedate din cauza COVID-19 raportate de NHC, 11,8% dintre pacienții fără BCV subiacente au avut leziuni cardiace substanțiale, cu niveluri crescute de cTnI sau stop cardiac în timpul spitalizării. Astfel monitorizarea pacienților ar trebui să includă un număr de teste de laborator, bazate pe experiența deja acumulată în ceea ce ține de managementul acestui grup heterogen de pacienți (Tabelul 1).

#### **Leziunile cardiovasculare cronice în infecția COVID-19**

Un registru cu o perioadă de urmărire de 12 ani, a 25 de pacienți care și-au revenit după infecția cu SARS - CoV a constatat că 68% aveau hiperlipidemie, 44% au avut anomalii ale sistemului cardiovascular, iar 60% au avut tulburări ale metabolismului glucozei [58]. Analiza metabolomicii a relevat faptul că metabolismul lipidelor a fost dereglat la pacienții cu antecedente de infecție SARS-CoV. La acești pacienți, concentrațiile serice de acizi grași liberi, lisofosfatidilcolină, lisofosfatidiletanolamină și fosfatidilglicerol, au fost crescute semnificativ în comparație cu persoanele fără istoric de infecție cu SARS- CoV [58]. Însă, mecanismele prin care infecția SARS-CoV duce la tulburări în metabolizarea lipidelor și a glucozei, sunt încă incerte. Dat fiind faptul că SARS-CoV-2 are o structură similară cu SARS-CoV, acest virus de tip nou poate provoca, de asemenea, deteriorarea sistemului cardiovascular și este imperativă acordarea unei atenții deosebite protecției sistemului cardiovascular pe parcursul tratamentului infecției COVID-19.

Prin urmare, la pacienții cu COVID-19, incidența simptomelor cardiovasculare este ridicată, datorită răspunsului inflamator sistemic și tulburărilor sistemului imun pe parcursul evoluției bolii. Mecanismul leziunii miocardice acute, cauzate de infecția SARS CoV-2, ar putea fi condiționat de

ICU, suggesting that patients with severe symptoms often have complications involving acute myocardial injury [10]. In addition, among the confirmed cases of SARS-CoV-2 infection reported by the Chinese National Health Commission (NHC), some of the patients went to the doctor first because of cardiovascular symptoms. The presentation of patients was dominated by cardiovascular symptoms such as palpitations and chest tightness compared to respiratory symptoms such as fever and cough, so that patients can be diagnosed with COVID-19. Among people who died from COVID-19 reported by the NHC, 11.8% of patients without underlying CVD had substantial heart damage, with elevated levels of cTnI or cardiac arrest during hospitalization. Thus, patient monitoring should include a series of laboratory tests, based on the experience already gained in the management of this heterogeneous group of patients (Table 1).

#### **Chronic cardiovascular disease and COVID-19 infection**

A 12-year follow-up registry of 25 patients who recovered from SARS-CoV infection found that 68% had hyperlipidaemia, 44% cardiovascular abnormalities, and 60% had glucose metabolism disorders [58]. Metabolomics analysis revealed that lipid metabolism was impaired in patients with a history of SARS-CoV infection. In these patients, serum concentrations of free fatty acids, lysophosphatidylcholine, lysophosphatidylethanolamine and phosphatidylglycerol were significantly increased compared to people without a history of SARS-CoV infection [58]. However, the mechanisms by which SARS-CoV infection leads to disorders in lipid and glucose metabolism are still uncertain. Given that SARS-CoV-2 has a structure similar to SARS-CoV, this new type of virus can also cause damage to the cardiovascular system and it is imperative to pay special attention to the protection of the cardiovascular system during the treatment of COVID-19 infection.

Therefore, in patients with COVID-19, the incidence of cardiovascular symptoms is high due to the systemic inflammatory response and immune system disorders in the course of the disease. The mechanism of acute myocardial injury caused by SARS CoV-2 infection could be conditioned by ACE2. ACE2 is widely expressed not only in the lungs but also in the cardiovascular system and therefore the signaling pathways associated with ACE2 could also play a role in the development of heart damage. Other proposed mechanisms for myocardial injury include cytokine storm triggered by an unbalanced response of type 1 and type 2 T helpers, respiratory dysfunction and hypoxemia caused by COVID-19, which lead to myocardial cells damage [40]. Myocarditis occurs in patients with COVID-19 a few days after the onset of fever. This indicates the presence of myocardial damage caused by viral infection. The mechanisms of SARS-CoV-2 induced myocardial injury may be related to the regulation of ACE2 in the heart and coronary vessels [34, 54]. Respiratory failure and hypoxia in COVID-19 may also cause myocardial damage, and the immune mechanisms of myocardial inflam-

ECA2. ECA2 este exprimată pe scară largă nu numai în plămâni, ci și în sistemul cardiovascular și, prin urmare, căile de semnalizare asociate ECA2 ar putea avea, de asemenea, un rol în dezvoltarea leziunilor cardiace. Alte mecanisme propuse pentru leziunea miocardică, includ furtuna citokinică declanșată de un răspuns dezechilibrat al celulelor T helper de tip 1 și tip 2, disfuncția respiratorie și hipoxemia cauzate de COVID-19, care duc la deteriorarea celulelor miocardului [40]. Miocardita apare la pacienții cu COVID-19 la câteva zile după inițierea febrei. Aceasta indică prezența leziunilor miocardice cauzate de infecția virală. Mecanismele leziunii miocardice induse de SARS-CoV-2 pot fi legate de reglarea ECA2 în inimă și vasele coronariene [34, 54]. Insuficiența respiratorie și hipoxia în COVID-19 pot provoca, de asemenea, deteriorarea miocardului, iar mecanismele imune ale inflamației miocardice pot fi deosebit de importante [19, 34, 54]. De exemplu, leziunea miocardică, duce la activarea răspunsului imun nativ cu eliberarea de citokine proinflamatorii, precum și la activarea mecanismelor de adaptare de tip autoimun prin mimetrie moleculară.

#### **Infecția COVID-19 la pacienții cu boli cardiovasculare preexistente**

O metaanaliză a arătat că infecția cu MERS-CoV a fost mai probabilă la pacienții cu boli cardiovasculare preexistente. La pacienții cu infecție MERS-CoV și simptome seve-

ration may be particularly important [19, 34, 54]. For example, myocardial injury leads to the activation of the native immune response with the release of proinflammatory cytokines, as well as to the activation of autoimmune adaptation mechanisms through molecular mimicry.

#### **COVID-19 infection in patients with pre-existing cardiovascular disease**

A meta-analysis showed that MERS-CoV infection was more likely in patients with pre-existing cardiovascular disease. In patients with MERS-CoV infection and severe symptoms, 50% had high blood pressure and diabetes, and up to 30% had heart disease. Similarly, according to the Diagnosis and Treatment Program for Patients with Pneumonia for New-type Coronavirus Infection (*Trial Version 4*), the elderly with comorbidities, especially those with high blood pressure, CAD, or diabetes, are more likely to contract SARS-CoV-2 infection. Patients with CVD are more likely to develop severe symptoms following SARS-CoV-2 infection. Therefore, patients with CVD represent a high proportion of deaths in the COVID-19 pandemic. In one study, which included COVID-19 patients with severe symptoms, 58% had high blood pressure, 25% heart disease and 44% arrhythmias [10]. According to NHC mortality data, 35% of patients with SARS-CoV-2 infection had a history of hypertension and a 17% history of CAD. Moreover, data show that pa-

**Table 1.** Testele de evaluare la pacienții cu COVID-19 și afectare cardiovasculară.

**Table 1.** Diagnostic tests in patients with COVID-19 and cardiovascular involvement.

Metoda de evaluare	Considerații diagnostice la pacienții cu COVID-19
NT-proBNP / BNP <i>NT-proBNP / BNP</i>	Date controversate despre NT-proBNP. În cohorta MERS-CoV, NT-pro-BNP a fost crescut, dar acesta ar putea fi un fenomen normal pentru pacienții afectați de COVID-19. Nivele mai înalte ale NT-proBNP în cohorta chineză au fost asociate cu o necesitate mai înaltă de internare în UTI. <i>Conflicting data on NT-proBNP. In a MERS-CoV cohort, NT-proBNP was increased but it may be normal in COVID-19-affected patients. Higher NT-proBNP levels in the Chinese cohort are associated with a greater need for ICU care.</i>
Troponina <i>Troponin</i>	Troponina înalt sensibilă, ar putea fi utilă pentru evaluarea riscului la pacienții ce necesită îngrijiri în UTI și pentru identificarea pacienților cu leziune miocardică silențioasă. <i>High-sensitivity troponin assay may be helpful for risk assessment in patients requiring ICU care and to identify individuals with silent myocardial injury.</i>
D-dimeri <i>D-dimer</i>	Date din focarul inițial din Wuhan demonstrează o conexiune semnificativă cu necesitatea internării în UTI și mortalitatea. <i>Reports from the initial outbreak in Wuhan show a key relationship with a requirement for ICU care and mortality.</i>
Procalcitonina <i>Procalcitonin</i>	Marker al infecției bacteriene, este mai probabilă creșterea la pacienții ce vor necesita îngrijiri în UTI. <i>A marker of bacterial infection; it is more likely to be raised in patients who will require ICU care.</i>
Analiza generală a sângelui <i>Full blood count</i>	Frecvent demonstrează leucopenie/limfopenie. Trombocitele reduse sunt asociate cu un prognostic nefavorabil. <i>Often shows leukopenia/lymphocytopenia. Low platelets associated with adverse outcome.</i>
IL-6 <i>IL-6</i>	Unde este disponibilă; concentrațiile înalte sunt asociate cu un prognostic nefavorabil. <i>Where available; high concentrations are associated with adverse outcome.</i>
Feritina <i>Ferritin</i>	Marker al prognosticului nefavorabil; modificări semnificative sunt raportate la pacienții cu COVID-19. <i>A marker of poor outcome; very significant changes reported in COVID-19 patients.</i>
CT cardiac <i>Cardiac CT</i>	De a fi luat în considerare în cazurile incerte la pacienții cu troponine crescute cu sau fără leziuni obstructive pe arterele coronare. <i>To be considered in uncertain cases of patients with elevated troponins with and without signs of obstructive coronary artery disease.</i>
ECG <i>ECG</i>	La pacienții cu MERS-CoV, ECG cu 12 derivații de obicei demonstrează inversia difuză a undelor T în cazul implicării miocardice; aceasta ar putea fi dinamică. Modificări la pacienții cu COVID-19 au fost, de asemenea, descrise. <i>In MERS-CoV, the 12-lead ECG generally shows diffuse T wave inversion where there is myocardial involvement; this can be dynamic. Changes in COVID-19 were also described.</i>
Ecocardiografie <i>Ecocardiography</i>	Ar putea demonstra disfuncție sistolică globală sau regională cu sau fără efuzie pericardică sau vice-versa. <i>May show global or regional myocardial systolic dysfunction with or without a pericardial effusion and vice versa.</i>

re, 50% au avut hipertensiune arterială și diabet, iar până la 30% s-au prezentat cu boli cardiace. În mod similar, conform Programului de diagnostic și tratament a pacienților cu pneumonită pentru Infecția cu Coronavirus de tip nou (*Trial Version 4*), vârstnicii cu comorbidități în special cei cu hipertensiune arterială, BAC sau diabet au o probabilitate mai înaltă de a contacta infecția SARS-CoV-2. Pacienții cu BCV au mai multe șanse de a dezvolta simptome severe în urma infecției cu SARS-CoV-2. Prin urmare, pacienții cu BCV reprezintă o proporție mare de decese în cadrul pandemiei COVID-19. Într-un studiu, ce a inclus pacienți COVID-19 cu simptome severe, 58% au avut hipertensiune arterială, 25% boli cardiace și 44% aritmii [10]. Conform datelor cu privire la mortalitate prezentate de NHC, 35% din pacienții cu infecție cu SARS-CoV-2 au prezentat antecedente de hipertensiune arterială, iar 17% antecedente de BAC. Mai mult decât atât, datele arată că pacienții cu vârstă >60 de ani care au fost infectați cu SARS-CoV-2 au avut simptome sistemice și pneumonie mai severă decât pacienții cu vârsta ≤60 de ani [12]. Prin urmare, la pacienții cu infecția SARS-CoV-2, BCV subiacente pot agrava pneumonia și crește severitatea simptomelor. Pacienții cu sindrom coronarian acut (SCA) care sunt infectați cu SARS-CoV-2 au adesea un prognostic nefavorabil. La acești pacienți, rezerva funcțională cardiacă poate fi redusă datorită ischemiei miocardice sau necrozei. În cazul contaminării cu SARS-CoV-2, insuficiența cardiacă este mai probabilă, ceea ce duce la o deteriorare bruscă a stării acestor pacienți. Unii dintre pacienții cu COVID-19 din Wuhan au prezentat SCA în anamneză ceea ce a fost asociat cu o severitate mai semnificativă a patologiei și cu o mortalitate ridicată. Pentru pacienții cu insuficiență cardiacă și boli cardiovasculare preexistente, infecția cu SARS-CoV-2 poate acționa ca factor precipitant pentru agravarea stării generale și eventual deces. Afectarea cardiacă condiționată de preparatele medicamentoase utilizate pe parcursul tratamentului infecției COVID-19 este o preocupare [59]. O atenție deosebită ar trebui acordată monitorizării utilizării preparatelor antivirale. Într-un studiu ce a inclus pacienți cu COVID-19, în 89,9% cazuri au fost administrate preparate antivirale [10]. Cu toate acestea, multe medicamente antivirale pot cauza insuficiență cardiacă, aritmii sau alte tulburări cardiovasculare (Tabelul 2) [8].

#### **Infecția cu COVID-19 și aritmiile cardiace**

Infecțiile virale sunt asociate cu disfuncție metabolică, inflamație miocardică și activarea sistemului nervos simpatic, care la un loc predispon la aritmii cardiace. Într-un raport recent axat pe pacienți spitalizați cu COVID-19, 16,7% dintre pacienți au prezentat aritmii, care s-au clasat pe locul doi în rândul complicațiilor grave după SDRA. Aritmia a fost observată la 7% dintre pacienții care nu au necesitat tratament în UTI și la 44% dintre subiecții care au fost internați într-o UTI [26]. Detaliile despre aceste manifestări rămân evazive, dar includ fibrilația atrială, dereglările de conducere intraventriculară, tahicardia ventriculară și fibrilația ventriculară. Aceste aritmii sunt observate și în miocardita virală. Intere-

tients >60 years of age who were infected with SARS-CoV-2 had more severe systemic symptoms and pneumonia than patients ≤60 years of age [12]. Therefore, in patients with SARS-CoV-2 infection, the underlying CVD may aggravate pneumonia and increase the severity of symptoms. Patients with acute coronary syndrome (ACS) who are infected with SARS-CoV-2 often have an unfavorable prognosis. In these patients, cardiac function may be reduced due to myocardial ischemia or necrosis. In case of SARS-CoV-2 contamination, heart failure is more likely, leading to a sudden deterioration of the condition of these patients. Some of the patients with COVID-19 in Wuhan had a history of ACS, which was associated with a more significant severity of the disease and a high mortality. For patients with heart failure and pre-existing cardiovascular disease, SARS-CoV-2 infection may act as a precipitating factor for the worsening of the general condition and possibly death. Heart damage caused by drugs used during treatment of COVID-19 infection is a concern [59]. Particular attention should be paid to monitoring the use of antiviral medication. In a study that included patients with COVID-19, antiviral preparations were administered in 89.9% of cases [10]. However, many antiviral drugs can cause heart failure, arrhythmias, or other cardiovascular disorders (Table 2) [8].

#### **COVID-19 infection and cardiac arrhythmias**

Viral infections are associated with metabolic dysfunction, myocardial inflammation, and activation of the sympathetic nervous system, which together predispose to cardiac arrhythmias. In a recent report focusing on patients hospitalized with COVID-19, 16.7% of patients had arrhythmias, which ranked second among serious complications after ARDS. Arrhythmia was observed in 7% of patients who did not require treatment in an ICU and in 44% of subjects who were admitted to an ICU [26]. Details of these manifestations remain elusive, but include atrial fibrillation, intraventricular conduction disorders, ventricular tachycardia, and ventricular fibrillation. These arrhythmias are also seen in viral myocarditis. Interestingly, the report of the Chinese National Health Commission estimates that during the initial outbreak, some patients reported primarily CV symptoms, such as heart palpitations and chest pressure at the expense of respiratory symptoms [15].

#### **Conclusions**

- 1) Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) causing coronavirus disease 2019 (COVID-19) has reached pandemic levels.
- 2) Patients with established cardiovascular risk factors and cardiovascular disease are a vulnerable population when suffering from COVID-19.
- 3) Patients with heart damage in the context of COVID-19 have an increased risk of morbidity and mortality.
- 4) The pathobiology of coronavirus infection involves SARS-CoV-2 that binds to the host receptor's ACE2 to mediate cell entry.

**Table 2.** Preparatele medicamentoase utilizate în tratamentul COVID-19 și efectele cardiovasculare ale acestora.**Table 2.** *Drugs used in the treatment of COVID-19 and their cardiovascular effects.*

Preparatele <i>Drugs</i>	Efecte adverse CV <i>CV side effects</i>	Toxicitate / alerte CV <i>CV warnings / toxicities</i>	Utilizare cu precauție / evitare în caz de <i>Use with caution or avoid in presence of</i>
<i>Antimalarice</i>	Prelungirea QT	Cardiomiopatie / IC	Cardiomiopatie
Antimalarial	Trombocitopenie	Dereglări de conductibilitate (bloc de ram, bloc AV)	Aritmii ventriculare
Clorochina / hidroxiclorochina <i>Chloroquine / hydroxychloroquine</i>	Anemie <i>QT interval prolongation</i> <i>Thrombocytopenia</i> <i>Anaemia</i>	Torsada vârfurilor Aritmii ventriculare. <i>Cardiomyopathy / heart failure</i> <i>Conduction disorders (bundle branch block / AV block)</i> <i>Torsade's de pointes;</i> <i>Ventricular arrhythmias</i>	Hipokaliemie sau hipomagneziemie necorectate Bradycardie $\leq$ 50 bpm Administrarea concomitentă a agenților ce prelungesc QT Patologia hepatică sau administrarea cu alte preparate hepatotoxice <i>Cardiomyopathy;</i> <i>Ventricular arrhythmias</i> <i>Uncorrected hypokalaemia or hypomagnesaemia</i> <i>Bradycardia &lt;50 bpm</i> <i>Concomitant administration of QT-prolonging agents</i> <i>Hepatic disease and co-administration with other hepatotoxic drugs</i>
<i>Antivirale</i>	Trombocitopenie	Anemia ar putea rezulta în agravarea BAC și posibil infarct	Cardiopatie ischemică <i>Ischaemic heart disease</i>
<i>Antivirales</i>	Anemie hemolitică <i>Thrombocytopenia</i> <i>Haemolytic anaemia</i>	<i>Anaemia may result in worsening of CAD leading to MI</i>	
▪ Ribavirină			
▪ Riavirin			
▪ Lopinavir / ritonavir	Hiperlipidemie	Hepatotoxicitate	Patologia sistemului de conducere a cordului
▪ Lopinavir / ritonavir	Hipertrigliceridemie <i>Hyperlipidaemia</i> <i>Hypertriglyceridaemia</i>	Prelungire QT și PQ Torsada vârfurilor Bloc AV gr II și III <i>Hepatotoxicity</i> <i>QT and PR interval prolongation</i> <i>Torsade's de pointes</i> <i>Second- and third-degree AV block</i>	Cardiopatia ischemică Cardiomiopatie sau patologie cardiacă structurală Hipokaliemie sau hipomagneziemie necontrolate Administrarea concomitentă a agenților ce prelungesc QT <i>Conduction system disease</i> <i>Ischaemic heart disease</i> <i>Cardiomyopathy or structural heart disease</i> <i>Uncorrected hypokalaemia or hypomagnesaemia</i> <i>Concomitant administration of QT prolonging agents</i>
▪ Remdesivir	Necunoscut	Necunoscut	Necunoscut
▪ Remdesivir	<i>Unknown</i>	<i>Unknown</i>	<i>Unknown</i>
Preparate biologice <i>Biologics</i>	Hipertensiune arterială Trombocitopenie Transaminaze înalte Hiperlipidemie <i>Hypertension</i> <i>Thrombocytopenia</i> <i>Elevated liver transaminases</i> <i>Hyperlipidaemia</i>	Hepatotoxicitate <i>Hepatotoxicity</i>	Transaminaze înalte <i>Elevated liver transaminases</i>
▪ Tocilizumab			
▪ Tocilizumab			
▪ Interferon alfa 2B	Hipertensiune arterială	Hepatotoxicitate	Patologie hepatică decompensată
▪ Interferon alpha 2B	Trombocitopenie Anemie Transaminaze înalte Hipertrigliceridemie <i>Hypertension</i> <i>Thrombocytopenia</i> <i>Anaemia</i> <i>Elevated liver transaminases</i> <i>Hypertriglyceridaemia</i>	Disfuncție tiroidiană Pericardită Evenimente cerebrovasculare ischemice sau hemoragice Aritmii Ischemie / infarct miocardic Cardiomiopatie <i>Hepatotoxicity</i> <i>Thyroid dysfunction</i> <i>Pericarditis</i> <i>Ischaemic and haemorrhagic cerebrovascular events</i> <i>Arrhythmias</i> <i>Myocardial ischaemia / infarction</i> <i>Cardiomyopathy</i>	Anomalii cardiace <i>Decompensated liver disease</i> <i>Cardiac abnormalitie</i>

sant este raportul Comisiei Naționale de Sănătate din China care estimează că în timpul focarului inițial, unii pacienți au raportat în primul rând simptome CV, cum ar fi palpitațiile cardiace și presiunea toracică în detrimentul simptomelor respiratorii [15].

### Concluzii

- 1) Sindromul respirator acut sever Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), care provoacă boala coronavirus 2019 (COVID-19), a atins niveluri de pandemie.
- 2) Pacienții cu factori de risc cardiovasculari și boli cardiovasculare stabilite reprezintă o populație vulnerabilă atunci când suferă de COVID-19.
- 3) Pacienții cu leziuni cardiace în contextul COVID-19 au un risc crescut de morbiditate și mortalitate.
- 4) Patobiologia infecției cu coronavirus implică SARS-CoV-2, care se leagă la ECA2 a receptorului gazdă pentru a media intrarea în celule.
- 5) ECA2, care este exprimată în plămâni, inimă și vase, este un element cheie al SRA cu un rol important în fiziopatologia bolilor cardiovasculare.
- 6) Bolile cardiovasculare asociate cu COVID-19, implică probabil dereglarea activității sistemului SRA / ECA2 din cauza infecției SARS-CoV-2 și din cauza comorbidităților, cum ar fi hipertensiunea arterială.
- 7) Patologia cardiovasculară poate fi un fenomen primar în cadrul COVID-19, dar poate fi secundară unei leziuni pulmonare acute, ceea ce duce la creșterea performanței cardiace, potențial problematică la pacienții cu IC preexistentă;
- 8) Furtuna citokinică, care provine din dezechilibrul activării celulelor T cu eliberarea dezregulată a interleukinei IL-6, IL-7 și a altor citokine, poate contribui la dezvoltarea bolilor cardiovasculare în COVID-19. Dozarea IL-6 este realizată cu scop terapeutic;
- 9) Cele mai frecvente complicații cardiace includ aritmiile (fibrilația atrială, tahicardia ventriculară și fibrilația ventriculară), leziunea cardiacă, miocardită fulminantă și insuficiență cardiacă;
- 10) Activarea sistemului imun împreună cu modificările imunometabolismului, pot duce la instabilitatea plăcii contribuind la dezvoltarea evenimentelor coronariene acute, aceasta reprezintă o cauză comună de deces la pacienții COVID-19, cu toate acestea, dovada eficienței PCI primar pentru infarctul miocardic de tip 2 în timpul patologiei virale acute este limitată.

### Contribuția autorilor

Toți autorii au contribuit în mod egal la elaborarea și scrierea manuscrisului. Versiunea finală a fost citită și acceptată de toți autorii.

### Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictelor de interese.

- 5) ACE2, which is expressed in the lungs, heart and vessels, is a key element of ARDS with an important role in the pathophysiology of cardiovascular disease.
- 6) Cardiovascular diseases associated with COVID-19, probably involve the disorder of the activity of the RAS / ACE2 system due to SARS-cov-2 infection and due to comorbidities, such as hypertension;
- 7) Cardiovascular pathology may be a primary phenomenon in COVID-19, but may be secondary to acute lung injury, leading to increased cardiac performance, potentially problematic in patients with pre-existing HF.
- 8) Cytokine storm, which results from the imbalance of T cell activation with the unregulated release of interleukin IL-6, IL-7 and other cytokines, may contribute to the development of cardiovascular disease in COVID-19. IL-6 dosing is performed for therapeutic purposes.
- 9) The most common heart complications include arrhythmias (atrial fibrillation, ventricular tachycardia and ventricular fibrillation), heart injury, fulminant myocarditis and HF.
- 10) Activation of the immune system along with changes in immunometabolism can lead to plaque instability contributing to the development of acute coronary events, which is a common cause of death in COVID-19 patients, however, the evidence of the efficacy of primary PCI for type 2 myocardial infarction during acute viral pathology is limited.

### Authors' contribution

All authors contributed equally to the elaboration and writing of the manuscript. The final version was read and accepted by all authors.

### Declaration of conflicting interests

The authors declare the absence of conflicts of interest.

## Referințe / references

1. Ruan Q., Yang K., Wang W. *et al.* Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*, 2020; doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
2. Xu Z., Shi L., Wang Y. *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*, 2020; 8: 420-422.
3. Shi S., Qin M., Shen B. *et al.* Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*, 2020; doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
4. Huang C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020; 395: 497-506.
5. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 2020; 41: 145-151. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003>.
6. Driggin E. *et al.* Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol*, 2020; doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.
7. Richardson S., Hirsch J., Narasimhan M., Crawford D., McGinn T., Davidson K., and the Northwell COVID-19 Research Consortium. Presenting characteristics, Comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized With COVID-19 in the New York City area. *JAMA*, 2020; doi:10.1001/jama.2020.6775.
8. Tomasz J., Guzik. *et al.* COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovascular Research*, 2020; doi:10.1093/cvr/cvaa106
9. Zhao D., Liu J., Wang M. *et al.* Epidemiology of cardiovascular disease in China: current features and implications. *Nat Rev Cardiol*, 2019; 16(4): 203-212. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0119-4>
10. 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
11. Verity R. *et al.* Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7)
12. Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*, 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>.
13. 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. *JAMA*, 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
14. Driggin E. *et al.* Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol*, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>.
15. Zheng Y., Ma Y., Zhang J. *et al.* COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>.
16. Xiong T., Redwood S., Prendergast B. *et al.* Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J*, 2020. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa231>.
17. Yu C. *et al.* Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome. *Postgrad Med J*, 2018; 82 (964): 140-4. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2005.037515>.
18. Xu Z. *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X).
19. Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S.D. *et al.* Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol*, 2020. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>.
20. Shi S. *et al.* Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiology*, 2020. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>.
21. Guo T. *et al.* Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*, 2020. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>.
22. van Doremalen N., Bushmaker T. *et al.* Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*, 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>.
23. Zhao S., Lin Q. *et al.* Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: a data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *Int J Infect Dis*, 2020; 92: 214-217. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.050>.
24. Guo Y., Cao Q. *et al.* The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res*, 2020; 7 (1): 11. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>.
25. 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*, 2020; 63 (3): 364-374. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1643-8>.
26. Zhou F. *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).
27. Walls A., Park Y., Tortorici M. *et al.* Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>.
28. Yan R., Zhang Y., Li Y. *et al.* Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*, 2020; 367 (6485): 1444-1448. <https://doi.org/10.1126/science.abb2762>.
29. Li W., Moore M., Vasilieva N. *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, 2017; 426 (6965): 450-4. <https://doi.org/10.1038/nature02145>.
30. Hoffmann M. *et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
31. Wu Y. Compensation of ACE2 Function for Possible Clinical Management of 2019-nCoV-Induced Acute Lung Injury. *Virology*, 2020. <https://doi.org/10.1007/s12250-020-00205-6>.
32. Hamming I., Timens W., Bulthuis M. *et al.* Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*, 2004; 203(2): 631-7. <https://doi.org/10.1002/path.1570>.
33. Zou X., Chen K., Zou J. *et al.* Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*, 2020. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>.
34. Chen C., Zhou Y., Wang D. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz*, 2020. <https://doi.org/10.1007/s00059-020-04909-z>.
35. Chen L., Li X., Chen M. *et al.* The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovascular Research* 2020. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa078>.

36. Fang L, Karakiulakis G., Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*, 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8).
37. Drummond G., Vinh A., Guzik T. *et al.* Immune mechanisms of hypertension. *Nat Rev Immunol*, 2019; 19 (8): 517-532. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0160-5>.
38. Maffia P, Guzik T. When, where, and how to target vascular inflammation in the post-CANTOS era? *Eur Heart J*, 2019; 40 (30): 2492-2494. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz133>.
39. Li Z., Guo X., Hao W. *et al.* The relationship between serum interleukins and T-lymphocyte subsets in patients with severe acute respiratory syndrome. *Chinese medical journal*, 2003; 116: 981-4.
40. Huang C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 2020; 395 (10223): 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
41. Ruan Q., Yang K., Wang W. *et al.* Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*, 2020. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>.
42. Siedlinski M. *et al.* White blood cells and blood pressure: a mendelian randomization study. *Circulation*, 2020. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045102>.
43. Youn J. *et al.* Immunosenescent CD8+ T cells and C-X-C chemokine receptor type 3 chemokines are increased in human hypertension. *Hypertension*, 2013; 62 (1): 126-33. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00689>.
44. Chen N. *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 2020; 395: 507-513.
45. Guan W., Ni Z., Hu Y. *et al.* China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*, 2020. [Epub ahead of print].
46. Oudit G., Kassiri Z., Jiang C. *et al.* SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest*, 2009; 39: 618-625.
47. Liu X. *et al.* Histological findings of COVID-19 based on autopsy: a case report. *J Forensic Med*, 2020; 36: 1-3.
48. Kuster G. *et al.* SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19. *Eur Heart J*, 2020. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa235>.
49. Ferrario CM. *et al.* Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*, 2005; 111 (20): 2605-10. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461>.
50. Deshotels M., Xia H. *et al.* Angiotensin II mediates angiotensin converting enzyme type 2 internalization and degradation through an angiotensin II type I receptor-dependent mechanism. *Hypertension*, 2014; 64 (6): 1368-1375. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03743>.
51. Vaduganathan M., Vardeny O. *et al.* Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med*, 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMs2005760>.
52. Sun M., Yang J., Sun Y. *et al.* Inhibitors of RAS might be a good choice for the therapy of COVID-19 pneumonia. *Zhonghua Jie He Hu Xi Za Zhi*, 2020; 43 (3): 219-222. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.016>.
53. Danser A., Epstein M., Batlle D. Renin-angiotensin system blockers and the COVID-19 pandemic: at present there is no evidence to abandon renin-angiotensin system blockers. *Hypertension*, 2020. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082>.
54. Inciardi R. *et al.* Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*, 2020. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096>.
55. Tang N., Li D., Wang X. *et al.* Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*, 2020; 18: 844-847.
56. Danzi G., Loffi M., Galeazzi G. *et al.* Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association. *Eur Heart J*, 2020; doi: 10.1093/eurheartj/ehaa254.
57. Alhoghani T. Acute myocarditis associated with novel Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann. Saudi Med*, 2016; 36: 78-80.
58. Wu Q. *et al.* Altered lipid metabolism in recovered SARS patients twelve years after infection. *Sci. Rep*, 2017; 7: 9110.
59. European Society of Cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. April 2020. <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>.





## ARTICOL DE SINTEZĂ

## Impactul COVID-19 la pacienții cu diabet zaharat și alte maladii endocrine

Stela Vudu<sup>2†</sup>, Nadejda Cazac<sup>2†</sup>, Diana Munteanu<sup>1,2†</sup>,  
Lorina Vudu<sup>1,2†\*</sup>

<sup>1</sup>Catedra de endocrinologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>2</sup>Laboratorul de endocrinologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 04.07.2020

Data acceptării spre publicare: 03.08.2020

### Autor corespondent:

Lorina Vudu, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Catedra de endocrinologie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

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

e-mail: lorina.vudu@usmf.md

## REVIEW ARTICLE

## COVID-19 impact on patients with diabetes mellitus and other endocrine diseases

Stela Vudu<sup>2†</sup>, Nadejda Cazac<sup>2†</sup>, Diana Munteanu<sup>1,2†</sup>,  
Lorina Vudu<sup>1,2†\*</sup>

<sup>1</sup>Chair of endocrinology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>2</sup>Endocrinology laboratory, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 04.07.2020

Accepted for publication on: 03.08.2020

### Corresponding author:

Lorina Vudu, PhD, univ. prof.

Chair of endocrinology

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

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

e-mail: lorina.vudu@usmf.md

### Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Datele existente la momentul actual privind mecanismele patogenetice, evoluția și managementul diabetului zaharat, obezității și altor maladii endocrine la persoanele cu COVID-19 sunt prezumtive, astfel, lăsând loc pentru noi cercetări bazate pe dovezi.

#### Ipoteza de cercetare

Prezentarea mecanismelor patogenetice implicate în evoluția COVID-19 la persoanele cu maladii endocrine, tabloul clinic și managementul acestora.

#### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

A fost efectuată sistematizarea informației referitor la mecanismele patogenetice implicate în evoluția COVID-19 la persoanele cu maladii endocrine, o atenție deosebită a fost acordată datelor recente despre asocierea COVID-19 cu diabetul zaharat și obezitatea. Un număr limitat de studii sunt disponibile actualmente la acest subiect, deci apare necesitatea unui nou articol de sinteză, care ar prezenta ultimele date, care pot servi ca imbold pentru noi cercetări în domeniu.

### Rezumat

**Introducere.** Persoanele cu diabet zaharat și obezitate au risc crescut de evoluție gravă, complicații severe și deces cauzate de virusul COVID-19. Cunoașterea caracteristicilor

### What is not known yet, about the topic

Currently, available data on pathogenetic mechanisms, evolution and management of diabetes, obesity and other endocrine diseases in people with COVID-19 is presumptive, thus leaving space for new evidence-based research.

#### Research hypothesis

Review of pathogenetic mechanisms of COVID-19 evolution, clinical course and management in people with endocrine disease.

#### Article's added novelty on this scientific topic

Systematization of information on pathogenetic mechanisms involved in COVID-19 evolution, in patients with endocrine disease was carried out, paying a special attention to recent data on association of COVID-19 and diabetes as well as obesity. A limited number of studies are currently available on this topic, so there is a need for a new synthesis article, which would present the latest data, which can serve as an impulse for new researches in the field.

### Abstract

**Introduction.** Patients with diabetes mellitus and obesity have an increased risk of worsening evolution, severe complications and death caused by COVID-19. Knowledge of

clinice, fiziopatologiei și potențialelor mecanisme, care cresc aceste riscuri este necesară pentru managementul corect al acestor pacienți, pentru a stimula noi cercetări și a înțelege mai bine evoluția COVID-19 la pacienții cu diabet și obezitate.

**Material și metode.** Pentru a selecta datele din literatură a fost folosită baza de date *PubMed*, utilizând cuvintele cheie „*COVID-19 and diabetes mellitus*”, „*COVID-19 and obesity*”, „*COVID-19 and endocrine diseases*”. Astfel, a fost selectată informația care conținea date despre asocierea COVID-19 și maladiile endocrine.

**Rezultate.** Mecanismele patogenetice implicate în dezvoltarea diabetului zaharat și obezității (inflamația cronică subclinică, afectarea sistemului imun înăscut și dobândit, prezența patologiilor concomitente și altele), pot fi considerate ca factori predispozanți pentru severitatea evoluției COVID-19. În caz de îmbolnăvire este necesară revizuirea tratamentului cu inhibitorii SGLT-2, SU, analogii GLP-1 și metformină, în caz de evoluție severă a bolii.

**Concluzii.** Este extrem de important ca aceste persoane să evite infectarea, urmând sfaturile generale de prevenire date de autorități, pentru a reduce răspândirea virusului.

**Cuvinte cheie:** COVID-19, SARS-CoV-2, diabet zaharat, obezitate, maladii endocrine.

## Introducere

În data de 11 martie 2020, Organizația Mondială a Sănătății a declarat stare de pandemie cu noul tip de coronavirus SARS-CoV-2 [1]. Primele studii arată că severitatea bolii și mortalitatea înaltă datorate infecției cu COVID-19 se înregistrează cel mai frecvent la indivizii cu patologii asociate: diabet zaharat, obezitate, patologii cardio-vasculare [2]. Persoanele cu diabet zaharat și obezitate morbidă au risc crescut de evoluție cu complicații severe și deces [3, 4, 5]. Mai mult decât atât, rata de spitalizare a persoanelor cu aceste comorbidități și cu vârsta peste 60 de ani a constituit de la 17 până la 27%, iar spitalizarea în unitățile de terapie intensivă a acestui grup a fost 27-71% și rata de deces – de la 2,2 până la 9,3% [6].

Cunoașterea caracteristicilor clinice, fiziopatologiei și potențialelor mecanisme care cresc aceste riscuri este necesară pentru managementul corect al acestor pacienți și pentru a stimula noi cercetări și a înțelege mai bine evoluția COVID-19 la pacienții cu diabet și alte maladii endocrine.

## Material și metode

Sursa de căutare a fost baza de date online *PubMed*, *US National Library of Medicine*, *National Institute of Health* [7]. Articolele au fost selectate în baza cuvintelor-cheie „*COVID-19 and diabetes mellitus*”, „*COVID-19 and obesity*”, „*COVID-19 and endocrine diseases*”, publicate până în luna mai, 2020. De asemenea, au fost cercetate sursele bibliografice ale articolelor identificate și ulterior selectate cele considerate

clinical features, pathophysiology and potential mechanisms increasing these risks is necessary for proper management of these patients, stimulation of new researches and better understanding of COVID-19 evolution in patients with diabetes and obesity.

**Material and methods.** Literature data was selected from the *PubMed* database, using keywords “*COVID-19 and diabetes mellitus*”, “*COVID-19 and obesity*”, “*COVID-19 and endocrine disease*”. In this way, scientific information containing data on the association of COVID-19 and endocrine disorders was reviewed.

**Results.** Pathogenetic mechanisms involved in the development of diabetes and obesity (chronic subclinical inflammation, innate and acquired immune system damage, presence of comorbidities and others), can serve as predisposing factors for the severity of COVID-19 evolution. In case of COVID-19, it is necessary to reevaluate the treatment with SGLT-2 inhibitors, SU drugs, GLP-1 analogues and metformin, in case of severe disease evolution.

**Conclusions.** It is extremely important that these vulnerable patients avoid infection, following general prevention guidance given by authorities, in order to reduce virus spreading.

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-2, diabetes, obesity, endocrine disease.

## Introduction

World Health Organization declared a state of pandemic with the new SARS-CoV-2 type of coronavirus on March 11, 2020 [1]. The first studies shows that disease severity and high mortality due to COVID-19 are most frequently found in individuals with associated pathologies: diabetes, obesity, cardiovascular diseases [2]. People with diabetes mellitus and morbid obesity have an increased risk of severe complications and death [3, 4, 5]. Moreover, hospitalization rate of patients over 60 years of age with these comorbidities ranged from 17% to 27%, with intensive care unit hospitalization of this group ranging from 27% to 71% and a 2.2% to 9.3% death rate [6].

Knowledge of clinical features, pathophysiology and potential mechanisms that increase these risks is necessary for a proper management of these patients, for encouragement of new research and a better understanding of COVID-19 evolution in patients with diabetes and other endocrine disorders.

## Material and methods

We used the online database *PubMed*, *US National Library of Medicine*, *National Institute of Health*, as our search source [7]. Articles were selected based on the keywords “*COVID-19 and diabetes mellitus*”, “*COVID-19 and obesity*”, “*COVID-19 and endocrine diseases*”, published until May 2020. We also searched the bibliographic sources of identified scientific articles and selected the ones considered relevant. Titles

rate mai relevante. Au fost reținute titlurile ce puteau conține informație despre asocierea COVID-19 și maladiile endocrine. Datele obținute au fost sistematizate și analizate.

## Rezultate

În baza de date *PubMed* au fost găsite 518 articole care au corespuns criteriilor de căutare, publicate până în luna mai a anului 2020. După analiza titlurilor, 132 articole au fost considerate ca probabil relevante temei acestui reviu literar. Articolele selectate au fost în limba engleză. A fost obținut accesul la textul integral a tuturor articolelor. De asemenea, au fost consultate și sursele bibliografice ale articolelor identificate prin această căutare și selectate pe cele considerate pertinente.

### **COVID-19 și diabetul zaharat**

Tabloul clinic al COVID-19 este diferit și variază de la simptome ușoare până la sindromul de detresă respiratorie acută, insuficiență multiplă de organe și deces. Diabetul zaharat și alte patologii asociate sunt considerate ca factori de risc importanți ai morbidității și mortalității indivizilor cu COVID-19. Prevalența diabetului zaharat la pacienții infectați cu coronavirus variază în diferite țări între 20% și 50% [8]. Mai mult decât atât, pacienții cu COVID-19 și diabet dezvoltă mai des forme severe și critice, fiind însoțite de o mortalitate sporită comparativ cu persoanele fără diabet [9, 10, 11]. La moment se consideră că prezența diabetului zaharat și nivelul seric al glucozei constituie factori predictivi independenți ai morbidității și mortalității pacienților cu SARS-CoV-2 [12, 13, 43]. Acest fapt impune necesitatea stringentă a studierii aspectelor particulare ale COVID-19 la persoanele cu diabet zaharat.

Diabetul zaharat se caracterizează prin inflamație cronică subclinică, însoțită de multiple dereglări metabolice și vasculare, ce ar putea constitui un factor patogenetic important al susceptibilității sporite către infecția cu SARS-CoV-2 [14]. Mecanisme posibile ar putea include interacțiunea facilitată a virusului cu celulele țintă, *clearance*-ul diminuat al virusului, tendința spre un răspuns inflamator excesiv și cascada citokinică, precum și prezența patologiei cardiovasculare asociate [13]. Printre factorii patogenetici responsabili de formele severe ale COVID-19 la pacienții diabetici se numără expresia crescută de ACE2, nivelul majorat de furină – protează membrana a clasei PCSK implicată în pătrunderea intracelulară și replicarea virusului, funcția deficitară a limfocitelor T și B, nivelul excesiv al IL-1, IL-6, fagocitoza deficitară de către neutrofile, macrofage și monocite, chemotactismul neutrofilic dereglat [9, 11, 14-16]. În așa fel, răspunsul antiviral interferonic ar putea fi atenuat cu activarea tardivă a limfocitelor T și hiperinflamație ulterioară necontrolată [13]. Această furtună inflamatorie induce majorarea nivelului de D-dimeri serici, activarea directă a trombinei în condiții de hipoxie celulară, secreția masivă a factorilor tisulari de către celulele fagocitare cu activarea ulterioară a căii externe de coagulare și instalarea unei stări de hipercoagulare sau chiar a coagulării intravasculare diseminate [12].

containing information on association of COVID-19 and endocrine disorders were retained. The data obtained was systematized and analyzed.

## Results

Using the *PubMed* database, we found 518 articles published in May 2020, which matched the search criteria. Upon analyzing the titles, 132 articles were considered as probably relevant to the topic of this review. The selected articles were in English. It was obtained access to the full text of all articles. Was also consulted the bibliographic sources of the articles identified by this search and selected those considered relevant to the topic.

### **COVID-19 and diabetes mellitus**

The clinical picture of COVID-19 is different, varying from mild symptoms to acute respiratory distress syndrome, multiple organ failure and death. Diabetes and other associated pathologies are considered important risk factors for morbidity and mortality of individuals with COVID-19. The prevalence of diabetes in patients infected with coronavirus varies in different countries between 20% and 50% [8]. Moreover, patients with COVID-19 and diabetes tend to develop severe and critical forms more often, leading to an increased mortality compared to people without diabetes [9, 10, 11]. So far, presence of diabetes mellitus as well as serum glucose level are considered to constitute independent factors predicting morbidity and mortality in patients with SARS-CoV-2 [12, 13, 43]. This fact imposes an urgent need to study the particular aspects of COVID-19 in people with diabetes.

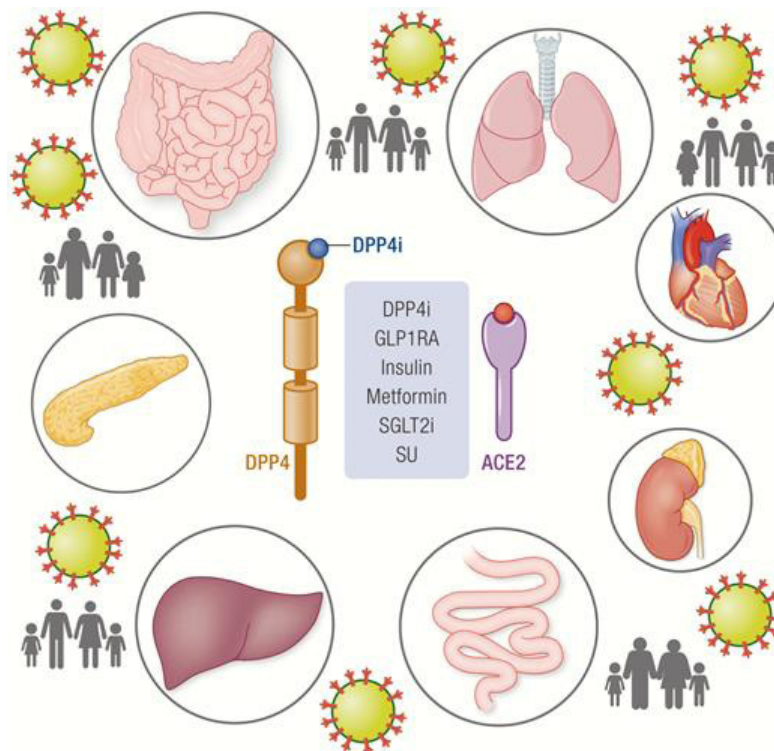
Diabetes mellitus is associated with a chronic subclinical inflammation, accompanied by multiple metabolic and vascular disorders, which could constitute important pathogenetic factors in the increased susceptibility of diabetic patients to SARS-CoV-2 infection [14]. Possible mechanisms could include facilitated interaction of the virus with target cells, decreased viral clearance, tendency to an exaggerated inflammatory response and cytokine cascade, as well as the presence of an associated cardiovascular pathology [13]. Pathogenetic factors responsible for the severe forms of COVID-19 in diabetic patients include increased ACE2 expression, increased levels of furin – a membrane protease of the PCSK class involved in intracellular virus penetration and replication, deficient function of T and B lymphocytes, excessively increased levels of several cytokines such as IL-1, IL-6, deficient phagocytosis by neutrophils, macrophages and monocytes, impaired neutrophilic chemotaxis [9, 11, 14-16]. In this way, these factors could attenuate the interferonic antiviral response and lead to a subsequent uncontrolled hyperinflammation due to late T lymphocyte activation [13]. The inflammatory storm induces an increase in the level of serum D-dimers, direct activation of thrombin in conditions of cellular hypoxia, as well as a massive secretion of tissue factors by phagocytic cells. These factors subsequently activate the external coagulation pathway leading to a state of hypercoagulation or even disseminated intravascular coagulation [12].

SARS-CoV-2 se atașează de celulele țintă prin intermediul ECA2, o carboxipeptidază transmembranară constituită din 805 aminoacizi, utilizând domeniul ei extracelular în calitate de receptor [1]. Aceasta este expresată de epiteliocele pulmonare, intestinale, renale și de endoteliocitele vaselor sangvine (Figura 1). Pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și 2 prezintă activitate enzimatică majorată și nivel urinar crescut al ECA2, raportul dintre ECA2 și creatinină corelând pozitiv cu valorile glicemiei bazale și ale hemoglobinei glicate [17]. Expresia enzimei respective este, de asemenea, majorată la pacienții cu diabet de tip 1 și 2 care primesc tratament cu inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei și blocanți ai receptorilor angiotensinei 2. În consecință, expresia majorată a ECA2 ar putea fi responsabilă de facilitarea infecției cu SARS-CoV-2. În plus, tratamentul antidiabetic cu tiazolidindione și agonștii receptorilor GLP-1, în cazul pacienților cu diabet zaharat tip 2 ar putea mări nivelul ECA2 și perpetua pătrunderea virusului în celule [11, 18].

Hiperglicemia ar putea majora riscul infectării și replicării virale prin intermediul creșterii directe a concentrației de glucoză în secrețiile pulmonare, precum și ar putea inhiba răspunsul imun antiviral al organismului [19]. De asemenea, nu poate fi exclusă o legătură bidirecțională între diabet și COVID-19, virusul patogen fiind capabil de a decompensa evoluția diabetului zaharat sau chiar a predispoziției

SARS-CoV-2 attaches to target cells via ACE2, a transmembrane carboxypeptidase consisting of 805 aminoacids, using its extracellular domain as a receptor [1]. The enzyme is expressed by many tissues, especially by pulmonary, intestinal, renal epitheliocytes and endotheliocytes of blood vessels (Figure 1). Studies show that patients with type 1 and 2 diabetes mellitus have increased enzyme activity as well as elevated urinary ACE2 levels, the ratio between ACE2 and creatinine positively correlating with basal blood glucose levels and glycated hemoglobin values [17]. Moreover, enzyme expression is also increased in type 1 and 2 diabetic patients receiving treatment with ACE inhibitors and ARBs. Based on these possible mechanisms, increased ACE2 expression may be responsible for facilitating SARS-CoV-2 infection. In addition, antidiabetic treatment with thiazolidinedione drugs and GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes could increase the level of ACE2 and perpetuate the penetration of the virus into target cells [11, 18].

Persistent hyperglycemia could also increase the risk of infection and viral replication by directly elevating the concentration of glucose in lung secretions, as well as by inhibiting the body's antiviral immune response [19]. Also, a bidirectional link between diabetes and COVID-19 cannot be excluded, the pathogenic virus being able to decompensate the evolution of diabetes or even to predispose patients with



**Fig. 1** Căile comune ale SARS-CoV-2 și diabetului zaharat tip 2.

ACE2 și DPP4 sunt receptori ai coronavirusului care controlează inflamația și fiziologia cardiometabolică. DPP4 este un MERS-CoV receptor, dar nu pentru SARS-CoV-2. (Conform Drucker D., 2020).

**Fig. 1** Shared pathways of SARS-CoV-2 and type 2 diabetes.

ACE2 and DPP4 are coronavirus receptors that control inflammation and cardiometabolic physiology. DPP4 is a MERS-CoV, but not a SARS-CoV-2 receptor. (According to Drucker D., 2020).

fără diabet în antecedente către această patologie [20]. Unele mecanisme posibile ar putea fi infectarea epiteliocitelor pancreatice și hepatice cu SARS-CoV-2 cu instalarea secreției dereglate de insulină, precum și a insulinorezistenței, ce ar induce dezechilibrul valorilor glicemice, posibila dezvoltare ulterioară a unui răspuns autoimun contra beta celulelor pancreatice sau a lezării lor considerabile la pacienții cu pre-dispoziție [12, 21].

Infecția cu SARS-CoV-2 la pacienții cu diabet zaharat ar putea declanșa stres excesiv cu eliberarea hormonilor diabetogeni glucocorticoizi și catecolamine și având drept consecință hiperglicemii persistente și variabilitate glicemică anormală. Adicional, pacienții cu COVID-19 și diabet zaharat prezintă risc majorat de dezechilibru glicemic datorită terapiei concomitente cu glucocorticoizi, în special în formele severe, cu risc crescut de mortalitate [22].

În ce privește efectele tratamentului antidiabetic asupra evoluției infecției cu SARS-CoV-2, în studiile preclinice, metformina diminuează markerii inflamatori prezentând acțiuni antiinflamatorii [17]. Adicional, acest preparat inhibă protein-kinaza AMP activată, posedând acțiuni antiproliferativă și imunomodulatoare. Tiazolidindionele, inhibitorii SGLT-2, precum și agoniștii receptorilor GLP-1 ar putea fi implicați în creșterea expresiei ECA2, ceea ce ar putea favoriza infectarea cu SARS-CoV-2 [9, 23]. Pe de altă parte, inhibitorii DPP-4 ar putea fi implicați în reducerea pătrunderii intracelulare a SARS-CoV-2, datorită faptului că DPP-4 servește drept receptor pentru coronavirusul sindromului respirator al Orientului Mijlociu MERS-CoV, în același fel cum ECA2 funcționează în calitate de receptor pentru SARS-CoV-2 [9, 14, 16, 23]. Administrarea de insulină atenuează expresia ECA2 cu potențial benefic în diminuarea deplasării virusului în celulele țintă [13].

Tactica terapeutică ia în considerare o multitudine de factori precum valorile glicemice, starea hemodinamică, funcția renală și hepatică, riscul de hipoglicemii, statutul nutrițional, interacțiunile medicamentoase, precum și disponibilitatea preparatelor medicamentoase [24]. Pacienții cu control precar al glicemiei prezintă risc majorat de complicații și deces. În cazul formelor ușoare a infecției pot fi continuate preparatele antihyperglicemice orale cu ajustarea corespunzătoare a dozelor în dependență de nivelul glicemic, însă cu întreruperea administrării inhibitorilor receptorilor SGLT-2, datorită riscului cetoacidozei euglicemice și deshidratării [9]. În cazul pacienților instabili se impune utilizarea cu precauție a metforminei, iar instalarea sepsisului sau a disfuncțiilor severe renale sau hepatice presupune sistarea preparatului. La pacienții cu COVID-19 și depleție volemică sau sepsis sistemic, scăderea funcției renale necesită revizuirea tratamentului antidiabetic oral și inițierea insulinoterapiei. În ceea ce privește agoniștii receptorilor GLP-1, în pofida posibilelor efecte antiinflamatorii, în cazul dezvoltării deshidratării, se recomandă hidratare adecvată, monitorizare riguroasă și considerarea terapiei cu insulină [8]. Derivații de sulfoniluree ar trebui evitați la pacienții spitalizați cu forme

no prior history of diabetes to this pathology [20]. Some possible mechanisms could be the infection of pancreatic and hepatic epitheliocytes with SARS-CoV-2 with the installation of abnormal insulin secretion, as well as insulin resistance that would induce glycemic imbalance, potential further development of an autoimmune response against pancreatic beta cells or considerable damage in predisposed patients [12, 21].

SARS-CoV-2 infection in patients with diabetes mellitus could trigger an excessive stress state with an augmented release of counter-regulatory hormones, such as glucocorticoids and catecholamines resulting in persistent hyperglycemia and abnormal glycemic variability. Additionally, since many patients with COVID-19 and diabetes receive concomitant glucocorticoid therapy due to the clinical course of the infection, they are at an increased risk of glycemic imbalance, especially in severe forms, with a subsequent increased risk of mortality [22].

Regarding the effects of antidiabetic treatment on the evolution of SARS-CoV-2 infection, preclinical studies show that metformin decreases inflammatory markers having an anti-inflammatory action [17]. Additionally, it inhibits AMP activated protein kinase, showing antiproliferative and immunomodulatory action. Thiazolidinedione drugs, SGLT-2 inhibitors, as well as GLP-1 receptor agonists, could be involved in increasing ACE2 expression that could promote SARS-CoV-2 infection [9, 23]. On the contrary, DPP-4 inhibitors could be involved in reducing the intracellular penetration of SARS-CoV-2, due to the fact that DPP-4 serves as a receptor for Middle East respiratory syndrome coronavirus MERS-CoV, in the same way that ACE2 functions as a receptor for SARS-CoV-2 [9, 14, 16, 23]. Insulin administration might also be beneficial by attenuating ACE2 expression with potential advantage in decreasing virus displacement in target cells [13].

The therapeutic tactics take into account a multitude of factors such as glycemic values, hemodynamic status, renal and hepatic function, risk of hypoglycemia, nutritional status, drug interactions, as well as the availability of different drugs that differs across the globe [24]. Patients with poor blood glucose control are at increased risk for complications and death. In patients with mild forms and course of COVID-19 infection, oral antidiabetic drugs can be continued, however the drugs need appropriate dose adjustment depending on the current glycemic level. However, SGLT-2 inhibitors should be discontinued, due to their potential mechanism to increase the risk of euglycemic ketoacidosis and dehydration [9]. In the case of unstable patients, a cautious use of metformin is required, discontinuing its administration in case of onset of sepsis or severe renal or hepatic dysfunction. In patients with COVID-19 and volume depletion or systemic sepsis, decreased kidney function requires a reevaluation of the current antidiabetic treatment especially of the oral antihyperglycemic drugs and initiation of insulin therapy. Regarding GLP-1 receptor agonists, despite their

severe de infecție, datorită riscului majorat de hipoglicemie [17]. În cazul pacienților cu detresă respiratorie sau aflați la ventilație mecanică se impune necesitatea insulinoterapiei cu monitorizarea glicemiei [9]. Insulina posedă efect antiinflamator, aceasta diminuând nivelul biomarkerilor inflamatori la pacienții cu patologie critică [17]. În cazul pacienților cu diabet zaharat tip 1, aceștia ar trebui să monitorizeze frecvent atât glicemia, cât și corpii cetonici urinari, în cazul dezvoltării hiperglicemiei și febrei, și să administreze suplimentar bolusuri de corecție pentru menținerea normoglicemiei [10].

În ceea ce privește medicația concomitentă, precum IECA sau ARA, lipsa datelor certe privind beneficiul sau riscul administrării acestora face rezonabilă continuarea utilizării acestei clase de preparate. Statinele prin intermediul efectului inhibitor asupra factorului nuclear kappa B (NFkB), ar putea avea rol în inhibiția cascadei citokinice prezente în COVID-19 [9].

Pe lângă controlul riguros al glicemiilor, în cazul pacienților cu diabet și COVID-19 este absolut imperativ de a lua în considerare și de a monitoriza posibilele interacțiuni medicamentoase, precum administrarea concomitentă de hidroxiclorochină ce posedă acțiune hipoglicemiantă [23]. Deși, principala problemă impusă la acești pacienți este hiperglicemia, totuși posibilitatea hipoglicemiei datorate tratamentului antihyperglicemic și antiviral nu trebuie exclusă [14].

Recomandări pentru pacienții cu DZ în condițiile pandemiei cu COVID-19:

- monitorizarea glicemiei și menținerea nivelului glicemic în intervalul 4-10 mmol/l în mai mult de 70% din timp, precum și monitorizarea corpilor cetonici urinari;
- continuarea terapiei antidiabetice, asigurarea suficienței a rezervelor de medicamente;
- asigurarea unei alimentații echilibrate, bogate în vitamine și minerale, hidratare adecvată;
- activitate fizică, chiar și în condiții casnice;
- continuarea terapiei antihipertensive, hipolipemiente;
- minimalizarea expunerii la SARS-CoV-2, prin respectarea igienei personale, distanțării sociale și consultațiilor medicale la distanță, la necesitate.

### **COVID-19 și obezitatea**

Tot mai multe studii poziționează obezitatea, alături de vârsta înaintată, diabetul zaharat, maladiile cardiace și respiratorii pre-existente, ca factor de risc independent pentru dezvoltarea formelor severe de infecție cu virusul SARS-CoV-2, inclusiv Sindromul de Detresă Respiratorie la Adult [25]. Obezitatea poate compromite ventilația prin împiedicarea excursiei diafragmale, afectarea răspunsului imun la infecția virală [26], este pro-inflamatorie și induce diabetul zaharat și stresul oxidativ, care afectează negativ funcția cardiovasculară [27]. În plus, pentru persoanele cu obezitate morbidă, gestionarea COVID-19 cu evoluție severă poate fi, de asemenea, compromisă de provocări în diagnostic și tratament, cauzate de efectele fizice ale obezității.

*De ce pacienții obezi prezintă un tablou clinic agravat, comparativ cu persoanele normoponderale?*

possible anti-inflammatory effects, rigorous monitoring and consideration of insulin therapy are recommended especially in dehydrated patients [8]. Sulfonylurea derivatives should be avoided in hospitalized patients with severe forms of infection due to the increased risk of hypoglycaemia [17]. In patients with respiratory distress or mechanically ventilated patients, insulin therapy with glycemic monitoring is required [9]. Insulin has an anti-inflammatory effect, diminishing the level of inflammatory biomarkers in patients with critical pathology [17]. In patients with type 1 diabetes, it is absolutely imperative to frequently monitor not only blood glucose levels but also urinary ketone bodies if persistent hyperglycemia or fever develops due to an increased risk of diabetic ketoacidosis development, as well as administer additional corrective boluses to maintain normoglycemia [10].

With regard to concomitant medication, such as ACE inhibitors or ARBs, the lack of clear data on the benefit or risk of their administration makes it reasonable to continue using them unless contraindications are present. Statins could also be benefic because of their inhibitory effect on nuclear factor kappa B (NFkB), and possible ability to inhibit the cytokine cascade present in COVID-19 [9].

In addition to rigorous blood glucose control, it is absolutely imperative to consider and monitor possible drug interactions in patients with diabetes and COVID-19, such as concomitant administration of hydroxychloroquine that possesses hypoglycemic action and antidiabetic drugs [23]. Although the main problem in these patients is persistent hyperglycemia, the possibility of hypoglycemia due to parallel antihyperglycemic and antiviral treatment should not be ruled out [14].

Recommendations for patients with diabetes mellitus in the COVID-19 pandemic:

- monitoring blood glucose and maintaining blood glucose levels in the range of 4-10 mmol / l more than 70% of the time, as well as monitoring urinary ketone bodies;
- continuation of antidiabetic therapy, sufficient supply of medicines;
- ensuring a balanced diet, rich in vitamins and minerals, adequate hydration;
- physical activity, even at home;
- continuation of antihypertensive, lipid-lowering therapy;
- minimizing exposure to SARS-CoV-2, by respecting personal hygiene, social distancing and long-distance medical consultations, as needed.

### **COVID-19 and obesity**

A growing number of studies are positioning obesity, along with advanced age, diabetes, pre-existing heart and respiratory diseases, as an independent risk factor for the development of severe forms of SARS-CoV-2 virus infection, including Adult Respiratory Distress Syndrome [25]. Obesity can compromise ventilation by preventing diaphragmatic travel, impairing the immune response to viral infection

Persoanele obeze au defecte la diferite nivele ale răspunsului imun înăscut și dobândit, caracterizate prin inflamație cronică subclinică [28]. Pacienții obezi au o concentrație mai mare de citokine pro-inflamatorii, cum ar fi TNF-alfa, MCP-1 și IL-6, produse în principal de țesutul adipos visceral și subcutanat, ceea ce duce la un defect în imunitatea înăscută [29]. Atunci când este prezentat un antigen, inflamația cronică cauzată de obezitate, determină o activare redusă a macrofagilor și o producere exagerată de citokine pro-inflamatorii [30]. Având în vedere că subiecții cu obezitate au un mediu proinflamator, este estimat că COVID-19 ar putea agrava și mai mult inflamația, expunându-i la niveluri mai mari de molecule inflamatorii circulante, comparativ cu subiecții cu indicele IMC normal. Aceasta ar putea explica riscul crescut de complicații severe ale COVID-19 la obezi [31].

De asemenea, răspunsurile celulelor B și T sunt afectate la pacienții obezi, ceea ce provoacă o susceptibilitate crescută și o întârziere a rezolvării infecției virale.

Deși efectele COVID-19 asupra pacienților cu obezitate nu au fost încă pe deplin descrise, experiența gripei H1N1 ar trebui să servească drept precauție în managementul pacienților cu obezitate și în special a pacienților cu obezitate severă. În timpul pandemiei virusului gripal AH1N1, la pacienții cu obezitate a fost descris un răspuns pro-inflamator perturbat, care a contribuit la dezvoltarea leziunilor pulmonare severe [32], complicații care sunt frecvent întâlnite și în cazul infecțiilor severe cu SARS-CoV-2.

Comorbiditățile asociate obezității ar putea fi un factor de risc adițional pentru complicațiile COVID-19 în obezitate. Diabetul zaharat tip 2, hipertensiunea arterială și patologii cardiovasculare au fost frecvent detectate la pacienții cu COVID-19, sugerând că ar putea crește riscul mortalității [31].

Un studiu efectuat pe un lot de 265 de pacienți din Statele Unite ale Americii, a constatat o corelație inversă semnificativă între vârstă și IMC, în care persoanele mai tinere internate în spital aveau mai multe șanse de a fi obeze [33]. Nu a existat nicio diferență în funcție de sex ( $p = 0.9$ ). IMC median a fost de  $29.3 \text{ kg/m}^2$ , doar 25% dintre indivizi aveau un IMC sub  $26 \text{ kg/m}^2$  și 25%, depășind un IMC de  $34.7 \text{ kg/m}^2$  [33].

Conform raportului Centrului Național de Audit și Cercetare în Terapie Intensivă din Marea Britanie (ICNARC), s-a observat că 72,1% din 775 de pacienți cu COVID-19 au fost supraponderali sau obezi și că printre pacienții cu IMC  $>30 \text{ kg/m}^2$  care au fost internați în secția de terapie intensivă, 60,9% dintre ei au murit [34].

Într-un studiu retrospectiv de cohortă efectuat într-un centru francez, evaluând 124 pacienți consecutivi internați în terapie intensivă pentru SARS-CoV-2, s-a observat că obezitatea (IMC  $>30 \text{ kg/m}^2$ ) și obezitatea severă (IMC  $>35 \text{ kg/m}^2$ ) au fost prezente în 47,6% și, respectiv, 28,2% din cazuri, iar numărul pacienților care au necesitat ventilație mecanică invazivă (VMI) a crescut proporțional cu categoria IMC ( $p < 0,01$ ) și a fost cea mai mare la pacienții cu IMC  $> 35 \text{ kg/m}^2$  (85,7%) [25].

O altă afecțiune întâlnită frecvent la subiecții cu obezitate

[26]; it is pro-inflammatory and induces diabetes and oxidative stress that adversely affects cardiovascular function [27]. In addition, in people with morbid obesity, the management of COVID-19 with severe evolution may also be compromised by diagnosis and treatment challenges caused by the physical effects of obesity.

*Why does obese patients have an aggravated clinical picture, compared to healthy weight individuals?*

Obese subjects show defects at different levels of the innate and adaptive immune response, characterized by chronic subclinical inflammation [28]. Obese patients have a higher concentration of pro-inflammatory cytokines, such as TNF-alpha, MCP-1 and IL-6, released mainly by visceral and subcutaneous adipose tissue, leading to an impairment of the innate immunity [29]. In the presence of an antigen, the obesity-caused chronic inflammation leads to a reduced macrophage activation and excessive release of pro-inflammatory cytokines [30]. Given that obese subjects have a proinflammatory background, it is estimated that COVID-19 could further aggravate inflammation, exposing them to higher levels of circulating inflammatory molecules in comparison to subjects with normal BMI. This could explain the increased risk of severe complications of COVID-19 in obese subjects [31].

B-cell and T-cell responses are also affected in obese patients, leading to increased susceptibility and delayed resolution of viral infection.

Although the effects of COVID-19 on obese patients have not yet been fully described, the experience of H1N1 influenza should serve as a precaution in the management of obese patients and especially severely obese patients. During the AH1N1 influenza pandemic, a dysregulated pro-inflammatory response has been described in obese patients, which has contributed to the development of severe lung lesions [32] that are also common in severe SARS-CoV-2 infections.

Obesity-related comorbidities could be an additional risk factor for COVID-19 issues in obesity. Type 2 diabetes, high blood pressure and cardiovascular diseases have been frequently traced in patients with COVID-19, suggesting that they may increase the risk of mortality [31].

The study of a dataset of 265 patients in the United States found a significant inverse correlation between age and BMI, in which younger subjects admitted to hospital were more likely to be obese [33]. There was no sex-related difference ( $p = 0.9$ ). The median BMI was  $29.3 \text{ kg/m}^2$ , with only 25% of subjects having a BMI below  $26 \text{ kg/m}^2$  and 25% exceeding a BMI of  $34.7 \text{ kg/m}^2$  [33].

According to the report of the Intensive Care National Audit & Research Centre of the United Kingdom (ICNARC), it was observed that 72.1% of 775 patients with COVID-19 were overweight or obese and among patients with BMI  $>30 \text{ kg/m}^2$ , who were admitted to the intensive care unit, 60.9% of them died [34].

In a retrospective cohort study conducted in a French center evaluating 124 consecutive patients admitted to intensive care for SARS-CoV-2, it was observed that obesity

este boala ficatului gras non-alcoolic [35]. La acești pacienți, nivelul IL-6 a prezis în mod independent o inflamație sporită a ficatului, ceea ce ar putea juca un rol sinergic în declanșarea unei severități sporite a COVID-19 [36]. În acest sens, într-un studiu realizat în trei spitale chineze, au fost analizați 66 de pacienți cu boala ficatului gras non-alcoolic, evaluat prin tomografie computerizată și COVID-19 confirmat prin analize de laborator [37]. S-a observat că pacienții cu boala ficatului gras non-alcoolic și obezitate au avut o evoluție mai severă a infecției SARS-CoV-2, decât cele non-obeze (37,5% vs. 9,5%,  $p = 0,021$ ), subiecții cu COVID-19 sever au fost mai obezi în comparație cu cei cu boală non-severă (89,5% vs. 59,6%,  $p = 0,021$ ), în timp ce prezența obezității la pacienții cu boala ficatului gras non-alcoolic a fost asociată cu un risc de 6 ori mai mare de evoluție gravă a COVID-19, iar această asociere a rămas semnificativă chiar și după ajustarea după vârstă, sex, fumat, diabet, hipertensiune arterială și dislipidemie, sugerând că, în context de boala ficatului gras non-alcoolic, obezitatea reprezintă un factor de risc important pentru gravitatea COVID-19.

Inflamația cronică și afectarea fibrinolizei determinate de obezitate, contribuie la creșterea riscului de dezvoltare a trombozei, care în prezent pare a fi unul dintre mecanismele potențial implicate în agravarea afectării pulmonare și deces, acest lucru justificând utilizarea heparinei, atât în scop profilactic, cât și terapeutic în diferite protocoale utilizate la pacienții cu COVID-19 [38].

De asemenea, în obezitate este frecvent întâlnit deficitul de vitamina D, care crește riscul de infecții sistemice și afectează răspunsul imunitar [39].

Dismicrobismul intestinal este un alt factor important potențial implicat în riscul crescut de a dezvolta forme severe de COVID-19 în obezitate. Este cunoscut că obezitatea în sine este asociată cu alterarea compoziției microbiomului intestinal care, la rândul său, este esențial pentru reglarea sistemului imun al gazdei și protecția împotriva infecțiilor. Mai mult decât atât, microbiomul intestinal are, de asemenea, un rol în atenuarea daunelor cauzate de infecție. De fapt, unele protocoale pentru tratamentul COVID-19, includ utilizarea probioticelor pentru a menține echilibrul microbiotei intestinale și, prin urmare, fortificarea indirectă a sistemului imun [40, 41].

Trebuie să recunoaștem că persoanele cu obezitate se confruntă cu multe provocări, inclusiv prejudecăți și stigmatizare [42], ceea ce poate determina ca persoanele obeze să evite sau să întârzie contactarea medicului în timpul acestei pandemii, ceea ce poate duce la evoluție mai severă a COVID-19 [43].

### **Insuficiența suprarenală**

Insuficiența suprarenală este o afecțiune cronică caracterizată prin lipsa producerii de cortizol, tratamentul căreia constă în administrarea glucocorticosteroidelor pe tot parcursul vieții.

Se știe că pacienții cu insuficiență suprarenală primară și hiperplazie suprarenală congenitală au un risc general ușor

(BMI >30 kg/m<sup>2</sup>) and severe obesity (BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>) were present in 47.6% and 28.2% of cases, respectively, and the number of patients requiring invasive mechanical ventilation (IMV) increased in proportion to the BMI category ( $p < 0.01$ ) and it was greatest in patients with BMI >35 kg/m<sup>2</sup> (85.7%) [25].

Another commonly encountered condition in obese subjects is nonalcoholic fatty liver disease [35]. In these patients, the IL-6 level independently predicted increased inflammation of the liver, which could play a synergic role in triggering increased severity of COVID-19 [36]. In this regard, in a study conducted in three Chinese hospitals, there were evaluated 66 patients with nonalcoholic fatty liver disease, screened by computed tomography and COVID-19 confirmed by laboratory tests [37]. It was noted that patients with nonalcoholic fatty liver disease and obesity had a more severe evolution of SARS-CoV-2 infection compared to the non-obese ones (37.5% vs. 9.5%,  $p = 0.021$ ); subjects with severe COVID-19 were more obese compared to those with non-severe disease (89.5% vs. 59.6%,  $p = 0.021$ ), whereas the presence of obesity in patients with nonalcoholic fatty liver disease was associated with a 6-fold increased risk of severe COVID-19, and this association remained significant even after adjusting for age, sex, smoking, diabetes, hypertension and dyslipidemia, suggesting that in the context of nonalcoholic fatty liver disease, obesity is an important risk factor for the severity of COVID-19.

Chronic inflammation and impaired fibrinolysis caused by obesity contribute to an increased risk of thrombosis, which currently appears to be one of the mechanisms potentially involved in aggravation of lung damage and death, justifying the use of heparin for both prophylactic and therapeutic purposes in different protocols used in patients with COVID-19 [38].

Vitamin D deficiency is also common in obesity, increasing the risk of systemic infections and affecting the immune response [39].

Intestinal dysmicrobism is another important factor potentially involved in the increased risk of developing severe forms of COVID-19 in obesity. It is known that obesity itself is associated with alteration of gut microbiome composition, which, in its turn, is essential for regulating the host immune system and protecting against infections. Moreover, the gut microbiome also has a role in attenuating the damage caused by infection. In fact, some protocols of COVID-19 treatment include the use of probiotics to maintain the balance of the intestinal microbiota and, thus, the indirect strengthening of the immune system [40, 41].

One has to acknowledge that people with obesity face many challenges, including prejudice and stigma [42], which may cause obese people to avoid or delay contact with their physician during this pandemic, which may lead to more severe COVID-19 evolution [43].

### **Adrenal insufficiency**

Adrenal insufficiency is a chronic condition characterized by lack of cortisol production, the treatment consisting of lifelong administration of glucocorticosteroids.



crescut de contractare a infecțiilor. Mai mult decât atât, insuficiența suprarenală este asociată cu un defect al imunității înnăscute la nivel de acțiune a neutrofilelor și a celulelor NK [44]. Acest lucru poate explica această rată ușor crescută a bolilor infecțioase la acești subiecți, precum și o mortalitate generală crescută. Aceasta din urmă ar putea fi explicată și de o creștere compensatorie insuficientă a dozei de hidrocortizon în momentul începerii unui episod infecțios. Din toate aceste motive, pacienții cu insuficiență suprarenală pot avea un risc mai mare de complicații medicale și, eventual, un risc crescut de mortalitate în cazul infecției cu SARS-CoV-2 [45]. Până în prezent, nu există date raportate cu privire la consecințele COVID-19 la persoanele cu insuficiență suprarenală.

În cazul suspiciunii de COVID-19 și apariției simptomelor minore de îmbolnăvire, dozele de substituție ale hormonilor glucocorticoizi trebuie imediat dublate (cel puțin), pentru a evita criza addisoniană [45].

### Concluzii

Diabetul zaharat și obezitatea sunt nozologii caracterizate prin disfuncții importante la nivelul imunității. Astfel, subiecții cu diabet și obezitate reprezintă un grup de pacienți cu risc crescut de complicații severe ale COVID-19, necesitate crescută de spitalizare și mortalitate înaltă. Persoanele cu insuficiență suprarenală, pot avea risc mai mare de complicații medicale ale COVID-19, ceea ce impune o atenție sporită asupra acestei categorii de indivizi. Este extrem de important ca aceștia să evite infectarea, urmând sfaturile generale de prevenire date de autorități, pentru a reduce răspândirea virusului.

### Contribuția autorilor

Autorii au contribuit în mod egal la elaborarea și scrierea articolului.

### Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese financiare sau nonfinanciare.

### Referințe / references:

1. World Health Organization HO (2020) Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report-51. Disponibil la adresa: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> (accesat la 18.05.2020).
2. Chen Y, Gong X, Wang L. *et al.* Effects of hypertension, diabetes and coronary heart disease on COVID-19 diseases severity: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv*, 2020; published online March 30; DOI:10.1101/2020.03.25.20043133.
3. Zhang J, Dong X, Cao Y. *et al.* Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China, *Allergy* (in press) 2020; 10.1111/all.14238. doi:10.1111/all.14238 (accesat la 18.05.2020).
4. Yang J, Zheng Y, Gou X. *et al.* Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*, 2020; 94: 91-95. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.017 (accesat la 18.05.2020).

Patients with primary adrenal insufficiency and congenital adrenal hyperplasia are known to have a slightly increased overall risk of contracting infections. Moreover, adrenal insufficiency is associated with a defect in innate immunity at the level of neutrophils and NK cells action [44]. This may explain this slightly increased rate of infectious diseases in these subjects, as well as an increased overall mortality. The latter could also be explained by an insufficient compensatory increase in the dose of hydrocortisone at the beginning of an infectious episode. For all these reasons, patients with adrenal insufficiency may face a higher risk of medical complications and eventually an increased risk of mortality from SARS-CoV-2 infection [45]. So far, there are no reported data on the consequences of COVID-19 in people with adrenal insufficiency.

If COVID-19 is suspected and minor symptoms of the disease emerge, glucocorticoid hormone replacement doses should be immediately doubled (at least), to avoid the Addisonian crisis [45].

### Conclusions

Diabetes mellitus and obesity are diseases characterized by significant immune dysfunctions. Thus, subjects with diabetes and obesity represent a group of patients at high risk of severe complications of COVID-19, increased need for hospitalization and high mortality. People with adrenal insufficiency may be at higher risk for medical complications of COVID-19, which requires increased attention to this category of individuals. It is extremely important that they avoid infection, following the general prevention guidances given by authorities, in order to reduce the spread of the virus.

### Authors' contribution

The authors contributed equally to the elaboration of the manuscript.

### Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

5. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*, 2020; 323 (18): 1775-1776. doi:10.1001/jama.2020.4683 (accesat la 18.05.2020).
6. Ferguson N, Laydon D, Nedjati G. *et al.* Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. *Imperial College of London COVID-19 Response Team Report 9*. doi:10.25561/77482 (accesat la 18.05.2020).
7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (accesat la 09.05.2020).
8. Bornstein R, Rubino F, Khunti K. *et al.* Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 2020; Published online April 23, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30152-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30152-2).
9. Singh A, Gupta R, Ghosh A. *et al.* Diabetes in COVID-19: prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab. Syndr*, 2020; 14 (4): 303-310. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.004 (accesat la 09.05.2020).

10. Gupta R, Ghosh A, Singh A. *et al.* Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes Metab. Syndr*, 2020; 14 (3): 211-212. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.002> (accesat la 09.05.2020).
11. Pal R, Bhansali A. COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: The conundrum. *Diabetes Res. Clin. Pract*, 2020; 162: 108132, APRIL 01. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108132> (accesat la 09.05.2020).
12. Guo W, Li M, Dong Y. *et al.* Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020 Mar 31: e3319. doi: 10.1002/dmrr.3319 (accesat la 09.05.2020).
13. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 Pandemic, Corona Viruses, and Diabetes Mellitus. *Am. J. Physiol Endocrinol Metab*, 2020; 318(5): 736-741. doi: 10.1152/ajpendo.00124.2020 (accesat la 18.05.2020).
14. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira N. COVID-19 and diabetes: knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020; 162: 108142. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108142 (accesat la 18.05.2020).
15. Ma R, Holt R. COVID-19 and diabetes. *Diabet. Med*, 2020; 37 (5): 723-725, May 2020, doi: 10.1111/dme.14300.
16. Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res Clin Pract*, 2020; 162, 108125. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108125 (accesat la 18.05.2020).
17. Drucker D. Coronavirus Infections and Type 2 Diabetes-Shared Pathways with Therapeutic Implications. *Endocr Rev*, 2020; 41(3). pii: bnaa011. doi: 10.1210/endrev/bnaa011 (accesat la 18.05.2020).
18. Fang L, Karakiulakis G., Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*, 2020; 8 (4): 21. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8 (accesat la 18.05.2020).
19. Hill M., Mantzoros C., Sowers J. Commentary: COVID-19 in patients with diabetes. *Metabolism*, 2020; 107: 154217. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154217 (accesat la 09.05.2020).
20. Yang K., Lin S., Ji J. *et al.* Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol*, 2010; 47 (3): 193-199.
21. Maddaloni E., Buzzetti R. Covid-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020; Mar 31: e33213321. doi: 10.1002/dmrr.3321 (accesat la 18.05.2020).
22. Klonoff D., Umpierrez G. COVID-19 in patients with diabetes: risk factors that increase morbidity. *Metabolism*, 2020 Apr 7: 154224. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154224.
23. Ceriello A., Stoian P., Rizzo M. COVID-19 and diabetes management: What should be considered? *Diabetes Res Clin Pract*, 2020; 163. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108151 (accesat la 18.05.2020).
24. Katulanda P, Dissanayake H., Ranathunga I. *et al.* Prevention and management of COVID-19 among patients with diabetes: an appraisal of the literature. *Diabetologia*, 2020. DOI: 10.1007/s00125-020-05164-x (accesat la 18.05.2020).
25. Simonnet A., Chetboun M., Poissy J. *et al.* Lille Intensive Care COVID-19 and Obesity study group. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring)*. 2020 Apr 9. doi: 10.1002/oby.22831 (accesat la 18.05.2020).
26. Honce R., Schultz-Cherry S. Impact of obesity on influenza A virus pathogenesis, immune response, and evolution. *Front Immunol*. 2019; 10: 1071.
27. GBD 2015 Obesity Collaborators. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med*, 2017; 377: 13-27.
28. Anderson C., Murphy K., Fernandez M. Impact of obesity and metabolic syndrome on immunity. *Adv Nutr*, 2016; 7: 66-77.
29. Richard C., Wadowski M., Goruk S., *et al.* Individuals with obesity and type 2 diabetes have additional immune dysfunction compared with obese individuals who are metabolically healthy. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2017; 5 (1): e000379. doi: 10.1136/bmj-drc-2016-000379 (accesat la 18.05.2020).
30. Ahn S., Sohn S., Lee S. *et al.* The effect of lipopolysaccharide-induced obesity and its chronic inflammation on influenza virus-related pathology. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2015; 40 (3): 924-930.
31. Muscogiuri G., Pugliese G., Barrea L. *et al.* Obesity: the „Achilles heel” for COVID-19? *Metabolism Clinical and Experimental*, 2020; 108: 154251. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154251> (accesat la 18.05.2020).
32. Luzi L., Radaelli M. Influenza and obesity: its odd relationship and the lessons for COVID-19 pandemic. *Acta Diabetol*, 2020; 57 (6): 759-764. doi: 10.1007/s00592-020-01522-8 (accesat la 18.05.2020).
33. Kass D., Duggal P., Cingolani O. Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. *Lancet*, 2020; 395 (10236): 1544-1545. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31024-2 (accesat la 18.05.2020).
34. [www.icnarc.org](http://www.icnarc.org) (accesat pe: 10.05.2020)
35. Eslam M., Newsome P, Anstee Q. *et al.* A new definition for metabolic associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol*, 2020 Apr 8. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039 (accesat la 18.05.2020).
36. Van der Poorten D., Milner K., Hui J. *et al.* Visceral fat: a key mediator of steatohepatitis in metabolic liver disease. *Hepatology*, 2008; 48 (2): 449-57. doi: 10.1002/hep.22350 (accesat la 18.05.2020).
37. Zheng I., Gao F, Wang B. *et al.* Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease. *Metabolism*, 2020; 108: 154244. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154244 (accesat la 18.05.2020).
38. Bouillon R, Marcocci C., Carmeliet G. Skeletal and Extraskelatal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. *Endocr Rev*, 2019; 40: 1109-1151. doi: 10.1210/er.2018-00126 (accesat la 18.05.2020).
39. Ying-Hui J., Lin C., Zhen-Shun C. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia. *Military Medical Research*, 2020; 7: 4. doi: 10.1186/s40779-020-0233-6 (accesat la 09.05.2020).
40. Torres-Fuentes C., Schellekens H., Dinan T. The microbiota-gut-brain axis in obesity. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017; 2: 747-756. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30147-4 (accesat la 18.05.2020).
41. Rubino F, Puhl R, Cummings D. *et al.* Joint international consensus statement for ending stigma of obesity. *Nat Med*, 2020; 26 (4): 485-97.
42. Alberga A., Edache I., Forhan M. *et al.* Weight bias and health care utilization: a scoping review. *Prim Health Care Res Dev*, 2019; 20: e116.
43. Yang J., Feng Y., Yuan M. *et al.* Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med*, 2006; 23 (6): 623-8.
44. J. Hazeldine V, Chortis P, Hampson A. *et al.* Primary adrenal insufficiency is associated with impaired natural killer cell function: a potential link to increased mortality. *Eur. J. Endocrinol*, 2017; 176 (4): 471-480. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0969> (accesat la 09.05.2020).
45. Puig-Domingo M., Marazuela M. & Giustina A. COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology. *Endocrine*, 2020; 68: 2-5. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02294-5> (accesat la 09.05.2020)



## ARTICOL DE SINTEZĂ

## Afectarea sistemului digestiv în infecția cu coronavirusul de tip nou

Eugen Tcaciuc<sup>1\*</sup>, Cătălina Olaru-Stăvilă<sup>2†</sup>

<sup>1</sup>Disciplina de gastroenterologie, Departamentul de medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 04.07.2020  
Data acceptării spre publicare: 04.08.2020

### Autor corespondent:

Eugen Tcaciuc, dr. hab. șt. med., conf. univ.  
Disciplina de gastroenterologie  
Departamentul de medicină internă  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”  
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004  
email: eugen.tcaciuc@usmf.md

### Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Deși, cercetările în domeniul COVID-19 sunt multiple, gastroenterologii, dar și medicii de diferite specialități, implicați direct în combaterea bolii, se confruntă cu ambiguități legate de aspectele gastroenterologice ale patologiei. Nu există recomandări practice care să explice în ce măsură bolile hepatice cronice și bolile inflamatorii intestinale influențează evoluția COVID-19.

### Ipoteza de cercetare

Acest review al literaturii își propune să prezinte majoritatea datelor disponibile, cu privire la multiplele aspecte gastroenterologice și hepatologice ale COVID-19, inclusiv, poziția celor mai prestigioase asociații din domeniu, ca răspuns la pandemie.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Studiul a arătat că simptomele digestive și leziunile hepatice nu sunt o constatare accidentală la pacienții infectați cu noul coronavirus, având relevanță în diagnosticul precoce al bolii și în prognosticul acesteia

### Rezumat

**Introducere.** Prevalența și prognosticul implicării digestive în evoluția patologiei provocate de noul coronavirus (COVID-19) nu este pe deplin elucidată. Scopul a fost de a analiza și de a sistematiza datele disponibile, privind multiplele aspecte gastroenterologice ale bolii, inclusiv poziția celor mai valoroase asociații din domeniul în cauză, ca răspuns la apariția pandemiei.

## REVIEW ARTICLE

## Impairment of the digestive system in the novel coronavirus infection

Eugen Tcaciuc<sup>1\*</sup>, Catalina Olaru-Stavila<sup>2†</sup>

<sup>1</sup>Discipline of gastroenterology, Department of internal medicine, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 04.07.2020  
Accepted for publication: 04.08.2020

### Corresponding author:

Eugen Tcaciuc, PhD, assoc. prof.  
Discipline of gastroenterology  
Department of internal medicine  
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy  
165, Stefan cel Mare si Sfânt bd., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004  
e-mail: eugen.tcaciuc@usmf.md

### What is not known yet, about this topic

Although, the research in the field of COVID-19 is multiple, the gastroenterologists, but also the doctors of various specialties, directly involved in combating the disease, face ambiguities related to the gastroenterological aspects of the pathology. There are no practical recommendations to explain the extent to which chronic liver disease and inflammatory bowel disease influence the evolution of COVID-19.

### Research hypothesis

This literature review aims to present most of the available data on the multiple gastroenterological and hepatological aspects of COVID-19, including the position of the most valuable associations in the field, in response to the pandemic.

### Article's added novelty on this scientific topic

The study showed that digestive symptoms and liver damage are not an accidental finding in patients infected with the novel coronavirus, having relevance in the early diagnosis of the disease and in its prognosis.

### Abstract

**Introduction.** The prevalence of digestive system involvement in the evolution of coronavirus disease (COVID-19) is not fully elucidated. The aim was to analyze and systematize the available data on the multiple gastroenterological aspects of the disease, including the position of the most valuable associations in the field, in response to the pandemic.

**Material și metode.** Au fost efectuată o cercetare în *PubMed*, *Medline*, *Web of Science*, *Elsiever*, folosind motorul de căutare *Google*, aplicând cuvinte cheie: „*coronavirus*”, „*sindrom acut respirator sever coronavirus 2*”, „*SARS-CoV-2*”, „*COVID-19*”, „*nCoV*”, „*2019-nCoV*”. Au fost analizate articole în limba engleză, începând cu luna ianuarie până în luna mai, 2020. Au fost incluse toate articolele care raportau date epidemiologice și clinice, privind simptomele gastro-intestinale, leziunile hepatice, prevalența comorbidităților hepatice și gastro-intestinale la pacienții cu COVID-19.

**Rezultate.** Manifestările gastrointestinale, precum diareea, voma, greața, durerea abdominală au survenit frecvent la pacienții cu COVID-19. Acestea, în unele cazuri, au precedat simptomatologia respiratorie, întârziind stabilirea diagnosticului corect și în mod excepțional, au fost stabilite precum unica acuză a pacientului. Pacienții cu maladie COVID-19 severă au avut un risc mai mare de a dezvolta simptome gastro-intestinale și leziuni hepatice, manifestate prin elevarea transaminazelor, hipoalbuminemie, trombocitopenie, tendință spre dezvoltarea stărilor critice și înrăutățirea prognosticului. Riscul de boală severă sau de infectare nu a fost mai crescut în rândul pacienților cu COVID-19 și comorbidități gastrointestinale sau hepatice existente. Totuși, s-a observat faptul că, ciroza hepatică decompensată, carcinomul hepatocelular, formele severe ale bolilor inflamatorii intestinale au precipitat dezvoltarea formelor severe ale COVID-19 și prognostic nefavorabil. Deși, s-a demonstrat că eliminarea virusului cu materiile fecale depășește în timp prezența acestuia în frotiul nazofaringian, sunt necesare studii suplimentare pentru a confirma existența căii de transmitere fecal-orală a SARS-CoV-2.

**Concluzii.** Studiul a arătat că simptomele digestive și leziunile hepatice nu sunt o constatare accidentală, în cazul pacienților infectați cu coronavirusul de tip nou, având relevanță în diagnosticul precoce al bolii și în prognosticul acesteia. O atenție sporită trebuie acordată îngrijirii acestui grup de pacienți.

**Cuvinte cheie:** COVID-19, coronavirus de tip nou, simptome gastrointestinale, injurie hepatică.

## Introducere

Pandemia provocată de noul coronavirus, descoperit în 2019 (SARS-CoV-2), a bulversat întregul glob pământesc și a trezit controverse în rândul școlilor medicale, fiind deja înregistrate milioane de cazuri de infectări și sute de mii de decese la nivel mondial [1]. Patologia COVID-19 constituie o boală infecțioasă, cauzată de coronavirusul de tip nou, asociat sindromului respirator acut sever (SARS). Simptomatologia este dominată de tabloul unei infecții respiratorii, cu febră, fatigabilitate, dispnee, tuse uscată, pierderea *de novo* a mirosului și gustului. În categoria acuzelor rare este inclusă simptomatologia gastro-intestinală: greață, vomă, diaree, dureri abdominale. Majoritatea bolnavilor dezvoltă forme ușoare și de gravitate medie ale bolii. Cu toate acestea, vârsta

**Material and methods.** It was performed a search in *PubMed*, *Medline*, *Web of Science*, *Elsiever* on the *Google* search engine, applying keywords: “*coronavirus*”, “*severe acute respiratory syndrome*”, “*SARS-CoV-2*”, “*COVID-19*”, “*nCoV*”, “*2019-nCoV*”. There were analysed articles in English language beginning with January up to May 2020. All articles, that reported epidemiological and clinical data on gastrointestinal symptoms, hepatic injury, prevalence of hepatic and gastrointestinal comorbidities in patients with COVID-19 were included.

**Results.** Gastrointestinal manifestations, such as diarrhea, vomiting, nausea, abdominal pain have occurred frequently in patients with COVID-19. These, in some cases, preceded the respiratory symptoms, delaying the establishment of the correct diagnosis and, exceptionally, were established as the only complaint of the patient. The patients with severe COVID-19 had a higher risk of developing gastrointestinal symptoms and liver damage, manifested by elevated transaminases, hypoalbuminemia, thrombocytopenia, tendency towards the development of critical states and the worsening of the prognosis. The risk of severe disease or infection, has not been increased in patients with COVID-19 and existing gastrointestinal or hepatic comorbidities. However, it was observed that decompensated liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, severe forms of inflammatory bowel, precipitated the development of severe forms of COVID-19 and with an unfavorable prognosis. Although fecal elimination of the virus has been shown to outweigh its presence in the nasopharyngeal smear, further studies are needed to confirm the existence of the fecal-oral route of SARS-CoV-2 transmission.

**Conclusions.** This study showed that digestive symptoms and liver damage are not an accidental finding in patients with COVID-19, having relevance in the early diagnosis of the disease and its prognosis. An increased attention should be offered to the care of this group of patients.

**Key words:** COVID-19, novel coronavirus, gastrointestinal symptoms, hepatic injury.

## Introduction

The pandemic caused by the novel coronavirus, has alarmed the entire globe and aroused controversy among medical schools, with millions of infections and hundreds of thousands of deaths worldwide registered [1]. COVID-19 is an infectious disease, caused by the new type of coronavirus, associated with severe acute respiratory syndrome (SARS). Predominant symptoms are fever, fatigue, dyspnea, dry cough, loss of smell and taste. The category of rare complaints includes gastrointestinal symptoms, such as nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain. Most patients develop mild to moderate forms of the disease. However, age  $\geq 65$  years, the presence of comorbidities, such as diabetes, hypertension, obesity, chronic kidney, lung, liver disease, im-

65 ani, asocierea comorbidităților, precum diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, obezitatea, bolile cronice renale, pulmonare, hepatice și imunosupresia, constituie factori de risc în dezvoltarea unor forme severe de boală, care se pot solda cu deces [2].

Recunoscând impactul epidemiologic și semnificația clinică a patologiei COVID-19, au fost depuse eforturi considerabile pentru a reliefa toate aspectele acesteia. Dovada afectării gastrointestinale și hepatice în COVID-19, a fost raportată prima dată de către cercetătorii din China și confirmate în studii emergente ulterioare [3, 4, 5]. Pe de altă parte, rezultatele obținute au fost variabile, contradictorii, fiind dificil în a forma concluzii. S-a trecut în revistă și asocierea dintre formele severe ale COVID-19 și injuria hepatică, determinată de elevarea transaminazelor, valori scăzute ale albuminei în ser, trombocitopenie. Pacienții cu forme severe ale bolii suferă modificări mai importante ale biomarkerilor hepatici, mai frecvent acuză simptome gastrointestinale [6]. În plus, ARN-ul viral s-a dovedit a fi prezent în celulele epiteliale gastrointestinale și a fost detectat în scaunul pacienților cu COVID-19, ceea ce trezește suspecția transmiterii virusului SARS-CoV-2 și pe cale fecal-orală [3, 7].

Deși, cercetările în domeniu sunt multiple, specialiștii gastroenterologi, dar și doctorii de diverse specialități implicați direct în combaterea COVID-19, se confruntă cu neclarități legate de frecvența simptomelor gastrointestinale, evaluarea riscului și prognosticului bolii la asocierea acestora. Lipsesc studii adecvate, care să explice în ce măsură bolile cronice hepatice și patologiiile inflamatorii intestinale influențează evoluția COVID-19 sau dacă acești pacienți necesită protecție specială, întru a evita infectarea.

Această sinteză de literatură își propune să prezinte majoritatea datelor disponibile, privind multiplele aspecte gastroenterologice și hepatologice ale COVID-19, inclusiv și poziția celor mai valoroase asociații din domeniul în cauză, ca răspuns la apariția pandemiei.

## Material și metode

În această sinteză de literatură s-au cercetat, în mod sistematic, toate articolele, exclusiv în limba engleză, publicate în perioada 01.01.2020-17.05.2020, care au inclus cuvintele cheie „coronavirus”, „severe acute respiratory syndrome coronavirus 2”, „SARS-CoV-2”, „COVID-19”, „nCoV”, „2019-nCoV”. A fost utilizat motorul de căutare Google, făcându-se apel la băncile de date informatizate Pubmed, Medline, Web of Science, Elsevier, privind subiectul în cauză. Cu scop de a augmenta calitatea căutării, prin identificarea celor mai recente informații, aceleași cuvinte cheie au fost utilizate și în baza de date Google Academic. Ulterior au fost accesate independent, site-uri, precum The Lancet COVID-19 Resource Centre, publicațiile din baza de date a OMS, revistele New England Journal of Medicine, Gastroenterology, Gut, American Journal of Gastroenterology, Centers for Disease Control and Prevention, fiind revizuite majoritatea publicațiile cu referință la COVID-19.

munosuppression are risk factors in the development of severe forms of the disease, which can result in death [2].

On account of the epidemiological impact and clinical significance of COVID-19, considerable efforts have been made to highlight all aspects of it. Evidence of gastrointestinal and hepatic impairment in COVID-19 was first reported by Chinese researchers and confirmed in subsequent emerging studies [3, 4, 5]. However, the results obtained were variable, contradictory, being difficult to draw conclusions. The association between severe forms of COVID-19 and liver injury, characterized by elevated transaminases, low serum albumin, thrombocytopenia, was also reviewed. Patients with severe forms of the disease suffer more significant changes in liver biomarkers, more frequently report gastrointestinal symptoms [6]. In addition, viral RNA was found to be present in gastrointestinal epithelial cells and was detected in the stool of patients with COVID-19, which raises the suspicion of SARS-CoV-2 virus transmission by faecal-oral route [3, 7].

Although, the research in this field is significant, gastroenterologists and doctors of various specialties directly involved in combating COVID-19 face ambiguities related to the frequency of gastrointestinal symptoms, risk assessment and prognosis of the disease. There are no adequate studies to explain the extent to which chronic liver disease and inflammatory bowel disease influence the evolution of COVID-19 or whether these patients require special protection to avoid infection.

This literature review aims to present all the accredited data on the multiple gastroenterological and hepatological aspects of COVID-19, including the position of the most valuable associations in the field in response to the pandemic.

## Material and methods

It was performed a search in Pubmed, Medline, Web of Science, Elsevier on the Google search engine, applying keywords: “coronavirus”, “severe acute respiratory syndrome coronavirus 2”, “SARS-CoV-2”, “COVID-19”, “nCoV”, “2019-nCoV”. There were analyzed articles in English language beginning with January up to May 2020. In order to increase research quality by identifying the latest information, the same keywords were used in the Google Scholar database. Subsequently, sites such as The Lancet COVID-19 Resource Center, publications in the WHO database, New England Journal of Medicine, Gastroenterology, Gut, American Journal of Gastroenterology, Centers for Disease Control and Prevention were independently accessed. most of the publications referring to COVID-19 have been revised.

Most articles, which reported epidemiological and clinical data on gastrointestinal symptoms, liver injury, prevalence of liver and gastrointestinal comorbidities in patients with COVID-19, were included in this review.

Criteria for excluding articles: pre-printed publications; duplicate publications; unique clinical case reports; case series studies, <10 cases; editorial publications; publications,

În review-ul dat au fost incluse majoritatea articolelor, care au raportat date epidemiologice și clinice privind simptomatologia gastrointestinală, injuria hepatică, prevalența comorbidităților hepatice și gastrointestinale la pacienții ce prezintă COVID-19.

Criteriile de respingere a articolelor: publicații pre-tipărire; publicații duplicate; rapoarte ale cazurilor clinice unice; studii de tip serii de cazuri, <10 cazuri; publicații editoriale; publicații, care se referă la infecții cu alte tipuri de coronavirusuri, precum MERS, SARS.

## Rezultate

SARS-CoV-2 constituie un virus ARN, monocatenar, care aparține genului  $\beta$ -coronavirus și 82% din genomul acestuia este omolog coronavirusului SARS, responsabil de epidemia din 2003. Depistând similitudinea genomică a virusurilor și clinica patologiilor pe care le provoacă, a făcut posibilă presupunerea, că aceștia împărtășesc mecanisme patogenetice comune. Virusurile, atât SARS-CoV, cât și SARS-CoV-2, pătrund în celula țintă prin atașarea glicoproteinei transmembranare S la enzima de conversie a angiotensinei (ACE2), cu rol în atașarea și recunoașterea particolei virale, constituind vectorul principal al infecțiozității virusului. Fuzionarea virusului cu celula gazdă este asigurată de către serin proteaza transmembranară de tip 2 (TMPRSS2), prin clivarea glicoproteinei S din componența nucleocapsidei virale. În mod obișnuit, expresia concomitentă a ACE2 și TMPRSS2 are loc la nivelul celulelor alveolare de tip 2, a epitelului traheo-bronșic, fapt care argumentează simptomatologia de bază a patologiei, și anume, cu localizare pulmonară [8].

Descoperirile în domeniul cercetării SARS-CoV-2, au scos în evidență tropismul virusului față de epitelul tractului gastrointestinal, demonstrat prin identificarea acestuia în materiile fecale și a biopsatului intestinal, moment, care a trezit interes deosebit în rândul cercetătorilor. De fapt, s-au efectuat studii privind compoziția și proporția celulelor, care exprimă pe suprafața sa receptorul ACE2 la pacienții COVID-19 pozitivi. Prezența receptorilor a fost identificată și la nivelul tractului gastrointestinal, cei mai puțini fiind în epitelul scuamos esofagian, iar majoritatea – în mucoasa gastrică glandulară, enterocite, colonocite, epitelul rectal [3, 7]. Astfel survine ideea infecțiozității virusului și la nivel intestinal, moment argumentat adițional de rapoartele de caz, care relatează identificarea ARN-ului viral în materiile fecale ale pacienților [9].

Un studiu sugestiv a fost cel efectuat de Xiao *et al.* care a colectat diferite specimene (materii fecale, urină, frotiu oro-și nazofaringian) de la 73 pacienți cu COVID-19 [3]. Analizând materiile fecale, la jumătate din pacienți (53,4%) s-a depistat ARN SARS-CoV-2, acesta rămânând pozitiv în 20% cazuri și după negativarea frotiului faringian. Alte studii, de asemenea, susțin persistența îndelungată a virusului în materiile fecale, până la 47 zile din momentul instalării tabloului clinic sau peste 5 săptămâni de la obținerea rezultatelor respiratorii negative pentru ARN SARS-CoV-2 [10-12].

which relate to infections with other types of coronaviruses, such as MERS, SARS.

## Results

SARS-CoV-2 is a single-stranded RNA virus, belonging to the genus  $\beta$ -coronavirus and 82% of its genome is homologous to the SARS coronavirus, responsible for the 2003 epidemic. Detecting the genomic and clinical similarities of the viruses, made it possible to assume that they share common pathogenetic mechanisms. Both SARS-CoV and SARS-CoV-2 viruses enter the target cell via transmembrane glycoprotein S that binds to the angiotensin converting enzyme receptor (ACE2), which has a role in the attachment and recognition of the viral particle, being the main vector of the virus infectivity. Invasion of the virus in the host cell is ensured by type 2 serine transmembrane protease (TMPRSS2), which cleaves the glycoprotein S from the viral nucleocapsid. Usually, the concomitant expression of ACE2 and TMPRSS2, takes place in the type 2 alveolar cells of the tracheobronchial epithelium, which justifies the basic symptoms of the pathology, namely with pulmonary localization [8].

A discovery that aroused great interest among researchers, were the studies that highlighted the virus tropism towards the epithelium of the gastrointestinal tract, proved by its identification in feces and intestinal biopsy. In fact, multiple studies have been performed on the composition and proportion of cells, which express on its surface the ACE2 receptor in COVID-19 positive patients. Consequently, the presence of receptors was identified in the gastrointestinal tract, the fewest being in the esophageal squamous epithelium, and most – in the glandular gastric mucosa, enterocytes, colonocytes, rectal epithelium [3, 7]. Thus appears the idea of infectivity of the virus at the intestinal level, a moment additionally provided by the case reports, which report the identification of viral RNA in the faeces of patients [9].

A suggestive study was conducted by Xiao *et al.* who collected various specimens (faeces, urine, oro- and nasopharyngeal smear) from 73 patients with COVID-19 [3]. Analyzing the faeces, in half of the patients (53.4%) were detected SARS-CoV-2 RNA, which remained positive in 20% of cases even after the negation of the pharyngeal smear. Other studies support the long-term persistence of the virus in the faeces, up to 47 days after the setting of the clinical picture or more than 5 weeks after obtaining negative respiratory results for SARS-CoV-2 RNA [10-12]. In addition, live viruses were identified by electron microscopy in patients without gastrointestinal symptoms, highlighting the fecal-oral transmission pathway [13]. This idea would account for the gastrointestinal clinic, that some patients present, including at the onset of the disease, but prolonged detection of the virus in the faeces, does not confirm the fecal-oral route of transmission of SARS-CoV-2. In addition, there are no concrete data that would reveal an association between this phenomenon and the duration, evolution, severity, recurrence of COVID-19. Most researchers believe that further studies

Pe lângă aceasta s-au identificat virusuri vii la microscopia electronică, în cazul unor pacienți fără simptome gastrointestinale, punând în evidență calea de transmitere fecal-orală [13]. Această idee ar argumenta clinica gastrointestinală, pe care o prezintă unii pacienți, inclusiv la debutul bolii, dar detectarea îndelungată a virusului în materiile fecale, nu confirmă calea de transmitere fecal-orală a SARS-CoV-2. În plus nu sunt date concrete, care ar releva o asociere între acest fenomen și durata, evoluția, severitatea, recurența patologiei COVID-19. Majoritatea cercetătorilor sunt de părerea că sunt necesare studii suplimentare pentru a clarifica competența de replicare a virusului, abundența, stabilitatea acestuia în materiile fecale [10, 14].

La debutul cercetărilor patologiei COVID-19, simptomatologia gastrointestinală era interpretată precum ar fi una rară, dar studiile ulterioare au relevat în 15% cazuri asocierea acuzelor gastrointestinale: diaree, vomă, anorexie, greață și dureri abdominale, adăugător la simptomele respiratorii. În 10% cazuri, debutul patologiei a survenit cu așa-numite simptome „atipice” intestinale, care au întârziat stabilirea diagnosticului corect [15, 16]. Observația a fost susținută și de alte studii, în care diareea și greața s-au atestat la debutul bolii în 10% cazuri, fiind succedate de febră și dispnee în 1-2 zile [17, 18]. În comun acord, scăderea poftei de mâncare a fost exclusă din categoria simptomelor gastrointestinale, întrucât este mult nespecifică.

Cel mai amplu studiu de metaanaliză, care a stat la baza creării noilor ghiduri dedicate managementului COVID-19 în Gastroenterologie, elaborat de către Asociația Americană de Gastroenterologie (AGA), cu includerea a 10.890 de pacienți prezintă rezultate diferite, decât cele enunțate anterior [19]. Astfel s-a atestat prezența simptomatologiei digestive în mai puțin de 10% cazuri. Au prevalat simptomele gastrointestinale, precum diareea în 7,7%, greața / voma în 7,8%, dureri abdominale în 3,6%. Este de menționat că au fost analizate cazurile pacienților spitalizați. În același studiu se remarcă faptul, că în afara Chinei frecvența simptomelor gastrointestinale a fost mai mare, cu raportarea diareei la 18,3%.

Puține studii prezintă date despre caracteristica simptomelor (frecvența, durata, evoluția, impactul asupra severității bolii). Jin *et al.* au analizat 651 de pacienți, dintre care 8,6% la debut (pre-tratament) au acuzat diaree, cu o frecvență >3 scaune / zi, cultura *Clostridium Difficile* fiind negativă [20]. În scaun nu au fost determinate leucocite, durata medie a diareei a fost 4 zile (de la 1 la 9 zile). În urma observațiilor efectuate, instalarea diareei, prezentându-se ca simptom unic fără cele respiratorii constituie o cazuistică, iar apariția ei la debutul bolii, precedând simptomele respiratorii este rară. Totuși autorii studiului recomandă supraviețuirea acestor pacienți, în vederea neîntârzierii diagnosticării COVID-19. Sugerăm faptul, că majoritatea studiilor au inclus pacienți spitalizați, respectiv rămâne necunoscută incidența simptomelor gastrointestinale la bolnavii, care au suportat forme ușoare și de gravitate medie a bolii. Variabilitatea raportărilor științifice nu reflectă, decât o apreciere neclară pe deplin a implicării sistemului gastrointestinal în

are needed to clarify the ability of the virus to replicate, its abundance and its stability in feces [10, 14].

At the beginning of the pandemic, gastrointestinal symptoms were interpreted as a rare manifestation of COVID-19. While subsequent studies revealed the association of gastrointestinal complaints, such as diarrhea, vomiting, anorexia, nausea and abdominal pain in 15% of cases in addition to respiratory symptoms. In 10% of cases, the onset of the pathology occurred with so-called “atypical” intestinal symptoms, which delayed the establishment of the diagnosis [15, 16]. The observation was supported by other studies, in which diarrhea and nausea were found at the onset of the disease in 10% of cases, being succeeded by fever and dyspnea in 1-2 days [17, 18]. By mutual agreement, decreased appetite has been excluded from the category of gastrointestinal symptoms, as it is much nonspecific.

The largest meta-analysis study, on the basis of which were created the new guidelines for COVID-19 management in Gastroenterology, developed by the American Gastroenterology Association (GMS) with the inclusion of 10.890 patients has different results than previously mentioned [19]. So the presence of digestive symptoms was identified in less than 10% of cases. Gastrointestinal symptoms, such as diarrhea in 7.7%, nausea / vomiting in 7.8%, abdominal pain in 3.6% predominated. It should be noted that only hospitalized patients were analyzed. In the same study, it is mentioned that outside China, the frequency of gastrointestinal symptoms was higher, with diarrhea reporting at 18.3%.

Few studies have data on the characteristics of gastrointestinal symptoms (frequency, number, evolution, impact on the severity of the disease). Jin *et al.* analyzed 651 patients, between those, 8.6% accused diarrhea at onset (pre-treatment), with >3 defecations / day, *Clostridium Difficile* culture being negative [20]. No leukocytes were assigned in the stool, diarrhea lasted on average 4 days (1 to 9 days). Following the performed observations, occurrence of diarrhea, as the unique symptom of COVID-19, without established respiratory symptoms is a casuistry, and its appearance at the onset of the disease, preceding respiratory symptoms is rare. However, researchers recommend surveillance of this patients to avoid the delay of COVID-19 diagnosis. We express, that most studies included hospitalized patients, respectively, the incidence of gastrointestinal symptoms in patients, who suffered a mild or moderate form of the disease remain unknown. The variability of scientific reports, has shown nothing but an unclear assessment of the involvement of gastrointestinal system in COVID-19 disease.

Histopathological changes in the gastrointestinal tract have been described in only one study. It is the case of an 85-year-old man who died of COVID-19, in which the autopsy showed segmental dilation and stenosis in the small intestine. Further studies are needed to determine whether the finding is attributed to gastrointestinal comorbidity or whether SARS-CoV-2 is the cause of this change [21].

The evolution of the disease in patients with abdominal

COVID-19.

Modificările histopatologice în tractul gastrointestinal au fost descrise, doar într-un studiu. Se prezintă, cazul unui bărbat 85 ani decedat de COVID-19, la care în urma autopsiei s-a evidențiat dilatare segmentară și stenoză la nivelul intestinului subțire. Studiul ulterior este necesar pentru a determina, dacă descoperirea este atribuită unei comorbidențe gastrointestinale sau dacă SARS-CoV-2 este cauza acestor modificări [21].

Evoluția bolii în cazul pacienților cu simptome abdominale și a celor fără acestea este diferită. În formele de gravitate medie, simptomele intestinale nu constituie un factor de prognostic negativ și nu influențează evoluția sau durata bolii. Pan *et al.* au cercetat 99 de pacienți care au prezentat simptome digestive (fiind acuzele principale), a observat că timpul de la debutul bolii și până la internare a fost mai îndelungat, în comparație cu pacienții fără simptome digestive (9 zile față de 7 zile). Odată cu instalarea formelor severe ale patologiei, simptomele intestinale au fost întâlnite mai frecvent, însănătoșirea mai lentă, cu mărirea numărului de zile / pat [16]. Această constatare este în concordanță cu alte studii, ce confirmă admiterea mai frecventă în unitățile de terapie intensivă a pacienților cu simptomele menționate. În unul din studii, prezența diareei a fost asociată cu necesitatea suportului ventilator. În altul, prezența diareei a fost însoțită de o evoluție mai severă a pneumoniei și dezvoltarea sindromului de detresă respiratorie [16, 17, 20, 22].

Implicarea practică a celor menționate anterior constă în acordarea unei atenții deosebite la aceste categorii deosebite de pacienți, care prezintă simptome gastrointestinale atât la admitere în spital, cât și în serviciile de terapie intensivă, întrucât ar putea sugera agravarea stării pacientului în unele cazuri.

Există câteva concepte speculative, care ar explica cauza simptomelor gastrointestinale în COVID-19. Una din teorii menționează dereglarea axului intestin-creier. Permeabilitatea crescută a mucoasei intestinale riscă expunerea sistemului nervos central la diferiți metaboliți toxici, produși în intestin [23]. O altă ipoteză este bazată pe asemănările SARS-CoV cu SARS-CoV-2 și descrie dereglarea homeostaziei ACE2 la nivel intestinal. Scăderea expresiei ACE2 în celulele din sistemul pulmonar în cazul SARS-CoV este asociată cu leziuni tisulare severe. Deși influența la nivel intestinal a ACE2 nu este pe deplin elucidată, se cunoaște rolul acesteia în modularea microbiotei intestinale, expresia peptidelor antimicrobiene. Presupunând că infecția cu nCoV scade expresia ACE2, acest fenomen ar putea duce la disbioză și inflamație ușoară la nivelul tractului gastrointestinal. Mecanisme asemănătoare se întâlnesc în tulburări funcționale, precum sindromul intestinului iritabil [7, 24]. Nu este exclusă apariția simptomatologiei datorită toxicității medicamentoase, întrucât azitromicina, lopinavirul, ritonavirul sunt asociate cu efecte adverse, precum diareea, dureri abdominale. Dar studiile actuale au raportat cazuri COVID-19 cu implicare gastrointestinală și până la inițierea tratamentului cu medicamentele sus-numite.

simptoms and those without them is different. In moderate forms of the disease, intestinal symptoms are not a negative prognostic factor and do not influence the course or duration of the disease. Pan *et al.* investigated 99 patients who had digestive symptoms (being the main complaints), noticed that the time from the onset of the disease to hospitalization was longer, compared to patients without digestive symptoms (9 days versus 7 days). With the onset of severe forms of pathology, intestinal symptoms were encountered more frequently, recovery slower, with increasing number of days / bed [16]. This finding is consistent with other studies, which confirm the more frequent admission in intensive care units of patients with these symptoms. In one study, the presence of diarrhea was associated with the need for ventilatory support. In another, the presence of diarrhea was accompanied by a more severe evolution of pneumonia and the development of respiratory distress syndrome [16, 17, 20, 22].

The practical involvement of the above is to pay special attention to these categories of patients, who have gastrointestinal symptoms both in hospital and in intensive care services, as it may suggest worsening of the patient's condition in some cases.

There are several notional concepts that would explain the cause of gastrointestinal symptoms in COVID-19. One of the theories mentions the disturbance of the intestinal-brain axis. Increased permeability of the intestinal mucosa risks exposure of the central nervous system to various toxic metabolites produced in the intestine [23]. Another hypothesis is based on the similarities of SARS-CoV with SARS-CoV-2 and describes the disorder of ACE2 homeostasis in the intestine. Decreased ACE2 expression in lung cells in SARS-CoV is associated with severe tissue damage. Although the intestinal influence of ACE2 is not fully elucidated, its role in modulating the intestinal microbiota, the expression of antimicrobial peptides, is known. Presuming that nCoV infection decreases ACE2 expression, this phenomenon could lead to dysbiosis and mild inflammation in the gastrointestinal tract. Similar mechanisms are found in functional disorders, such as irritable bowel syndrome [7, 24]. The onset of symptoms due to drug toxicity is not excluded, as azithromycin, lopinavir, ritonavir are associated with adverse effects such as diarrhea, abdominal pain. But current studies have reported several cases of COVID-19 with gastrointestinal involvement, occurred before the initiation of treatment with the drugs above.

Patients with Crohn's disease and ulcerative colitis are usually susceptible in developing severe forms of various infections, the risk is increasing at the use of drug immunosuppression. The most important questions that have intrigued researchers, were the duration of immunity obtained after COVID-19 and manner in which it is influenced by the administration of immunosuppressive drugs, in patients with gastrointestinal comorbidities. The British Society of Gastroenterology (BSG) in accordance with the International Organization for the Study of IBD and the European Organization



Pacienții cu boala Crohn și colită ulcerativă, în mod obișnuit, sunt susceptibili la diferite infecții și la dezvoltarea formelor severe, în special pe fondul imunopresiei medicamentoase. Întrebările cele mai importante, care au stârnit discuții, constituie durata imunității obținute după COVID-19 și faptul influențării acesteia de către administrarea preparatelor imunopresoare în cazul pacienților cu comorbidități gastrointestinale. Societatea Britanică de Gastroenterologie (BSG) în conformitate cu Organizația Internațională pentru Studiul IBD și Organizația Europeană pentru Boala Crohn și Colită (ECCO), recomandă pacienților cu Boli Inflamatorii Intestinale (IBD) continuarea medicației obișnuite. Riscul de infecție, asociat cu agravarea bolii intestinale, este mai mare decât cel de pe urma terapiei imunopresoare. Scopul primordial este de a menține remisiunea patologiei inflamatorii, astfel acești pacienți se vor încadra în grupul cu risc scăzut de infectare, care trebuie să urmeze regulile obișnuite de protecție. În cazul pacienților cu IBD care administrează doze înalte de corticosteroizi (>20 mg / zi de prednisolon), a celor ce au comorbidități (diabet zaharat, obezitate, boli cardiovasculare, vârstnici) este necesară aplicarea protecției speciale a acestora, care se decide individual, prin aprecierea riscurilor și a tacticii ulterioare de tratament. Specialiștii în gastroenterologie nu recomandă întreruperea bruscă a administrării hormonilor steroidei fără consult interdisciplinar și în măsura posibilității, reducerea dozei [25, 26]. Ar fi utilă modificarea schemelor de tratament, cu înlocuirea celor intravenoase, pentru a limita vizitele pacienților în spitale și centre consultative și la necesitate, efectuarea consulturilor prin telefon sau prin intermediul telemedicinii.

Investigațiile imagistice invazive, precum este endoscopia, deși de neînlocuit în diagnosticul bolilor inflamatorii și screeningul complicațiilor, în contextul situației actuale sunt utilizate cu precauție. Dacă este posibil, înlocuirea acestora cu metode neinvazive de diagnostic, precum determinarea calprotectinei fecale, ecografia abdominală, examen radiologic este salutară. Cu toate acestea, este important, ca echipele de gastroenterologi să ofere examene endoscopice de urgență. Atenționăm importanța respectării măsurilor de protecție în timpul endoscopiei, întrucât la efectuarea procedurii se generează aerosoli de SARS-CoV-2, cu risc important de infectare [25, 27].

Cel puțin 12 studii de scară largă au raportat modificările clinice hepatice, care au loc în COVID-19. Aceste date indică faptul că 1%-53% dintre cazurile raportate sunt însoțite de modificări ale transaminazelor hepatice, acompaniate de creșteri nesemnificative a bilirubinei totale și fracției directe a ei. Scăderea albuminei serice s-a înregistrat mai puțin. Conform celei mai recente publicații s-a estimat apariția valorilor anormale a enzimelor hepatice la 1 din 5 pacienți, în special la pacienții cu forme severe [4, 28].

Pacienții cu forme severe ale bolii suferă modificări mai importante ale biomarkerilor hepatici și sunt supuși unui risc mai mare de afectare, comparativ cu cei care dezvoltă forme ușoare și de gravitate medie. La pacienții decedați de

for Crohn's and Colitis (ECCO,) recommends that patients with Inflammatory Bowel Disease (IBD) continue their usual medication. The risk of infection with SARS-CoV-2 is higher in the exacerbation of the intestinal disease, than after immunosuppressive therapy. The primary goal is to maintain remission of inflammatory bowel disease. These patients will be assigned into the low-risk group of infection and they must follow the usual rules of protection. In the case of patients with IBD that are using high doses of corticosteroids (>20 mg/day of prednisolone), those with comorbidities (diabetes, obesity, cardiovascular disease, the elderly) it is necessary to apply special protection measures, which are decided individually, by assessing the risks and subsequent treatment tactics. Gastroenterologists do not recommend abrupt discontinuation of steroid hormones without interdisciplinary consultation and, as far as possible, dose reduction [25, 26]. It would be useful to change treatment regimens, by replacing intravenous drugs with oral medication, to limit hospital visits, counseling centers and, if necessary, performing the consultations by telephone or telemedicine.

Invasive imaging investigations, such as endoscopy, although irreplaceable in the diagnosis of gastrointestinal diseases and screening for complications, in the context of the current situation should be used with caution. If possible, their replacement with non-invasive diagnostic methods, such as determination of fecal calprotectin, abdominal ultrasound, radiological examination is welcomed. However, it is important that teams of gastroenterologists provide emergency endoscopic examinations. We draw attention to the importance of protection measures during endoscopy, because when performing the procedure, aerosols of SARS-CoV-2 are generated, with a significant risk of infection [25, 27].

At least 12 large-scale studies reported liver biochemical changes to occur in COVID-19. These data indicate that 1% to 53% of reported cases were accompanied by changes in liver transaminases, followed by insignificant increases in total bilirubin and its direct fraction. The decrease in serum albumin was minimal. According to the latest publications, abnormal liver enzymes have been estimated in at least 1 of 5 patients, especially in severely ill patients [4, 28].

Patients with severe forms of the disease suffer more significant changes in liver biomarkers and are at a higher risk of hepatic damage compared to those who develop mild and moderate pathology. In patients who died of COVID-19, liver injury was identified in 58-78% of cases, with ALT values up to 7590 U/L, AST up to 1445 U/L [14-16]. A large cohort study with an analysis of 1099 cases confirms the increase in transaminases in patients with severe forms of COVID-19 [28]. Therefore, the authors conclude that liver injury is prevalent in severe cases and it is recommended to prescribe hepato-protectants, while in those with mild disease, the changes are transient and may return to normal without additional implication.

The pathogenetic mechanisms of SARS-CoV-2 influence in the liver are not exactly elucidated, but certain theories

COVID-19, injuria hepatică s-a identificat în 58-78% cazuri, fiind raportate valori ale ALT până la 7590 U/L, AST până la 1445 U/L [14-16]. Un studiu de cohortă larg, cu analiza a 1099 cazuri confirmă creșterea transaminazelor la pacienții cu forme severe a COVID-19 [28]. Astfel, autorii ajung la concluzia că injuria hepatică este prevalentă în cazurile severe și este argumentată administrarea hepatoprotectoarelor, pe când în cele de gravitate medie, modificările sunt tranzitorii și pot reveni la normă fără implicări adiționale.

Mecanismele patogenetice de influență a SARS-CoV-2 asupra ficatului nu sunt elucidate cu exactitate, dar au fost emise anumite teorii și este imperativă continuarea cercetărilor. Ipotetic, ficatul poate fi direct infectat cu coronavirusul de tip nou. Făcând referire la studiile, privind injuria hepatică în cazul pacienților care au suferit de SARS, se poate de menționat că în 60% cazuri a bolnavilor cu SARS, la efectuarea biopsiei hepatice percutanate s-au identificat nucleotide virale SARS-CoV, semne de mitoză, apoptoză celulară, caracteristici atipice, precum și balonizarea hepatocitelor [7, 29]. În mod surprinzător, studii de cohortă la pacienții cu COVID-19 au reliefat expresia sporită a ACE2 la nivelul colangiocitelor în 59,7% de cazuri, iar la nivelul hepatocitelor doar în 2,6%, sugerând faptul că SARS-CoV-2 acționează direct asupra ducturilor biliare, provocând injurie hepatică [29]. Cu toate acestea, elevarea gama-glutamyltransferazei, marker al afectării ducturilor biliare, nu a fost raportată în studiile de caz prezentate până la moment, iar biopsia hepatică efectuată la pacienții decedați de COVID-19 nu a depistat incluziuni virale la nivelul hepatocitelor. Histologic s-a observat steatoză microveziculară, activitate lobulară și portală ușoară – modificări caracteristice sepsisului sau induse de toxicitatea medicamentoasă. Astfel de injurie hepatică are loc și în infecția Influenza, prin acțiunea limfocitelor T citotoxice și a celulelor Kupffer [30-32].

Altă explicație a injuriei hepatice o constituie congestia venoasă, care poate surveni la pacienții supuși ventilării mecanice cu presiune expiratorie pozitivă (PEEP) pentru o perioadă îndelungată. Însă, la examinarea biochimică a bolnavilor admiși în spitale, creșterea AST a fost depistată și la pacienții cu forme de gravitate medie a COVID-19 [4, 28]. Totodată, afectarea hepatică se poate datora toxicității medicamentoase. Tocilizumabul (anticorp monoclonal) și redemsivirul (analog nucleotidic, care inhibă ARN-polimeraza), sunt considerate medicamente potențial hepatotoxice [33]. Se poate de menționat că nu au fost elucidate diferențe majore între valorile enzimelor hepatice la pacienții care au administrat tratament cu aciclovir, arbidol sau oseltamivir, în comparație cu cei fără medicație.

Creșterile inconstante, tranzitorii ale enzimelor hepatice enunțate anterior, în final, rămân fără o explicație exactă. Nu se cunoaște dacă modificările de laborator semnifică existența unei patologii hepatice nediagnosticsate anterior, dacă acestea au survenit în consecința leziunilor provocate direct de către virus sau dacă reflectă un răspuns inflamator aberrant, însoțit de hipoalbuminemie și coagulare intravasculară diseminată. Totuși s-a observat că elevarea transaminazelor,

have been issued and further research is imperative. Hypothetically, the liver can be directly infected with the new type of coronavirus. Referring to the studies on liver injury in patients suffering from SARS, it can be mentioned that in 60% of patients with SARS, percutaneous liver biopsy identified SARS-CoV viral nucleotides, signs of mitosis, cell apoptosis, atypical features, such as hepatocyte ballooning [7, 29]. Surprisingly, cohort studies in patients with COVID-19 found increased ACE2 expression in cholangiocytes in 59.7% of cases and in hepatocytes only in 2.6%, suggesting that SARS-CoV-2 acts directly on the bile ducts, causing liver injury [29]. However, elevation of gamma-glutamyltransferase, a marker of bile duct damage, has not been reported in the case studies presented so far, and liver biopsy performed in patients who died of COVID-19 found no viral inclusions in hepatocytes. Histologic findings, like microvesicular steatosis, lobular activity and mild portal activity were observed. This changes are similar to those discovered in sepsis or liver injury induced by drug toxicity. Such hepatic alterations also occurs in Influenza infection, through the action of cytotoxic T lymphocytes and Kupffer cells [30-32].

Another explanation for liver injury is venous congestion, which can occur in patients undergoing mechanical ventilation with positive expiratory pressure (PEEP) for a long time. However, the biochemical examination of first time patients admitted to hospitals, the increase in AST was also detected in those with mild severity of COVID-19 [4, 28]. At the same time, liver damage may be due to drug toxicity. Tocilizumab (monoclonal antibody) and remdesivir (nucleotide analog, which inhibits RNA polymerase) are considered potentially hepatotoxic drugs [33]. It should be noted that no major differences between liver enzyme levels were elucidated in patients treated with acyclovir, arbidol or oseltamivir compared to those without medication.

The inconsistent, transient increases in liver enzymes mentioned above, in the end, remain without an exact explanation. It is unknown whether laboratory changes mean the existence of a previously undiagnosed liver pathology, whether they occurred as a result of lesions caused directly by the virus or whether they reflect an aberrant inflammatory response, accompanied by hypoalbuminemia and disseminated intravascular coagulation. However, it has been observed that elevated transaminases, hypoalbuminemia, thrombocytopenia detected at admission are associated with an increased risk of mortality [34].

Although the overall burden of liver disease is significant, there is still no convincing evidence of the influence of COVID-19 on patients with chronic liver disease. Specialists in the field face a number of questions regarding the continuation of antiviral treatment in patients with chronic hepatitis B and C or the administration of immunosuppressive treatment in patients with autoimmune hepatitis. Clinical studies in China have shown that hepatitis B does not influence the evolution of COVID-19 [28]. In contrast, patients suffering from decompensated liver cirrhosis (Child Pugh B or C) due

hipoalbuminemia, trombocitopenia depistate la internare sunt asociate cu risc sporit de mortalitate [34].

Deși povara globală a bolilor hepatice este impunătoare, încă nu există dovezi convingătoare despre influența COVID-19 asupra pacienților cu maladii hepatice cronice. Specialiștii în domeniu se confruntă cu un șir de întrebări, privind continuarea tratamentului antiviral la pacienții cu hepatite cronice B și C sau administrarea tratamentului imunosupresor la pacienții cu hepatită autoimună. Studiile clinice efectuate în China au arătat că hepatita B nu influențează evoluția COVID-19 [28]. În schimb, pacienții care suferă de ciroză hepatică decompensată (Child Pugh B sau C) din cauza disfuncției imune sunt predispuși infecției și dezvoltării formelor severe de COVID-19. Cu toate acestea, există puține dovezi, care ar elucidă riscul de decompensare a cirozei și de dezvoltare a insuficienței hepatice acute, pe fundal de insuficiență hepatică cronică (acute on chronic liver failure), precum are loc în infecția cu Influenza [34].

În contextul reprofilării departamentelor de hepatologie și încadrarea acestora în combaterea pandemiei, se atestă o activitate clinică consultativă non-COVID modestă, fapt care ar putea să semnifice un *screening* al hepatitelor acute, al carcinomului hepatocelular întârziat, o întrerupere periodică în tratamentul antiviral din cauza izolării sociale, din frica pacienților de a se adresa în instituțiile medicale pentru a nu contracta COVID-19. Pentru asigurarea managementului corect al pacienților în cauză, în baza recomandărilor Asociației Europene pentru Studiul Ficatului (EASL) și a OMS în Figura 1 sunt sumarizate reperetele esențiale, care trebuie urmate de către specialiști. Considerațiile generale presupun limitarea sau amânarea consultațiilor în instituțiile medicale, în cazul pacienților, cu forme ușoare a patologiei cronice hepatice și în măsura posibilității, oferirea consultului telefonic sau prin intermediul telemedicinii [34, 35]. Categoriile de pacienți cu ciroză decompensată, hepatocarcinom celular și trebuie să primească îngrijirile necesare în continuu, conform standardelor, în acord comun cu ghidurile actuale. Evaluarea pacienților pentru admiterea și luarea deciziei, privind efectuarea transplantului hepatic, trebuie să fie derulată în mod obișnuit. Se recomandă testarea la SARS-CoV-2 a pacienților programați, pentru efectuarea transplantului hepatic și nu este necesară întreruperea terapiei de imunosupresie la cei care au suportat deja intervenția [34].

### Concluzii

Analiza efectuată sugerează că simptomele gastrointestinale trebuie luate în considerare în *screening*-ul și depistarea COVID-19, îndeosebi, de către specialiștii gastroenterologi în momentul efectuării diagnosticului diferențiat. La instalarea precoce și de *novo* a diareei, a grețurilor sau a vomiei, în lipsa depistării altei etiologii a acestor simptome, se prevede evaluarea pacientului la infecția cu SARS-CoV-2. În caz contrar este riscul de a diagnostica patologia COVID-19 cu întârziere.

Riscul de apariție a simptomelor gastrointestinale și modificările biomarkerilor hepatici este sporit în cazul pacienților

to immune dysfunction are prone to infection and the development of severe forms of COVID-19. However, there is little evidence that would elucidate the risk of cirrhosis decompensation and the development of acute on chronic liver failure (ACLF), as occurs in Influenza infection [34].

In the process of reshaping of hepatology departments and their involvement in the fight against the pandemic, there is a modest non-COVID clinical consultative activity, which could mean a delayed screening for acute hepatitis, hepatocellular carcinoma. A periodic interruption in antiviral treatment can occur due to isolation and refusal of patients to visit medical institutions as they fear to contract COVID-19 there. In order to ensure the correct management of the patients in question, based on the recommendations of the European Association for the Study of the Liver (EASL) and WHO in Figure 1 are summarized the essential landmarks, which must be followed by specialists. General considerations involve limiting or postponing consultations in medical institutions, in patients with mild forms of chronic liver pathology and if possible the providing consultations by phone or telemedicine [34, 35]. The patients with decompensated cirrhosis and hepatocellular carcinoma must receive the necessary care continuously, according to standards, in common agreement with current guidelines. The assessment of patients for admission and decision-making on liver transplantation, should be carried out on a regular basis. Is recommended SARS-CoV-2 testing of patients scheduled for liver transplantation and it is not necessary to discontinue immunosuppressive therapy in those who have already undergone surgery [34].

### Conclusions

The analysis suggests that gastrointestinal symptoms should be considered important in the screening and detection of COVID-19, especially by gastroenterologists when making a differentiated diagnosis. The patient with new onset of diarrhea, nausea or vomiting, in the absence of another etiology of these symptoms should be evaluated for SARS-CoV-2 infection. Otherwise there is a risk of late diagnosis of COVID-19.

The risk of gastrointestinal symptoms and elevation of liver biomarkers is increased in patients with severe forms of COVID-19, which also worsen the prognosis and prolong the duration of the disease. In forms of mild severity, gastrointestinal and hepatic symptoms occur less frequently and are very often transient, respectively do not require pathogenetic treatment. Decompensated liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, severe forms of inflammatory bowel disease should be considered as risk factors in the development of severe forms of COVID-19 and with an unfavorable prognosis.

Detection of the virus in the faeces is maintained up to 5 weeks after the negation of the nasopharyngeal smear, but this does not confirm the existence of the fecal-oral route of infection, as there are no studies on the stability of the virus

cu forme severe de COVID-19, totodată acestea înrăutățesc prognosticul și prelungesc durata bolii. În formele de gravitate medie simptomele gastrointestinale și hepatice survin mai rar și sunt frecvent tranzitorii, respectiv, nu necesită tratament patogenetic. Ciroza hepatică decompensată, carcinomul hepatocelular, formele severe ale bolilor inflamatorii intestinale trebuie considerate ca factori de risc în dezvoltarea formelor severe ale COVID-19 și cu prognostic nefavorabil.

Detectarea virusului în materiile fecale se poate menține până la 5 săptămâni de la negativarea frotiului nazo-faringian, dar acest fapt nu confirmă existența căii fecal-orale de infectare, întrucât lipsesc studii privind stabilitatea virusului și viabilitatea acestuia în materiile fecale.

### 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. COVID-19 CORONAVIRUS PANDEMIC. Worldometer. Disponibil la adresa: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (accesat la 15.05.2020).
2. Center for Disease Control and Prevention. Symptoms of Coronavirus. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html> (accesat la 16.05.2020).
3. Xiao F, Tang M, Zheng X. *et al.* Evidence for gastrointestinal infection of SARS CoV-2. *Gastroenterology*, 2020; Feb 27. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>. (accesat la 16.05.2020).
4. Huang C., Wang Y., Li X. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020; 395: 497-506.
5. 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; published online Feb 7. DOI:10.1001/jama.2020.1585 (accesat la 15.05.2020).
6. 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; 395 (10229): 1054-1062.
7. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology*. 2020;158 (6): 1518-1519. doi:10.1053/j.gastro.2020.02.054.
8. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. *et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 2020; Mar 4. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052 (accesat la 15.05.2020).
9. Holshue M., DeBolt C., Lindquist S. *et al.* First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med.*, 2020; 382: 929-36.
10. Yeo C., Kaushal S., Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020; 5: 335-37.
11. Ghinai I, McPherson T, Hunter J. *et al.* First known person-to-person transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in the USA. *Lancet*, 2020; 395: 1137-44.
12. Wu Y., Guo C., Tang L. *et al.* Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020; 5: 434-35.
13. Wang W., Xu Y., Gao R. *et al.* Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*, 2020; doi:10.1001/jama.2020.3786. [Epub ahead of print: 11 Mar 2020]. (accesat la 16.05.2020).
14. Mao R. *et al.* Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 2020; 0 (0), published May 12. doi:10.1016/S2468-1253(20)30126-6 (accesat la 15.05.2020).
15. Song Y, Liu P, Shi X. *et al.* SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19. *Gut*, 2020; published online March 5. doi:10.1136/gutjnl-2020-320891. (accesat la 15.05.2020).
16. Pan L., Mu M., Ren H. *et al.* Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol.*, 2020; published April 14. DOI:10.14309/ajg.0000000000000620 (accesat la 15.05.2020).
17. 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; published online Feb 7. DOI:10.1001/jama.2020.1585 (accesat la 15.05.2020).
18. Luo S., Zhang X., Xu H. Don't overlook digestive symptoms in patients with 2019 novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Gastroenterol Hepatol.*, 2020; published online March 20. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.03.043 (accesat la 15.05.2020).
19. AGA. Metaanalysis of international data, and recommendations for the consultative management of patients with COVID-19. Disponibil la adresa: [https://els-jbs-prod-cdn.jbs.elsevierhealth.com/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/ygast/AGA\\_COVID\\_GI\\_Rapid\\_Review.pdf](https://els-jbs-prod-cdn.jbs.elsevierhealth.com/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/ygast/AGA_COVID_GI_Rapid_Review.pdf). (accesat la 15.05.2020).

and its viability in the faeces.

### 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.

20. Jin X., Lian J., Hu J. *et al.* Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*, 2020.
21. Liu Q., Wang R., Qu G. *et al.* Macroscopic autopsy findings in a patient with COVID-19. *J Forensic Med.*, 2020; 36: 1-3.
22. Wan Y., Li J., Shen L. *et al.* Enteric involvement in hospitalised patients with COVID 19 outside Wuhan. *Lancet Gastroenterol Hepatol.*, 2020; Apr 15. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30118-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30118-7) (accesat la 15.05.2020).
23. Zhou Z., Zhao N., Shu Y. *et al.* Effect of gastrointestinal symptoms on patients infected with COVID-19. *Gastroenterology*, 2020.
24. Hashimoto T., Perlot T., Rehman A. *et al.* ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature*, 2012; 487: 477-481.
25. Kennedy N., Jones G., Lam C. *et al.* British Society of Gastroenterology guidance for management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic. *Gut Epub*, ahead of print: [16 may 2020]. doi:10.1136/gutjnl-2020-321244 (accesat la 15.05.2020).
26. European Crohn's and Colitis Organisation. 1st interview COVID-19 ECCO Taskforce, 2020. [https://ecco-ibd.eu/images/6\\_Publication/6\\_8\\_Surveys/1st\\_interview\\_COVID-19%20ECCOTaskforce\\_published.pdf](https://ecco-ibd.eu/images/6_Publication/6_8_Surveys/1st_interview_COVID-19%20ECCOTaskforce_published.pdf) (accesat la 13.05.2020).
27. Iacucci M., Cannatelli S. *et al.* Endoscopy in inflammatory bowel diseases during the COVID-19 pandemic and post-pandemic period. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020; 5: 598-606, April 16, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30119-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30119-9) (accesat la 15.05.2020).
28. Guan W., Ni Z., Hu Y. *et al.* Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N Engl J Med.*, 2020; published online Feb 28. DOI:10.1056/NEJMoa2002032 (accesat la 15.05.2020).
29. Chai X., Hu L., Zhang Y. *et al.* Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. Posted online February 03, 2020. bioRxiv 931766 (accesat la 15.05.2020).
30. Zhang C., Shi L., Wang F. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020; published online March 4. [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1) (accesat la 15.05.2020).
31. Adams D., Hubscher S. Systemic viral infections and collateral damage in the liver. *Am J Pathol.*, 2006; 168: 1057-59.
32. Koskinas J., Gomatos I., Tiniakos D. *et al.* Liver histology in ICU patients dying from sepsis: a clinico-pathological study. *World J Gastroenterol.*, 2008; 14: 1389-93.
33. 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. doi: 10.1056/NEJMoa2007016 (accesat la 15.05.2020).
34. Boettler T., Newsome P., Mondelli M. *et al.* Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Reports*, 2020; Apr 02. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100113> (accesat la 15.05.2020).
35. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. 2020. Disponibil la adresa: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acuterespiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-issuspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acuterespiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-issuspected). (accesat: 12.05.2020).



ARTICOL DE SINTEZĂ

## Manifestări clinice și particularități evolutive în infecția COVID-19 (review)

Tiberiu Holban<sup>1\*</sup>, Stela Cojocaru<sup>1</sup>, Liviu Iarovoi<sup>1</sup>, Ina Bîstrichi<sup>1</sup>, Irina Russu<sup>1</sup>, Valentina Potâng-Raşcov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Catedra de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală, Universitatea de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 30.05.2020

Data acceptării spre publicare: 30.06.2020

### Autor corespondent:

Tiberiu Holban, dr. hab. șt. med., conf. univ.

Catedra de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală

Universitatea de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

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

e-mail: tiberiu.holban@usmf.md

REVIEW ARTICLE

## Clinical manifestations and evolutionary peculiarities of COVID-19 infection (review)

Tiberiu Holban<sup>1\*</sup>, Stela Cojocaru<sup>1</sup>, Liviu Iarovoi<sup>1</sup>, Ina Bistrichi<sup>1</sup>, Irina Russu<sup>1</sup>, Valentina Potang-Rascov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Chair of infectious diseases, tropical and medical parasitology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 30.05.2020

Accepted for publication on: 30.06.2020

### Corresponding author:

Tiberiu Holban, PhD, assoc. prof.

Chair of infectious diseases, tropical and medical parasitology

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

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

e-mail: tiberiu.holban@usmf.md

### Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Cu toate că, până în prezent, se continuă studierea noului virus COVID-19, totuși, rămân multe neclarități despre virusul care cauzează COVID-19 și particularitățile de manifestare clinică a acestuia.

### Ipoteza de cercetare

Rezumarea dovezilor științifice recent publicate ce abordează și explică prezentarea clinică a noului coronavirus ce vor fi binevenite în înțelegerea și managementul infecției COVID-19.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Articolul însumează o sinteză a cercetărilor științifice recent publicate și pune la dispoziția clinicienilor informații despre ce este la moment cunoscut referitor la manifestările clinice a COVID-19.

### What is not known yet, about the topic

While more is learned every day about the novel coronavirus, there is still a lot that is unknown about the virus that causes COVID-19 and the clinical manifestation of this.

### Research hypothesis

Available scientific evidence addressing to explain the clinical presentation of the novel coronavirus that would be helpful for the understanding and management of COVID-19.

### Article's added novelty on this scientific topic

The article below represents a summary of recently published scientific researches and provide clinicians with information on what is presently known about the clinical features of COVID-19.

### Rezumat

**Introducere.** La 31 decembrie 2019, autoritățile chineze au stabilit un nou coronavirus, denumit nCoV-2019, care s-a dovedit a fi agentul patogen a Sindromului Acut Respirator Sever, abreviat SARS-CoV-2. COVID-19 aparține familiei de coronavirusi responsabili de declanșarea pneumoniei virale. Aceasta din urmă răspândindu-se rapid, cauzând epidemie pe întreg teritoriul Chinei, care ulterior a trecut într-o formă pandemică la nivel global. Pneumonia este cea mai frecventă manifestare clinică a infecției cu COVID-19, dintre care apro-

### Abstract

**Introduction.** Since December 31, 2019, Chinese authorities reported about an outbreak caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). COVID-19 belongs to the family of CoV that causes viral pneumonia. It rapidly spread, resulting in an epidemic throughout China, followed by a global pandemic. Pneumonia is the most frequent serious manifestation of infection, of which approximately 15% developing severe illness with hypoxia, dyspnea, or extensive pulmonary involvement.

ximativ 15% trec în forme severe de hipoxie, dispnee sau implicare pulmonară extinsă.

**Material și metode.** Au fost analizate 72 de articole actuale, relevante la tema cercetată, utilizând următoarele baze de date: *Google Scholar, PubMed, NCBI*.

**Rezultate.** Datorită spectrului larg de manifestare clinică a infecției COVID-19, adulții diagnosticați cu SARS-CoV2 pot fi grupați în mai multe categorii de severitate a bolii: asimptomatici, forme ușoare, moderate, severe și critice. Formele severe pot fi întâlnite atât la pacienții, eventual, sănătoși, de orice vârstă, însă totuși s-a observat o predominare a formelor severe la pacienții cu vârstă înaintată sau cu comorbidități adiacente. Cea mai frecventă și severă manifestare a COVID-19 pare a fi pneumonia, ce se caracterizează prin apariția primară a simptomelor, cum ar fi, febra, tusea, dispnea. Cu toate acestea pot fi prezente și simptome ce nu implică sistemul respirator, și anume, mialgia, artralgia, manifestări gastro-intestinale, stări de hipercoagulabilitate, dereglări olfactive și/sau gustative, semne cutanate, neurologice sau oftalmologice. O serie de complicații des întâlnite în infecția cu COVID-19 sunt: (1) insuficiența respiratorie – o complicație majoră fii sindromul acut de detresa respiratorie (ARDS); (2) complicații cardiovasculare, ce includ infarctul miocardic și șocul cardiac; (3) complicații trombotice (4) infecții secundare – și anume, co-infecția bacteriană și fungică. Există o evidență de date paraclinice care, de asemenea prezintă informații esențiale despre severitatea infecției COVID-19. Cele mai concludente date de laborator fiind: limfopenia, niveluri de transaminaze, lactat-dehidrogenază crescute, valori crescute a markeri inflamatori (de exemplu, feritina, proteina C reactivă, viteza de sedimentare a hematiilor), cât și dereglările factorilor de coagulare. Dintre parametrii paraclinici asociați cu mortalitate crescută se enumeră: D-dimerii, limfopenia severă.

**Concluzii.** Cercetarea dată pune la dispoziție o caracterizare mai amplă a manifestărilor clinice a infecției COVID-19, a factorilor de risc și a comorbidităților subiacente responsabile de o evoluție severă și o rată a mortalității înalte printre pacienții cu COVID-19.

**Cuvinte cheie:** nCoV, Coronavirus nou 2019, 2019-nCoV, COVID-19.

## Introducere

La sfârșitul lunii decembrie 2019, un grup de pacienți au fost internați în spitale cu diagnosticul inițial de pneumonie de etiologie necunoscută, fiind asociați epidemiologic cu o piață de fructe de mare și animale marine din Wuhan, provincia Hubei, China [1, 2]. Rapoartele primare au estimat apariția unui potențial focar de coronavirus, având în vedere apariția unui număr semnificativ de cazuri noi de infecție cu Coronavirus (CoV) de tip nou în 2019, numită de OMS la 11 februarie 2020 – COVID-19. Virusul aparține familiei de CoV, care provoacă pneumonii virale, inclusiv febră, dificultate de respirație și afectarea țesutului pulmonar. CoV-urile, sunt vi-

**Material and methods.** We analysed a total of 72 relevant publications that was selected from the following databases: *Scholar Google, PubMed, NCBI*.

**Results.** By the wide spectrum of clinical presentation of COVID-19 infection, adults with SARS-CoV-2 infection can be grouped into the following severity of illness categories: asymptomatic, mild, moderate, severe and critical illness. Severe illness can occur in otherwise healthy individuals of any age, but it predominantly occurs in patients with advanced age or underlying medical comorbidities. The most frequent serious manifestation of COVID-19 appears to be pneumonia that is characterized primarily by fever, cough, dyspnea. However, it includes and other common symptoms that not include the respiratory tract, like myalgias, gastrointestinal disorders, hypercoagulable state, olfactory and/or taste disorder, dermatological manifestation, neurological and ophthalmological symptoms. Several complications of COVID-19 infection have been described to be: (1) respiratory failure – with the major complication of acute respiratory distress syndrome (ARDS); (2) cardiovascular complications that includes acute cardiac injury and shock; (3) thromboembolic complications; (4) secondary infections – that include bacterial and fungal coinfections. There is evidence that laboratory findings may also provide essential information about the severity of COVID-19 infection. The common laboratory findings among patients with COVID-19 include: lymphopenia, elevated aminotransaminase, lactate dehydrogenase levels, increased inflammatory markers (eg. ferritin, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate) and abnormalities in coagulation tests. Several laboratory parameters, including high D-dimer levels, severe lymphopenia have been associated with critical illness mortality.

**Conclusions.** The review provides a comprehensive characterization of clinical features among COVID-19 patients, the risk factors and medical comorbidities tend to have more severe clinical evolution and higher fatality.

**Key words:** nCoV, new Coronavirus 2019, 2019-nCoV, COVID-19.

## Introduction

By the end of December 2019, a group of patients was admitted to hospitals with an initial diagnosis of pneumonia of unknown etiology. These patients were epidemiologically associated with a wholesale market for seafood and marine animals in Wuhan, Hubei Province, China [1, 2]. Primary reports estimated the occurrence of a potential CoV outbreak, taking into account the occurrence of a significant number of new cases of new Coronavirus in 2019, appointed by the WHO on 11 February 2020 – COVID-19. COVID-19 belongs to the family of CoV that causes viral pneumonia, including fever, difficulty breathing and damage to lung tissue. Coro-

rusuri comune animalelor din întreaga lume, dar se cunosc și unele dintre ele, care afectează omul [3, 4].

La 30 ianuarie 2020, deja 7734 cazuri de COVID-19 au fost confirmate în China și alte 90 de cazuri au fost raportate în alte țări: Taiwan, Thailanda, Vietnam, Malaezia, Nepal, Sri Lanka, Cambodgia, Japonia, Singapore, Republica Coreeană, Emiratele Arabe Unite, SUA, Filipine, India, Australia, Canada, Finlanda, Franța și Germania [5]. Primele cazuri de infecție COVID-19 confirmate în SUA au favorizat și contribuit la descrierea, identificarea, diagnosticul, tabloul clinic și managementul de caz în această patologie, incluzând simptomele ușoare inițiale ale pacientului la prezentare și progresarea spre pneumonie către ziua 9-a bolii [6].

Începând cu 31 decembrie 2019 și până la 14 mai 2020, au fost raportate 4.308.809 cazuri de COVID-19 (în conformitate cu definițiile aplicate cazurilor și strategiile de testare în țările afectate), dintre care 296.680 decese. Astfel, în SUA sunt înregistrate 1.390.746 cazuri, Federația Rusă – 242.271 cazuri, Marea Britanie – 229.705, Spania – 228.691 cazuri, Italia – 222.104 cazuri, Germania – 172.239 cazuri, Turcia – 143.114 cazuri, China – 84.024 cazuri, Republica Moldova – 5.553 cazuri [7, 8].

### Material și metode

Literatura pentru acest review a fost selectată prin analiza următoarelor baze de date: *Google Scholar*, *PubMed*, *NCBI*. Aceste baze de date online conțin arhivate majoritatea revistelor biomedicale engleze și chineze. Concomitent au fost utilizate datele publicate online pe paginile web ale OMS-ului, CDC-ului, ECDC-ului și MSMPS-ului. Termenii utilizați pentru căutare au fost „nCoV”, „Coronavirus nou 2019”, „2019-nCoV”, „COVID-19”, „pneumonie”. Am inclus toate publicațiile științifice relevante apărute în limbile engleză, română și rusă, care au prezentat tabloul clinic și evoluția maladiei COVID-19. Au fost analizate total 72 de publicații.

### Rezultate

Spectrul infecțiilor simptomatice COVID-19 variază de la asimptomatic, gravitate ușoară până la stări critice, iar majoritatea cazurilor sunt de gravitate moderată. Conform ghidurilor și protocoalelor actuale, definițiile conform severității sunt după cum urmează:

- COVID-19 forma ușoară: pacient cu subfebrilitate, fără pneumonie.
- COVID-19 forma moderată: pacient cu febră și semne de pneumonie non-severă, fără necesitate de tratament cu oxigen.
- COVID-19 forma severă: pacient cu semne de pneumonie severă (adulți și adolescenți caz suspect, probabil sau confirmat de COVID 19, plus una din următoarele: FR  $\geq 30$  rpm; SpO<sub>2</sub>  $\leq 93\%$  în repaus; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>  $\leq 300$  mmHg; evoluția negativă rapidă a desenului imagistic pulmonar în ultimele 24-48 ore cu  $\geq 50\%$ ; scăderea progresivă a numărul de limfocite periferice și creșterea rapidă a lactatului.

naviruses are viruses common to animals around the world, but very little is known out of them that affect humans [3, 4].

On 30 January 2020, 7.734 cases of COVID-19 were confirmed in China and another 90 cases were reported in other countries as: Taiwan, Thailand, Vietnam, Malaysia, Nepal, Sri Lanka, Cambodia, Japan, Singapore, Korean Republic, United Arab Emirates, USA, Philippines, India, Australia, Canada, Finland, France and Germany [5]. The first case of COVID-19 infection confirmed in the US has favoured and contributed to the description, identification, diagnosis, clinical picture and case management in this pathology, including the patient's initial mild symptoms at presentation and progression to pneumonia to day 9 of the disease [6].

From 31 December 2019 until 14 May 2020, 4.308.809 cases of COVID-19 (according to applied case definitions and testing strategies in affected countries) were reported, of which 296.680 deaths. Thus, in the USA there are registered 1.390.746 cases, the Russian Federation – 242.271 cases, the United Kingdom – 229.705, Spain – 228.691 cases, Italy – 222.104 cases, Germany – 172.239 cases, Turkey – 143.114 cases, China – 84.024 cases, Republic of Moldova – 5.553 cases [7, 8].

### Material and methods

The literature for this review was selected by analyzing the following databases: *Scholar Google*, *PubMed*, *NCBI*. These online databases contain archived most English and Chinese biomedical journals. Data published online on WHO, CDC, ECDC and MSMPS web pages were used at the same time. The terms used for the search were: „nCoV”, „New Coronavirus 2019”, „2019-nCoV”, „COVID-19”, „pneumonia”. We included all relevant scientific publications in English, Romanian and Russian, which presented the clinical picture and the evolution of COVID-19 disease. A total of 72 publications were analysed.

### Results

The spectrum of symptomatic COVID-19 infections ranges from asymptomatic, mild severity to critical states, and most cases are of moderate severity. According to current guidelines and protocols, the definitions according to severity are as follows:

- COVID-19 mild form: subfebrile patient, without pneumonia.
- COVID-19 moderate form: patient with fever and signs of non-severe pneumonia without the need for oxygen treatment.
- COVID-19 severe form: patient with signs of severe pneumonia (adults and adolescents suspected, probable or confirmed by COVID-19, plus one of the following: FR  $\geq 30$  rpm, SpO<sub>2</sub>  $\leq 93\%$  at rest; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>  $\leq 300$  mmHg; rapid negative evolution of lung imaging in the last 24-48 hours with  $\geq 50\%$ ; progressive decrease in the number of peripheral lymphocytes and rapid increase in lactate.



- COVID-19 formă critică – insuficiență respiratorie, șoc, insuficiență poliorganică extrapulmonară, necesitatea de asistență mecanică și terapie intensivă [43].

Conform informațiilor disponibile în prezent și a experienței clinice adulții de vârstă înaintată au risc înalt de dezvoltare a formelor grave în infecția COVID 19. În timp ce vârsta medie a cazurilor confirmate de COVID-19 este de 51 ani, rata mortalității pentru cei peste 80 ani este de 5 ori mai mare decât cea medie globală [9]. Opt din 10 decese raportate în Statele Unite ale Americii au fost la adulți de peste 65 ani [10].

Până la 13 mai 2020 COVID-19 în Italia au fost afectate în mare parte persoanele de peste 50 ani. Rata mortalității pentru persoanele cu vârste cuprinse între 80 și 89 ani a fost de 30,4%. Pentru pacienții mai în vârstă de 90 ani aceasta a fost de 26,6%. Rata mortalității COVID-19 în Italia a ajuns la 13,2%, mai mare decât cea înregistrată în alte țări [11].

În studiul „*Risk Factors of the severity of COVID-19: a meta-analysis*” cercetătorii încearcă să identifice factorii de risc care predispun pacienții cu COVID-19 de a dezvolta forme grave sau extrem de grave. S-au depistat următorii factori de risc semnificativi, ce determina gravitatea COVID-19:

- persoanele cu istoric de fumat au un risc mai mare de a dezvolta forme severe de COVID-19 (RR = 1,71; IC 95%, 1,25 până la 2,35), ceea ce înseamnă, că pacientul fumător prezintă un risc cu 71% mai mare comparativ cu un pacient nefumător;
- pacienții de sex masculin au risc mai mare să dezvolte forme grave comparativ cu pacienții de sex feminin (RR = 1,29; IC 95%, 1,07 la 1,54);
- diabetul zaharat este factor de risc major (RR = 1,57; IC 95%, 1,25 la 1,98);
- pacienții cu hipertensiune arterială au un risc mai mare (RR = 1,79; IC 95%, 1,57 până la 2,04) în comparație cu pacienții care nu suferă de hipertensiune arterială (eterogenitate nesemnificativă,  $I^2 = 0\%$ ;  $p = 0,50$ );
- oboseala și mialgia (RR = 1,17; IC 95% 1,02 până la 1,35). Pacienții cu oboseală sau mialgie au un risc cu 17% mai mare de a dezvolta o formă severă a bolii COVID-19 [12, 14].

S-a constatat, de asemenea, că febra (RR = 1,21 [IC 95% 0,66 la 2,22]), tusea (RR = 1,13; IC 95% 0,98 la 1,30) și diareea (RR = 1,14; IC 95% 0,93 la 1,40) sunt factori de risc nesemnificativi sau puțin semnificativi pentru gravitatea COVID-19 [12, 14].

Severitatea bolii și dezvoltarea ARDS sunt asociate cu vârsta înaintată și condițiile medicale subiacente. În plus, neutrofilia, lactat-dehidrogenaza, D-dimeri, numărul de limfocite și de celule T CD3 și CD4, AST, albumina, creatinina, glucoza, feritina serică și timpul de protrombină crescute servesc drept criterii ale severității infecției [12].

Într-o cohortă de 191 de pacienți cu rezultat clinic definitiv (137 externți și 54 de persoane decedați), mortalitatea a fost asociată cu vârsta înaintată, scor qSOFA mai mare, D-dimer >1  $\mu\text{g/ml}$  la internare, iar majoritatea au avut boală severă și au prezentat complicații, cum ar fi ARDS, leziuni renale

- COVID-19 critical form: respiratory failure, shock, extrapulmonary polyorganic insufficiency, need for mechanical assistance and intensive care [43].

According to the currently available information and clinical experience, older adults have a high risk of developing serious forms in COVID-19 infection. While the average confirmed cases of COVID 19 is 51 years, the mortality rate for those over 80 years of age is 5 times higher than the global average [9]. Eight out of 10 deaths reported in the United States were in adults over 65 years of age [10].

Until 13 May 2020 the coronavirus (COVID-19) in Italy has largely affected people over 50 years of age. The mortality rate for people aged 80 to 89 was 30.4%. For patients older than 90 years it was 26.6%. The COVID-19 mortality rate in Italy reached 13.2%, higher than the one registered in other countries [11].

In the study “*Risk factors of the severity of COVID-19: a meta-analysis*” researchers try to identify risk factors that predispose patients with COVID-19 to develop serious or extremely serious forms. The following significant risk factors that determine the severity of COVID-19 were found:

- people with a history of smoking have a higher risk of developing severe forms of COVID-19 (RR = 1.71; 95CI: 1.25 to 2.35) – which means that the smoking patient is 71% more at risk than a non-smoking patient;
- male patients are more likely to develop serious forms compared to female patients (RR = 1.29; 95CI: 1.07 to 1.54);
- diabetes mellitus is a major risk factor (RR = 1.57; 95CI: 1.25 to 1.98);
- patients with hypertension are at higher risk as well (RR = 1.79; 95CI: 1.57 to 2.04) compared to patients who do not suffer from hypertension (insignificant heterogeneity,  $I^2 = 0\%$  ( $p = 0.50$ ));
- fatigue and myalgia (RR = 1.17; 95CI: 1.02 to 1.35). Patients with fatigue or myalgia have a 17% higher risk of developing a severe form of the disease COVID-19 [12, 14].

It was also found that fever (RR = 1.21; 95CI: 0.66 to 2.22), cough (RR=1.13; 95CI: 0.98 to 1.30) and diarrhoea (RR = 1.14; 95CI: 0.93 to 1.40) are insignificant or slightly significant risk factors for the severity of the COVID-19 [12, 14].

The severity of the disease and the development of ARDS are associated with old age and underlying medical conditions. In addition, neutrophilia, increased lactate dehydrogenase and D-dimer, number of lymphocytes and T cells Cd3 and CD4, AST, albumin, creatinine, glucose, serum ferritin and prothrombin time serve as criteria for the severity of infection [12].

In a cohort of 191 patients with a definitive clinical outcome (137 discharged and 54 deceased persons), mortality was associated with old age, higher qSOFA score, D-dimer >1  $\mu\text{g/ml}$  at admission, and the majority had severe illness and had complications such as ARDS, acute kidney damage and sepsis [13]. The factors most associated with critical disease were primary indices –  $\text{SpO}_2 < 88\%$ .

acute și sepsis [13]. Factorii cei mai asociați cu boala critică a fost indicele primar – SpO<sub>2</sub> <88%.

Datele ce urmează prezintă comparații între parametrii de laborator la pacienții cu forme severe și non-severe ale infecției COVID-19 [15]:

- *Limfocitele CD4 și CD8* – numărul a fost redus semnificativ la pacienții cu forme severe comparativ cu pacienții cu forme non-severe ( $p = 0,004, 0,021$  și, respectiv,  $0,002$ ), ceea ce sugerează că Limfocitele T au fost serios afectate.
- Nivelul *Proteinei C-reactive (PCR)* la pacienții cu forme severe a fost semnificativ mai mare decât la pacienții cu forme ușoare ( $p = 0,001$ ).
- *Interleukina-6 (IL-6)* a înregistrat valori crescute la 73,05% din totalul de pacienți examinați. Însă creșterea a fost mai mare semnificativ la pacienții cu forme severe decât la cei cu forme non-severe ( $p = 0,001$ ).
- Concentrația de *lactat dehidrogenază (LDH)* a fost mai mare, iar concentrația de *albumină* a fost mai mică la pacienții cu forme severe, cu diferențe semnificative ( $p = 0,002$  și  $p < 0,001$ ).

La pacienții cu forme grave, concentrația de *fibrinogen* a fost semnificativ mai mare ( $p = 0,008$ ) decât la pacienții cu forme ușoare, ceea ce sugerează, că pacienții cu forme severe au fost mai predispuși la infarct miocardic sau moarte subită. Între cele două grupuri, a existat o diferență semnificativă la raportul neutrofile/limfocite (NLR), un predictor pentru infecții severe ( $p = 0,033$ ).

Alți parametri de laborator care s-au modificat la pacienții cu COVID-19 nu au fost semnificativ diferiți între cele două grupuri ( $p > 0,05$ ).

Analiza a demonstrat că vârsta înaintată, existența comorbidităților, NLR, nivelurile crescute de PCR, LDH și IL-6, scăderea saturației cu oxigen, scăderea limfocitelor și numărul de celule CD4 și CD8 sunt factori de risc pentru infecții severe ( $p < 0,05$ ).

Factorii de risc în dezvoltarea sindromului acut de detresă respiratorie include vârsta înaintată, neutrofilia și disfuncția de organe și coagulare (de exemplu, LDH mai mare și D-dimeri crescut). În plus, au fost determinați mai mulți factori asociați (de exemplu, comorbiditățile, numărul de limfocite, CD3 și numărul celulelor T – CD4 scăzute, AST, prealbumina, creatinina, glucoza, lipoproteina cu densitate scăzută, feritina serică, indicele de protrombină). Mai mult decât atât, diferența de D-dimer între grupurile cu deces și supraviețuire a fost mai mare decât cea dintre grupurile cu detresă respiratorie și fără detresă, ceea ce sugerează că diseminarea coagulării intravasculare este un moment patogenetic important. Patogeneza infecției cu coronavirusul uman extrem de patogen nu este încă înțeleasă în totalitate. „Furtuna de citokine”, evaziunea virală și răspunsurile imune celulare au un rol important în severitatea bolii [16].

Perioada de incubație pentru COVID-19 este considerată a fi între 1 și 14 zile după expunerea la virus, variind cel mai frecvent între 2-7 zile. Infecția cu virusul SARS-CoV-2 poate avea o evoluție simptomatică sau asimptomatică. În cazul

The following data show comparisons between laboratory parameters in patients with severe and non-severe forms of COVID-19 infection [15]:

- *CD4 and CD8 Lymphocytes*: the number was significantly reduced in patients with severe forms compared to patients with non-severe forms ( $p = 0.004, 0.021$  and  $0.002$ , respectively), suggesting that T lymphocytes were seriously destroyed.
- The increased level of *C-reactive protein (CRP)* in patients with severe forms was significantly higher than in patients with mild forms ( $p = 0.001$ ).
- *Interleukin-6 (IL-6)* has registered increased values to 73.05% of the total patients examined. However, the increase was significantly higher in patients with severe forms than in those with non-severe forms ( $p = 0.001$ ).
- The concentration of *lactate dehydrogenase (LDH)* was higher and the concentration of *albumin* was lower in patients with severe forms with significant differences ( $p = 0.002$  and  $p < 0.001$ ).

In patients with severe forms, the concentration of *fibrinogen* was significantly higher ( $p = 0.008$ ) than in patients with mild forms, suggesting that patients with severe forms were more prone to myocardial infarction or sudden death. Between the two groups, there was a significant difference in the ratio of neutrophil/lymphocyte (NLR), a predictor for severe infections ( $p = 0,033$ ).

Other laboratory parameters that changed in COVID-19's patients were not significantly different between the two groups ( $p > 0.05$ ).

The analysis showed that advanced age, the existence of comorbidities, NLR, increased levels of CRP, LDH and IL-6, decreased oxygen saturation, decreased lymphocytes and the number of CD4 and CD8 cells are risk factors for severe infections ( $p < 0.05$ ).

Risk factors in the development of acute respiratory Syndrome failure include older age, neutrophilia and organ dysfunction and coagulation (e.g. higher LDH and D-dimer). In addition, more several related factors were determined (e.g. comorbidities, number of lymphocytes, CD3 and number of T CD4 cells, AST, prealbumin, creatinine, glucose, low-density lipoprotein, serum ferritin, PT). Moreover, the difference in dimer D-average between the groups of death and survival was greater than that between the respiratory distress and non-distress groups, which suggests that the dissemination of intravascular coagulation is an important pathogenetic moment. The pathogenesis of infection with highly pathogenic human coronavirus is not yet fully understood. Cytokine storm, viral evasion and cellular immune responses play an important role in the severity of the disease [16].

The incubation period for COVID-19 is considered to be between 1 and 14 days after exposure to the virus, most commonly ranging from 2 to 7 days. SARS-CoV-2 virus infection may have symptomatic or asymptomatic development. In symptomatic patients, the disease may develop over the course of a week or more, depending on the clinical form, starting with mild symptoms and evolving to severe or criti-

pacienților simptomatici, boala poate evolua pe parcursul unei săptămâni sau mai mult, în funcție de forma clinică, începând cu simptome ușoare și evoluând spre forme severe sau critice la unii pacienți [17-20, 22-24, 26, 32, 33].

Spectrul manifestărilor clinice în COVID-19 variază în funcție de forma clinică, vârsta pacienților, prezența comorbidităților etc. Manifestările clinice mai frecvent depistate în COVID-19 sunt: febra (77-94%); tusea (54-79%); fatigabilitatea (29-46%); expectorarea sputei (28%); dificultate de respirație (18-55%); mialgii sau artralгии (15-27%); dureri faringiene (14%); cefaleea (8-14%); frisoane (11%); grețuri sau vomă (5-19%); diaree (3-23%); congestie nazală (5%); hipo / anosmie [17, 20, 23, 24, 32]. Mult mai rar au fost descrise și alte manifestări clinice precum: simptome oculare [28]; erupții cutanate [29]; simptome din partea SNC și / sau sistemului nervos periferic [30].

Boala debutează, în majoritatea cazurilor, cu febră, care se manifestă la 77-94% pacienți [17, 20, 23]. Absența febrei nu denotă o evoluție mai ușoară a bolii. Astfel, într-un studiu din China, realizat pe 1.099 pacienți din 52 spitale, cu COVID-19 confirmat, temperatura sub 37.5°C a fost înregistrată la 9% pacienți cu forme severe și 10% cu forme non-severe [17]. Totuși, conform aceluiași studiu din China, temperaturi mai înalte sunt remarcate mai des în forme severe vs non-severe: t°C >39.0 – respectiv 17% vs 11%; t°C 38.1-39.0 – respectiv 51% vs 46%. Febra, în medie, se menține 10-12 zile [23, 26], mai îndelungat la pacienții din secțiile de terapie intensivă (31 zile), comparativ cu pacienții din alte secții (9 zile) [23]. COVID-19 poate avea evoluție bifazică, cu apariția febrei în faza a 2-a la cei afebrili în prima fază [23].

Tusea seacă este a doua manifestare clinică ca frecvență în COVID-19 și, în majoritatea cazurilor, apare la câteva zile după febră [17, 20] sau concomitent cu ea [25]. Durata tusei este, în medie, de 19 zile (12-23 zile) [26]. Dispneea poate apărea la 5-13 zile de la debutul bolii [24, 26], iar timpul mediu de la apariția dispneei până la instalarea respirației asistate este în medie de 10 zile (5-12,5 zile) [26].

Un alt semn clinic cu care poate debuta COVID-19 sunt manifestările gastro-intestinale, în special diareea [21, 27]. Persoanele cu simptome gastro-intestinale sunt spitalizate mai târziu, comparativ cu pacienții cu alte semne clinice, iar frecvența acestor simptome crește odată cu severitatea bolii [27]. Clinicienii din Union Hospital Tongji Medical College din Wuhan, China, au remarcat că o parte din pacienții cu forme clinice ușoare, de asemenea, pot prezenta simptome gastro-intestinale drept unică manifestare a COVID-19 [21]. În studiul menționat, din 206 pacienți cu forme ușoare de COVID-19 în 23% de cazuri au fost prezente doar manifestările gastro-intestinale, iar în 33% – manifestări gastro-intestinale și respiratorii. Diareea a durat 1-14 zile cu o frecvență de  $4,3 \pm 2,2$  scaune / zi. Simptomele gastro-intestinale au evoluat fără febră în 38% cazuri. Remarcabil este faptul că la pacienții cu semne clinice gastro-intestinale, clearance-ul viral a fost mai îndelungat, comparativ cu pacienții cu semne respiratorii; și tot ei au fost mai frecvent depistați cu ARN

cal forms in some patients [17-20, 22-24, 26, 32, 33].

The spectrum of clinical manifestations in COVID-19 varies depending on the clinical form, the age of patients, the presence of comorbidities, the principle of inclusion of patients in the study etc. Clinical manifestations more commonly detected in COVID-19 are: fever (77-94%); cough (54-79%); fatigue (29-46%); sputum expectoration (28%); difficulty breathing (18-55%); myalgia or arthralgia (15-27%); pain in the pharynx (14%); headache (8-14%); chills (11%); nausea or vomiting (5-19%); diarrhoea (3-23%); nasal congestion (5%); hypo/anosmia [17, 20, 23, 24, 32]. More rarely, other clinical manifestations such as: eye symptoms [28] rashes [29]; symptoms of the CNS and/or peripheral nervous system have been described [30].

The disease starts in most cases with fever, which is diagnosed in 77-94% of patients [17, 20, 23]. The absence of fever does not indicate an easier course of the disease, thus, in a Chinese study on 1.099 patients with confirmed COVID-19, out of 552 hospitals, the temperature below 37.5°C was recorded in 9% patients with severe forms and 10% with non-severe forms [17]. However, according to the same study in China, higher temperatures are more often noted in severe vs non-severe forms: t°C >39.0 – respectively 17% vs 11%; t°C 38.1-39.0 – respectively 51% vs. 46%. Fever on average is maintained for 10-12 days [23, 26], longer in patients from intensive care wards (31 days) compared to patients from other wards (9 days) [23]. COVID-19 may have biphasic development, with the appearance of phase II fever in afebrile ones in the first phase [23].

Dry cough is the second most common clinical manifestation in COVID-19 and in most cases occurs a few days after fever [17, 20], or concomitantly with it [25]. The duration of cough is on average 19 days (12-23 days) [26]. Dyspnea can occur 5-13 days after the onset of the disease [24, 26] and the average time from the onset of dyspnea to the onset of assisted breathing is 10 days (5-12.5 days) [26].

Another clinical sign with which COVID-19 may begin are gastrointestinal manifestations, in particular diarrhoea [21, 27]. People with gastrointestinal symptoms are hospitalized later compared to patients with other clinical signs, and the frequency of these symptoms increases with the severity of the disease [27]. Clinicians at Union Hospital and Tongji Medical College in Wuhan, China, noted that some patients with mild clinical forms may also present gastrointestinal symptoms as the sole manifestation of COVID-19 [21]. In that study, out of 206 patients with mild forms of COVID-19 in 23% of cases, only gastrointestinal manifestations were present; in 33% – gastrointestinal and respiratory manifestations. Diarrhea lasted 1-14 days with a frequency of  $4.3 \pm 2.2$  stools per day. Gastrointestinal symptoms evolved without fever in 38% cases. Remarkably, in patients with clinical gastrointestinal signs viral clearance was longer compared to patients with respiratory signs and they were also more frequently detected with SARS-CoV-2 RNA in stools (73% vs 14%).

SARS-CoV-2 în masele fecale (73% vs. 14%).

Conform datelor mai multor studii, s-a evidențiat că în 81-84% cazuri COVID-19 evoluează în formă ușoară, 14-16% – severă, cu dezvoltarea pneumoniei virale, 5-6% – critică [17, 22]. Ponderea pacienților cu COVID-19 care au avut nevoie de îngrijiri medicale în secțiile de terapie intensivă variază în funcție de criteriile de internare a pacienților în clinicile respective și oscilează între 5-32% [17-19, 24].

Actualmente se consideră că infecția cu SARS-CoV-2 evoluează în câteva faze [34, 35]. Faza I este faza viremică, care poate dura 5-7 zile de la debutul manifestărilor clinice. Faza II este faza inflamatorie tip „furtună citokinică”, care se manifestă printr-un răspuns citokinic pro-inflamator sistemic exagerat cu agravarea rapidă a stării generale în zilele 7-14 de la debutul bolii. Faza III – faza de recuperare. Este de remarcat faptul, că la pacienții cu forme severe de COVID-19 au fost observate două caracteristici distincte: creșterea progresivă a răspunsului pro-inflamator și tendința de hipercoagulare. Starea pro-inflamatorie persistentă la pacienții cu COVID-19 în forme severe și critice acționează ca un factor declanșator a cascadei coagulării. Evoluția severă a COVID-19 a fost asociată cu descreșterea rapidă a limfocitelor, creșterea neutrofiliei, a proteinei C reactive, feritinei, IL-6, TNF- $\alpha$ , D-dimerilor, fibrinogenului, INR-ului etc.

Inflamarea alveolară și interstițială pulmonară în COVID-19 este cauzată de răspunsul similar sindromului de activare macrofagală (MAS) care este un trigger a trombozei microvasculare pulmonare extinsă [28]. Din punct de vedere clinic, afectarea pulmonară în COVID-19 se manifestă, de obicei, în stadiul II al bolii și implică în principal lobii inferiori, cu diseminare rapidă subtotală sau totală în formele severe / critice. Implicarea pleurei în procesul patologic, bronșiectaziile, pneumotoraxul au fost raportate cauzistic în COVID-19, cu precădere în etapele avansate ale bolii [24, 36]. Factorii de risc pentru dezvoltarea unei pneumonii grave în COVID-19 sunt vârsta peste 65 ani și prezența comorbidităților, în special din partea sistemului cardiovascular și cerebrovascular [37]. Asocierea pneumoniilor bacteriene cu germeni, precum *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* etc. se remarcă în stadiile avansate ale bolii [37].

Infecția COVID-19 evoluează ușor sau semigrav în 80,9% cazuri, sever – în 13,8% și critic în 4,7% cazuri. Cele mai frecvente simptome raportate sunt febra, tusea seacă, mialgia sau oboseală, anosmie sau ageuzie, dispnee sau dureri în torace. Simptomele mai rar raportate includ: cefalee, diaree, hemoptizie, rinoree și tuse productivă [24]. Studiul efectuat de Guan W. *et al.* pe 1.099 pacienți a stabilit că la internare, gradul de severitate al COVID-19 a fost clasificat ca fiind non-sever la 926 (84,3%) și sever la 173 (15,7%) pacienți. Pacienții cu boală severă au fost mai în vârstă decât cei cu boală non-severă cu diferența medie de 7 ani. Pacienții cu simptome ușoare, de regulă, au fost recuperați după o săptămână de boală, în timp ce cazurile severe au dezvoltat insuficiență respiratorie acută progresivă, șoc sau insuficiență organică,

According to data of several studies it has been highlighted that in 81-84% cases COVID-19 evolves in mild form, 14-16% – severe, with the development of viral pneumonia, 5-6% – critical [17, 22]. The share of patients with COVID-19 who needed medical care in intensive care units varies according to the admission criteria of patients in the respective clinics and ranges between 5-32% [17-19, 24].

Currently, SARS-CoV-2 infection is thought to develop in several phases [34, 35]: *phase I* is the viremic phase, which can last 5-7 days from the onset of clinical manifestations, *phase II* is the inflammatory phase type “cytokinetic storm”, which is manifested by an exaggerated pro-inflammatory response and rapid worsening of the general condition in days 7-14 after the onset of the disease, *phase III* – recovery phase. It is worth noting that in patients with severe forms of COVID-19 were observed two distinct characteristics: progressive increase in pro-inflammatory response and tendency of hypercoagulation. Persistent pro-inflammatory condition in patients with COVID-19 in severe and critical forms acts as a trigger for coagulation cascade. Severe evolution of COVID-19 has been associated with rapid decrease in lymphocytes, increased neutrophilosis, C-reactive protein, ferritin, IL-6, TNF $\alpha$ , D-dimers, fibrinogen, INR etc.

Alveolar and interstitial pulmonary inflammation in COVID-19 is caused by the response similar to macrophage activation syndrome (MAS) which is a trigger for extensive pulmonary microvascular thrombosis [28]. Clinically, lung damage in COVID-19 usually occurs in stage II of the disease and mainly involves the lower lobes, with subtotal or total rapid dissemination in severe/critical forms. Involvement of pleura in the pathological process, bronchiectasis, and pneumothorax were only casuistically reported in COVID-19, especially in the advanced stages of the disease [24, 36]. Risk factors for the development of a serious pneumonia in COVID-19 represent the age over 65 and the presence of comorbidities, especially from the cardiovascular and cerebrovascular systems [37]. The association of bacterial pneumonia with germs such as *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* etc. is noted only in the advanced stages of the disease [37].

COVID-19 infection evolves easily or semi-seriously in 80,9% cases, severe – in 13,8% and critical in 4,7% cases. The most common symptoms reported are fever, dry cough, myalgia or fatigue, anosmia or ageusia, dyspnoea or chest pain. Uncommonly reported symptoms include headache, diarrhea, hemoptysis, rhinorrhea and productive cough [24]. The study performed by Guan W. and co-auth. on 1.099 patients determined that at admission, the severity of COVID-19 was classified as non-severe in 926 (84,3%) severe in 173 (15,7%) patients. Patients with severe disease were older than those with non-severe disease with an average difference of 7 years. Patients with mild symptoms, as a rule, recovered in one week of illness, while severe cases developed progressive acute respiratory failure, shock or organ failure, recovering for 3-4 weeks, and in critical cases about 50% re-

recuperându-se timp de 3-4 săptămâni, iar în cazurile critice circa 50% s-au soldat cu deces [17]. Evoluția critică, de regulă, s-a înregistrat la pacienții de vârstă mijlocie și vârstnici cu afecțiuni comorbide (hipertensiune arterială, boli cardiovasculare și cerebrovasculare, diabet zaharat, obezitate, maladii oncologice, ciroză hepatică și boala Parkinson). Rezultate similare au fost raportate și de Wang D. *et al.* [12] într-un studiu pe 138 pacienți cu COVID-19. În comparație cu pacienții cu forme medii ( $n = 102$ ), pacienții care au necesitat îngrijiri în secțiile reanimare ( $n = 36$ ) au avut o vârstă semnificativ mai mare (vârsta medie – 66 ani [IQR, 57-78] față de 51 de ani [IQR, 37-62];  $p < 0,001$ ) și au avut mai multe comorbidități, inclusiv hipertensiune arterială (21 [58,3%] față de 22 [21,6%]), diabet (8 [22,2%], față de 6 [5,9%]), boli cardiovasculare (9 [25,0%] față de 11 [10,8%]) și boala cerebrovasculară (6 [16,7%] față de 1 [1,0%]) [12]. Ghidul de definire a cazului de infecție COVID-19 cu evoluție severă menționează următoarele simptome: o nouă undă febrilă, scăderea numărului limfocitelor și a leucocitelor în sângele periferic, noi infiltrate pulmonare la radiografia toracică fără nici o îmbunătățire a simptomelor la trei zile de tratament cu antibiotice [40]. O afectare mai severă a țesutului pulmonar poate duce la sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS) care poate precipita șocul septic. Aceste două complicații sunt cauze majore de dezvoltare a formelor critice de boală și deces de COVID-19 la pacienții cu vârstă mai mare de 60 de ani, cu istoric de fumător și afecțiuni medicale comorbide. Fumătorii și pacienții din grupul de vârstă înaintată au tendința de a avea o densitate mai mare de receptori ACE2. Rata complicațiilor la pacienții cu forme severe și critice cu COVID-19 analizate în mai multe studii clinice [12, 17, 39] este prezentată în Tabelul 1.

sulted in death [17]. Critical development, as a rule, has been recorded in middle-aged and elderly patients with comorbid conditions (hypertension, cardiovascular and cerebrovascular disease, diabetes mellitus, obesity, oncological diseases, cirrhosis of the liver and Parkinson's disease). Similar results were also reported by Wang D. and co-auth. in a study of 138 patients with COVID-19. Compared to patients with medium forms ( $n = 102$ ), patients requiring care in resuscitation wards ( $n = 36$ ) had a significantly older age (average age – 66 years [IQR, 57-78] vs 51 years [IQR, 37-62];  $p < 0.01$ ) and had several comorbidities, including arterial hypertension (21 [58.3%] vs. 22 [21.6%]), diabetes (8 [22.2%], vs 6 [5.9%]), cardiovascular diseases (9 [25.0%] vs. 11 [10.8%]) and cerebrovascular disease (6 [16.7%] vs. 1 [1.0%]) [12]. The guide to defining the case of severely evolving COVID-19 infection mentions the following symptoms: a new febrile wave, a decrease in the number of lymphocytes and leukocytes in the peripheral blood, new pulmonary infiltrations on chest X-ray examination without any symptom improvement at three days of antibiotic treatment [40]. More severe damage to lung tissue can lead to acute respiratory distress syndrome (ARDS) which can precipitate septic shock. These two complications are major causes in the development of critical forms of disease and death of COVID-19 in patients older than 60 years with a history of smoker and comorbid medical conditions. Smokers and patients from older age group tend to have a higher density of ACE2 receptors. The rate of complications in patients with severe and critical forms with COVID-19 analysed in several clinical trials is shown in Table 1 [12, 17, 39].

Zhou *et al.* in a study of 191 patients showed that the group of survivors developed ARDS and sepsis on days 9 and

**Tabelul 1.** Rata complicațiilor la pacienții cu forme severe și critice cu COVID-19.

**Table 1.** Rate of complications in patients with severe and critical forms of COVID-19.

Categorii / categories	Guan <i>et al.</i> ( $n = 1099$ ) [2]	Wang <i>et al.</i> ( $n = 138$ ) [3]	Chen <i>et al.</i> ( $n = 99$ ) [4]
Forme severe / severe forms	173 (15,7%)	36 (26,1%)	75 (75%)
Șoc septic / septic shock	11 (6,4%)	11 (30,6%)	4 (4%)
Insuficiență respiratorie acută / acute respiratory failure	27 (15,6%)	22 (61,1%)	17 (17%)
Insuficiență renală acută / acute renal failure	5 (2,9%)	3 (8,3%)	3 (3%)
Coagulare intravasculară diseminată / disseminated intravascular coagulation	1 (0,6%)	-	-
Pneumonie depistată clinic / clinically detected pneumonia	172 (99,4%)	36 (100%)	99 (100%)
Decedați / deceased	14 (8,1%)	6 (4,3%)	11 (11%)
Ventilație non-invazivă / non-invasive ventilation	56 (32,4%)	15 (41,7%)	13 (13%)
Ventilație invazivă / invasive ventilation	25 (14,5%)	17 (47,2%)	14 (14%)

Zhou *et al.*, într-un studiu efectuat pe 191 pacienți a arătat că grupul de supraviețuitori, a dezvoltat ARDS și sepsis în medie în zilele 9, respectiv – 10, iar grupul care nu a supraviețuit, a dezvoltat ARDS și sepsis mai târziu, în zilele 10, respectiv – 12. Grupul de pacienți care nu a supraviețuit a dezvoltat mai multe complicații, cum ar fi insuficiența renală acută și infecții secundare până în zilele 15, respectiv, 17.

10, respectiv, and the group that did not survive developed ARDS and sepsis later, on days 10 and 12, respectively. The group of patients who did not survive developed several complications, such as acute renal failure and secondary infections until days 15 and 17, respectively. Groups of survivors were discharged from hospital by day 22, and groups that did not survive died by day 19 [13].

Grupurile de supraviețuitori au fost externați din spital până în ziua 22, iar grupurile care nu au supraviețuit au murit până în ziua 19 [13].

Alte studii efectuate pe pacienți infectați cu SARS-CoV-2 au stabilit, că aproximativ la 5% dintre subiecți s-au înregistrat leziuni pulmonare severe sau chiar disfuncție multiorganică. Bolnavii critici au dezvoltat manifestări clinice tipice de șoc, inclusiv, extremități reci și puls periferic slab, chiar și în absența hipotensiunii arteriale. Mulți dintre acești pacienți au prezentat acidoză metabolică severă, ceea ce indică o disfuncție a microcirculației. Pe lângă leziuni pulmonare severe unii pacienți au înregistrat afectarea funcției hepatice și renale. Hemocultura și culturile din tractul respirator inferior s-au dovedit a fi negative pentru bacterii și ciuperci la 42-76% pacienți. Prin urmare, la acești pacienți a fost diagnosticat sepsisul viral. Mulți dintre factorii implicați în sensibilitatea crescută a populației în vârstă la sepsis cresc, de asemenea, susceptibilitatea la infecții virale și, prin urmare, sepsis viral. Adulții mai în vârstă, de asemenea, se confruntă cu o epuizare persistentă a celulelor T. Aceasta duce la o scădere a capacității de a răspunde eficientă la infecție, permițând infecțiilor virale să evite cu ușurință clearance-ul viral prin implicarea sistemului imun și să escaladeze în infecții sistemice grave. Tratamentul de bază al sepsisului constă în administrarea precoce a antibioticelor cu spectru larg. Rata de supraviețuire a pacienților cu șoc septic scade cu o medie de 7,6% pentru fiecare oră în care nu se aplică antimicrobiene, timpul aplicării terapiei antimicrobiene fiind cel mai important factor asociat rezultatului în analiza efectuată într-un studiu. Cu toate acestea, administrarea de antibiotice nu va fi eficientă în cazul sepsisului viral și poate fi asociată cu efecte adverse [41, 42].

În studiile de biopsie sau autopsie, atât la pacienții cu COVID-19 în faza timpurie, cât și în cea tardivă, patologia pulmonară a produs o deteriorare alveolară difuză cu formarea de membrane hialine, celule mononucleare și macrofage care se infiltrează în spații de aer cu o îngroșare difuză a peretelui alveolar, dezvoltându-se sindromul de detresă respiratorie acută. În cazurile severe sau critice de COVID-19 integritatea barierei epiteliale-endoteliale (aer-sânge) a fost întreruptă grav. Ca răspuns la infecția cu SARS-CoV-2, macrofagele alveolare sau celulele epiteliale ar putea produce diverse citokine și chemokine proinflamatorii, ceea ce duce la o inflamație necontrolată. Edemul pulmonar cu formarea de membrane hialine este sugestiv pentru ARDS în fază timpurie. La unii pacienți au fost prezente: atrofia splinei, necroza ganglionară hilară, hemoragia focală la nivelul rinichilor, ficat extins cu infiltrare celulară inflamatorie, edem și degenerare difuză a neuronilor din creier [41, 43].

În studiile efectuate de Daniel Battle *et al.* și Zsuzsanna Varga *et al.* [44, 45] la pacienții cu COVID-19, în special, cei critici din secțiile reanimare, au fost raportate de la 25% până la 30% cazuri de insuficiență renală acută. Rapoartele clinice și de autopsie recente ale COVID-19 din China și SUA confirmă creșterea coagulării intravasculare diseminate cu

Other studies in patients infected with SARS-CoV-2 have established that approximately 5% of subjects experienced severe lung damage or even multi-organic dysfunction. Critical patients have developed typical clinical manifestations of shock, including cold extremities and weak peripheral pulse, even in the absence of arterial hypotension. Many of these patients had severe metabolic acidosis, which indicates a dysfunction of microcirculation. In addition to severe lung damage some patients experienced impaired liver and kidney function. Hemoculture and lower respiratory tract cultures were shown to be negative for bacteria and fungi in 42-76% patients. Therefore, viral sepsis was diagnosed in these patients. Many of the factors involved in the increased sensitivity of the elderly population to sepsis also increase susceptibility to viral infections and therefore viral sepsis. Older adults also experience persistent depletion of T cells. This leads to a decrease in the ability to respond effectively to infection, allowing viral infections to easily avoid viral clearance by involving the immune system and escalate into serious systemic infections. The basic treatment of sepsis consists in the early administration of broad-spectrum antibiotics. The survival rate of patients with septic shock decreases by an average of 7,6% for each hour in which antimicrobials are not applied, the time of antimicrobial therapy application being the highest indicator of the result in the analysis performed in a study. However, antibiotic administration will not be effective with viral sepsis and may be associated with adverse effects [41, 42].

In biopsy or autopsy studies, in both patients with COVID-19 in the early stages and in the late phase, pulmonary pathology produced diffuse alveolar damage with the formation of hyaline membranes, mononuclear cells and macrophages that infiltrate air spaces with a diffuse thickening of the alveolar wall, developing acute respiratory distress syndrome. In severe or critical cases of COVID-19 the integrity of the epithelial-endothelial (air-blood) barrier has been severely interrupted. In response to SARS-CoV-2 infection, alveolar macrophages or epithelial cells could produce various cytokines and pro-inflammatory chemokines, leading to uncontrolled inflammation. Pulmonary edema with hyaline membrane formation is suggestive for early-stage ARDS. In some patients, spleen atrophy, hilar ganglion necrosis, focal hemorrhage in the kidneys, enlarged liver with inflammatory cell infiltration, edema and diffuse degeneration of neurons in the brain were present [41, 43].

In studies conducted by Daniel Battle and co-auth. and Zsuzsanna Varga and the co-auth. in patients with COVID-19, especially the critical ones from resuscitation wards were reported from 25% to 30% cases of acute renal failure. Recent clinical and autopsy reports of COVID-19 in China and the U.S. confirm the increase in intravascular coagulation disseminated with thrombosis of small vessels and pulmonary infarction. Some patients with COVID-19 demonstrate manifestations of microangiopathy in other organs, such as splenic infarction or the presentation of symptoms of low

tromboză a vaselor mici și infarct pulmonar. Unii pacienți cu COVID-19 demonstrează manifestări de microangiopatie în alte organe, cum ar fi infarct splenic sau prezentarea simptomelor de durere lombară și hematurie, care sugerează infarct renal. COVID-19 este, de asemenea, asociat cu o leziune miocardică crescută care imită infarctul miocardic, posibil din miocardită și microangiopatie. Astfel, starea de hipercoagulare, care pare a fi o complicație severă caracteristică COVID-19, ar putea să favorizeze evoluția necrozei tubulare acute spre necroza corticală și, prin urmare, insuficiență renală ireversibilă. SARS-CoV-2 infectează gazda folosind receptorul enzimei de conversie a angiotensinei 2 (ACE2), care este exprimat în mai multe organe, inclusiv plămânul, inima, rinichii și intestinul. Endotelita COVID-19 ar putea explica funcția microcirculatorie afectată sistemic în diferite paturi vasculare și sechelele lor clinice la pacienții cu COVID-19.

După suportarea infecției COVID-19 multe persoane prezintă simptome persistente de la oboseală și dureri musculare până la erupții cutanate și probleme cardiace. Încă nu există date clare despre sechelele pe termen lung după COVID-19. Fibroza pulmonară este o anomalie texturală cu formarea cicatricelor, cauzată de deteriorarea inflamatorie a țesutului pulmonar, distrugerea structurii în țesutul pulmonar și proliferarea și acumularea celulară în interstițiul pulmonar. Simptomele specifice ale fibrozei pulmonare includ dispneea, tusea cronică, expectorația, etanșietate în piept și alte simptome sistemice, cum ar fi pierderea în greutate, pierderea poftei de mâncare, atrofia și disfuncția mușchilor periferici, depresia mentală și / sau anxietatea [13].

Infecția provocată de SARS-CoV-2 se asociază cu unele simptome mai rar atestate. Astfel, încă din ianuarie 2020, cercetătorii din China au demonstrat posibilitatea de transmitere fecal-orală a SARS-CoV-2 și posibilitatea prezenței simptomelor gastro-intestinale ale bolii: diaree, greață, vărsături, dureri abdominale [12]. Potrivit explicațiilor științifice, virusul SARS-CoV-2 folosește receptorii ACE (angiotensin-convertaza) pentru a pătrunde în celule și a se înmulți. Xiao *et al.* au arătat că ACE2 este prezent și în epiteliul esofagian, mucoasa glandulară, enterocite și colonocite, utilizând microscopia electronică au demonstrat prezența SARS-CoV-2 în epiteliocitele intestinului subțire [39]. Or, celulele la nivelul intestinului subțire exprimă puternic ACE2, ceea ce le face foarte receptive față de SARS-CoV-2. În plus, ACE2 controlează inflamația și diareea. Prin acest mecanism, coronavirusul perturbă funcția intestinului, cauzând diaree, vărsături, crampe abdominale [46]. Unii autori specifică că în aproximativ 10% cazuri simptomele gastro-intestinale izolate ar putea fi prezente în faza inițială a bolii [47, 48]. Jesi Kim *et al.* au descris cazul unui pacient care, de rând cu simptomele digestive prezenta acuze la dureri în regiunea lombară și testicule. Pacientul fiind afebril și fără simptomatologie de afectare a căilor respiratorii a fost examinat, inclusiv, cu utilizarea de CT-abdominal și a pelvisului, cu capturarea bazelor pulmonare, care au relevat opacifierea pulmonară cu aspect de sticlă mată, în plus, s-a presupus colita

back pain and hematuria that suggest renal infarction. COVID-19 is also associated with an increased myocardial lesion that mimics myocardial infarction, possibly from myocarditis and microangiopathy. Thus, the state of hypercoagulation, which appears to be a severe complication characteristic of COVID-19, could favour the evolution of acute tubular necrosis towards cortical necrosis and therefore irreversible renal failure. SARS-CoV-2 infects the host using the angiotensin 2 conversion enzyme receptor (ACE2), which is expressed in several organs, including the lung, heart, kidneys and intestine. Endothelium COVID-19 could explain the systemically impaired microcirculatory function in different vascular beds and their clinical sequelae in patients with COVID-19.

After experiencing COVID-19 infection, many people exhibit persistent symptoms from fatigue and muscle pain to rashes and heart problems. There is still no clear data on long-term sequelae after COVID-19. Pulmonary fibrosis is a textural anomaly with scar formation, caused by inflammatory damage to lung tissue, destruction of structure in lung tissue and proliferation and cellular accumulation in the pulmonary interstitium. Specific symptoms of pulmonary fibrosis include dyspnea, chronic cough, expectoration, chest tightness and other systemic symptoms such as weight loss, loss of appetite, atrophy and dysfunction of peripheral muscles, mental depression and / or anxiety [13].

The infection caused by SARS-CoV-2 is associated with some less tested symptoms. Thus, from January 2020, researchers from China demonstrated the possibility of fecal-oral transmission of SARS-CoV-2 and the possibility of the presence of gastrointestinal symptoms of the disease: diarrhea, nausea, vomiting, abdominal pain [12]. According to scientific explanations, the SARS-CoV-2 virus uses ACE receptors (angiotensin convertase) to penetrate cells and multiply. Xiao *et al.* showed that ACE2 is also present in the esophageal epithelium, glandular mucosa, enterocytes and colonocytes have used electron microscopy and have demonstrated the presence of SARS-CoV-2 in the epitheliocytes of the small intestine [39]. However, cells in the small intestine strongly express ACE2, which makes them very responsive to SARS-CoV-2. In addition, ACE2 controls inflammation and diarrhea. Through this mechanism, coronavirus disrupts bowel function, causing diarrhea, vomiting, abdominal cramps [46]. Some authors specify that in about 10% of cases isolated gastrointestinal symptoms may be present in the initial phase of the disease [47, 48]. Jesi Kim and co-auth. described the case of a patient who, along with digestive symptoms, complained of pain in the lumbar and testicles region. The patient being afebrile and without symptoms of airway damage, was examined, inclusively with the use of -abdominal and pelvic CT, with the capture of the pulmonary bases, which revealed pulmonary opacification with the appearance of matte glass, in addition, colitis with localization in the descending colon and sigmoiditis was assumed [50]. Another digestive organ with a hypothetical possibility of being infected with SARS-CoV-2 is the liver. Recent analy-

cu localizare în colonul descendent și sigmoidita [50]. Un alt organ digestiv cu posibilitate de a fi infectat cu SARS-CoV-2 este ficatul. Analizele recente au arătat o expresie ACE2 ridicată în colangiocyte, sugerând o posibilă legătură între infecția virală și leziunea hepatică [48, 49]. Studiul efectuat de Guan W. *et al.* a demonstrat creșterea bilirubinei totale, AST și ALT la 10%, 21% și 22% dintre pacienți [17]. Alte studii au raportat anomalii ale ALT-ului în 16-53% cazuri [24, 41, 51-54]. Pacienții cu enzime hepatice crescute au probabilitate mai mare de a avea febră înaltă și aceste creșteri au fost semnificativ mai frecvente la pacienții de sex masculin (68,67% vs. 38,36%). În plus, la acești pacienți, celulele T CD4+ și CD8+ au fost la un nivel substanțial mai mic în comparație cu pacienții la care s-au atestat niveluri normale ale funcției hepatice [55]. Studiile au constatat, că majoritatea leziunilor hepatice sunt ușoare și tranzitorii, dar hepatitele severe, totuși, se pot produce [52]. Într-un studiu recent realizat de Wang *et al.*, au fost examinați 52 de pacienți cu pneumonie COVID-19, 17% dintre care au prezentat leziuni pancreatice definite prin creșteri ale valorilor serice de amilază sau lipază [39]. Receptorul ACE2 este, de asemenea, foarte exprimat în celulele pancreatice, prin urmare SARS-CoV-2 teoretic, poate provoca dereglări secretorii de insulină, ducând la diabet zaharat. Dintre cei nouă pacienți cu leziuni pancreatice, șase au avut nivelurile glicemiei crescute. Autorii au presupus, că respectivele leziuni pancreatice ar putea fi cauzate de acțiunea citopatică directă a SARS-CoV-2 asupra pancreasului, sau indirect, cu implicarea răspunsului celular inflamator mediat imun [39]. Antipireticele, care majoritatea pacienților din acest studiu le-au administrat, de asemenea, ar putea provoca leziuni pancreatice. Este necesară continuarea cercetărilor pentru a determina definitiv efectul SARS-CoV-2 asupra funcției pancreatice.

Manifestările neurologice la pacienții cu COVID-19 sunt de cele mai dese ori grave. Într-un raport recent, se relatează că 9,0% dintre pacienții cu COVID-19 au avut status mental alterat [56]. Alți autori descriu devieri neuropsihice separate, cum ar fi sincopa și hipotensiunea ortostatică [57], accidentele cerebrovasculare [58, 59]. Poyiadji N. *et al.* documentează la un pacient encefalopatia necrozantă în asociere cu COVID-19, dar fără izolarea SARS-CoV-2 din lichidul cerebrospinal [59]. Și tegumentele se consideră a fi rar afectate de către SARS-CoV-2. Leziunile acrale, pseudo-degerăturile au afectat pacienții tineri și au apărut în medie în 12,7 zile de la debutul COVID-19, fiind asociate cu o formă mai ușoară a bolii, pruritul fiind consemnat în 30% cazuri, iar durerea în 32% cazuri. Leziunile veziculoase monomorfe au apărut la pacienții de vârstă mijlocie și, mai frecvent, înaintea altor simptome, asociate fiind cu o formă moderată de COVID-19, pruritul manifestându-se în 68% cazuri. Leziunile urticariene și maculopapuloase au apărut concomitent cu restul simptomelor și au fost asociate cu o formă mai severă de COVID-19. Leziuni livedoide / necrotice au apărut la pacienții vârstnici, cu forme severe de boală [60]. De asemenea, este menționată posibilitatea apariției altor afectări tegumenta-

ses have shown a high ACE2 expression in cholangiocyte, suggesting a possible link between viral infection and liver injury [48, 49]. The study by Guan W. *et al.* showed an increase in total bilirubin, AST and ALT in 10%, 21% and 22% among patients [17]. Other studies reported abnormalities of ALT in 16% – 53% cases [24, 41, 51-54]. Patients, whose liver function enzymes are elevated are more likely to have high fever and these increases were significantly more common in male patients (68,67% vs 38,36%). In addition, in these patients, CD4+ and CD8+ T cells were substantially lower compared to patients with normal liver function levels [55]. Studies have found that most liver damage is mild and transient, but severe hepatitis, however, can occur [52]. In a recent study by Wang *et al.*, 52 patients with COVID 19 pneumonia were examined, 17% of whom had pancreatic lesions defined by an increase of serum levels of amylase or lipase [39]. The ACE2 receptor is also highly expressed in pancreatic cells, therefore SARS-CoV-2 can theoretically cause secretory insulin disorders, leading to diabetes mellitus. Of the nine patients with pancreatic lesions, six had elevated blood sugar levels. The authors assumed that these pancreatic lesions could be caused by the direct cytopathic action of SARS-CoV-2 on the pancreas, or indirectly, involving the immune-mediated inflammatory cellular response [39]. Antipyretics, which most patients in this study have administered, could also cause pancreatic damage. Further research is needed to definitively determine the effect of SARS-CoV-2 on pancreatic function.

Neurological manifestations in COVID-19 patients are the most serious. In a recent report, 9,0% of patients with COVID-19 were reported to have altered mental status [56]. Other authors describe separate neuropsychic deviations such as syncope and orthostatic hypotension [57], cerebrovascular accidents [58, 59]. Poyiadji N. *et al.* documented in a patient necrotizing encephalopathy in combination with COVID-19, but without the isolation of SARS-CoV-2 from cerebrospinal fluid [59]. And the skin is considered to be rarely affected by SARS-CoV-2. Acral lesions, pseudo-frostbites affected young patients and occurred on average within 12.7 days of the onset of COVID-19, being associated with a milder form of the disease, the pruritus being recorded in 30% cases, pain in 32% cases. Monomorphic vesicular lesions occurred in middle-aged patients and, more frequently, before other symptoms associated with a moderate form of COVID-19, with pruritus manifested in 68% of cases. Urticaria and maculopapulous lesions occurred at the same time as the rest of the symptoms and were associated with a more severe form of COVID-19. Livedoid/necrotic lesions occurred in elderly patients with severe forms of the disease [60]. It is also mentioned the possibility of the occurrence of other skin disorders, such as: multiform erythema [61], petesial [62], lichenoid, perivascular and perieccrine infiltrations [63], urticaria [64]. Renal dysfunction in COVID-19 includes decreased urine production and elimination, acidosis and electrolyte disorders. Acute renal lesions or acute renal



re, cum ar fi: eritemul multiform [61], peteșii [62], infiltrate lichenoidale, perivasculare și periecrine [63], urticariene [64]. Disfuncțiile renale în COVID-19 includ scăderea producerii și eliminării de urină, acidoza și tulburările electrolitice [12, 24, 65]. Leziunile renale acute sau insuficiența renală acută au fost observate la unii pacienți cu COVID-19. Procesul fiziopatologic renal care duce la insuficiența renală la pacienții cu COVID-19 va fi, probabil, o problemă prioritară pentru studii suplimentare.

Manifestările oculare sunt și ele rare, dar caracteristice pentru COVID-19. La investigarea a 38 de pacienți cu COVID-19 în provincia Hubei din China, Wu *et al.* au constatat că aproape o treime din pacienți (12 cazuri) au prezentat manifestări oculare de COVID-19, ca conjunctivita, hipersecreția lacrimală, epifora [28].

### Concluzii

Pandemia COVID-19 a avut o răspândire alarmantă la nivel global, cauzând numeroase cazuri de infectare și decese, comparativ cu datele epidemiologice a infecțiilor cu celelalte tipuri de coronavirus.

Tabloul clinic a infecției variază de la forme asimptomatice, până la cele cu manifestare clinică nespecifică. Formele atipice continuă a fi cercetate și descrise în literatura științifică. Cu toate acestea, vigilența clinicienilor rămâne a fi necesară în diferențierea diagnosticării tuturor simptomelor ce nu pot fi atribuite altor patologii.

Mai mult ca atât e necesar de a stabili factorii de risc responsabili de evoluția formelor severe de COVID-19. Vârsta înaintată nefiind unicul factor de risc. Cât și mecanismele prin care comorbiditățile adiacente cresc riscul de evoluție severă a bolii sunt necesare de a fi elucidate.

### 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 interes

Nimic de declarat.

### Referințe / references

- Hussin A. *et al.* The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896841120300469>).
- Bogoch A. *et al.* Pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: potential for international spread via commercial air travel. *J. Trav. Med.*, 2020, 10.1093/jtm/taaa008.
- Zhao S. *et al.* Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: a data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *Int. J. Infect. Dis.*, 2020; 92: 214-217.
- Sasmitha Poudel A. *et al.* A literature review of 2019 Novel Coronavirus during the early outbreak period: Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control. (<https://www.preprints.org/manuscript/202002.0060/v2>).
- Bassetti M. *et al.* The Novel Chinese Coronavirus (2019-nCoV) Infections: challenges for fighting the storm. *Eur. J. Clin. Invest.*, (2020), Article e13209, 10.1111/eci.13209.
- Holshue M. *et al.* First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N. Engl. J. Med.*, (2020), 10.1056/NEJMoa2001191.
- COVID-19 situation update worldwide, as of 14 May 2020. (Accesat la 15 mai 2020 <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>).
- Situația epidemiologică prin infecția COVID-19 (<https://msmps.gov.md/ro/content/ultimele-date-privind-situația-epidemiologică-prin-infecția-covid-19-14-mai>).
- PolicyBrief: The Impact of COVID-19 on older persons (<https://unsdg.un.org/sites/default/files/2020-05/Policy-Brief-The-Impact-of-COVID-19-on-Older-Persons.pdf>).

failure have been observed in some patients with COVID-19 [12, 24, 65]. The renal physiopathological process leading to renal failure in patients with COVID-19 will probably be a priority issue for further studies.

In these patients, acute eye disorders range from conjunctival hyperemia, lacrimal hypersecretion, to epiphora. Eye secretions could be a source for COVID-19 testing [28]. In the investigation of 38 patients with COVID-19 in China's Hubei Province, Wu *et al.* found that almost one third of patients (12 cases) had ocular manifestations of COVID-19 [28].

### Conclusions

The COVID-19 pandemic is spreading across the globe at an alarming rate, causing more infection cases and deaths as compared with other types of coronavirus infections.

The clinical picture ranges from completely asymptomatic patients to those with unusual symptoms.

Atypical presentations of COVID-19 have been and continue to be described in the literature. Therefore, clinician's vigilance is needed to differentiate diagnosis of every symptom that could not be explained by other pathologies.

More importantly, we have to learn more about risk factors for severe illness, in order to adapt prevention strategies. Older age is the main, but not the only risk factor. The precise mechanism of how comorbidities may contribute to an increase risk of a severe disease course, also have to be elucidated.

### 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.

10. Groups at Higher Risk for Severe Illness. (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/groups-at-higher-risk.html>).
11. Coronavirus (COVID-19) death rate in Italy as of May 13, 2020, byagegroup. (<https://www.statista.com/statistics/1106372/coronavirus-death-rate-by-age-group-italy>).
12. Wang D. *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323 (11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585.
13. Zhou F. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020 Mar 28; 395 (10229): 1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
14. Petrilli C. *et al.* Factors associated with hospitalization and critical 375 illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York City. *medRxiv*, 2020: 376 2020.04.08.20057794.
15. Wei Y. *et al.* Risk factors for severe COVID-19: evidence from 167 hospitalized patients in Anhui, China. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.010.
16. Chaomin W. *et al.* Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
17. Guan W. *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.*, 2020; 382: 1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
18. Grasselli G. *et al.* Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to icus of the lombardy region. Italy. *JAMA*, 2020; 323 (16): 1574-1581. doi:10.1001/jama.2020.5394.
19. Richardson S. *et al.* Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*, April 22, 2020. doi:10.1001/jama.2020.6775.
20. Goyal P. *et al.* Clinical characteristics of COVID-19 in New York City. *NEJM*, April 17, 2020. doi: 10.1056/NEJMc2010419.
21. Han Ch. *et al.* Digestive symptoms in COVID-19 patients with mild disease severity: clinical presentation, stool viral rna testing, and outcomes. *BCMj*, May 2020, pp. 139-140. ([https://journals.lww.com/ajg/Documents/COVID19\\_Han\\_et\\_al\\_AJG\\_Preproof.pdf](https://journals.lww.com/ajg/Documents/COVID19_Han_et_al_AJG_Preproof.pdf)).
22. China C. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) China, 2020. *Chinese Journal of Epidemiology*, February 17, 2020.
23. Chen J. *et al.* Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China. *The Journal of Infection*, 2020 May; 80 (5): e1-e6; doi:10.1016/j.jinf.2020.03.004.
24. Huang C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020; 395 (10223): 497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
25. Duanmu Y. *et al.* Patients with COVID-19 at a single site in Northern California: clinical observations and public health implications. *Academic Emergency Medicine*, 28 April 2020; doi.org/10.1111/acem.14003.
26. Zhou F. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, March 11, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
27. Pan L. *et al.* Clinical Characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in hubei, china: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Gastroenterol.*, 2020 Apr 14; 115: doi:10.14309/ajg.0000000000000620.
28. Wu P. *et al.* Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol. ePub*, 2020; doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.1291.
29. Galvan Casas C. *et al.* Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *British Journal of Dermatology*, 29 April 2020; <https://doi.org/10.1111/bjd.19163>.
30. Mao L. *et al.* Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China; *JAMA Neurol.*, 2020. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127.
31. Spinato G. *et al.* Alterations in smell or taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV-2 infection. *JAMA*, April 22, 2020. doi:10.1001/jama.2020.6771.
32. Fu L. *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a systematic review and meta-analysis. *J. Infect.*, 2020 Apr 10; doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.041.
33. Liu Y. *et al.* Association between ages and clinical characteristics and outcomes of coronavirus disease 2019. *Eur Respir.*, 2020; doi.org/10.1183/13993003.01112-2020).
34. Li X. *et al.* Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, April 2020, pages 102-108; doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001.
35. Lin L. *et al.* *Emerging microbes & Infections*, 2020; 9 (1). <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746199>.
36. Salehi S. *et al.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of imaging findings in 919 patients. *AJR Am J Roentgenol.*, 2020 Mar 14:1-7. doi: 10.2214/AJR.20.23034.
37. Du R. *et al.* Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Eur. Resp. J.*, 2020; doi:10.1183/13993003.00524-2020.
38. McGonagle D. *et al.* Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19. *Lancet*, May 07, 2020; [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30121-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30121-1).
39. Chen N. *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 2020, 395: 507-513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30240. Protocol clinic național provizoriu. Infecția cu coronavirus de tip nou (COVID-19). [http://ms.gov.md/sites/default/files/pcn\\_provizoriu\\_infecția\\_cu\\_coronavirus\\_de\\_tip\\_nou\\_covid-19\\_aprobat\\_prin\\_ordinul\\_msmps\\_nr.336\\_din\\_07.05.2020\\_ro.pdf](http://ms.gov.md/sites/default/files/pcn_provizoriu_infecția_cu_coronavirus_de_tip_nou_covid-19_aprobat_prin_ordinul_msmps_nr.336_din_07.05.2020_ro.pdf).
41. Hui Li *et al.* SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com), vol. 395 May 9, 2020.
42. Lin G. *et al.* Epidemiology and immune pathogenesis of viral sepsis. *Front Immunol.*, 2018; 9: 2147.
43. Xu Z. *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.*, 2020; 8: 420-22.
44. Batlle D. *et al.* Sundararaman Swaminathanand on behalf of the COVID-19 and ACE2 in Cardiovascular, Lung and Kidney Working Group. Acute Kidney Injury in COVID-19: Emerging Evidence of a Distinct Pathophysiology. *JASN*, May 2020, ASN.2020040419; <https://doi.org/10.1681/ASN.2020040419>.
45. Varga Z. *et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*, May 02, 2020, volume 395, ISSUE 10234, P1417-14-18.
46. Gu J. *et al.* COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology*, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.054>.

47. Luo S. *et al.* Don't overlook digestive symptoms in patients with 2019 novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Gastroenterol Hepatol.*, 2020 Mar 18. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.03.043>.
48. Xiao F. *et al.* Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*, 2020 Feb 27. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>.
49. Zhang H. *et al.* The digestive system is a potential route of 2019-nCoV infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. *bioRxiv*, 2020; 927806. doi: 10.1101/2020.01.30.927806.
50. Kim J. *et al.* Abdominal and testicular pain: an atypical presentation of COVID-19. *American Journal of Emergency Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.03.052>.
51. Shi H. *et al.* Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4).
52. Zhang C. *et al.* Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.*, 2020. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1).
53. Xu X-W. *et al.* Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ*, 2020 <https://doi.org/10.1136/bmj.m606>.
54. Yang X. *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).
55. Fan Z. *et al.* Clinical Features of COVID-19 related liver damage. *Preprint*, 2020, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.26.20026971v2>.
56. Chen N. *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 2020; 395: 507-13.
57. Namrata S. *et al.* An atypical presentation of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). <https://doi.org/10.1016/j.amj-med.2020.03.026>.
58. Li Y. *et al.* Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. <https://ssrn.com/abstract=3550025> March 3, 2020.
59. Poyiadji N. *et al.* COVID-19 associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology Pubahead*. (<https://doi.org/10.1148/radiol.2020201187>).
60. Galván C. *et al.* Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *British Journal of Dermatology*. <https://doi.org/10.1111/bjd.19163>.
61. Janah H. *et al.* A typical erythema multiforme palmar plaques lesions due to SARS-CoV-2. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*, 2020 May 9. doi: 10.1111/jdv.16623.
62. Beuy J. *et al.* COVID-19 can present with a rash and be mistaken for dengue. *Am Acad Dermatol.*, May 2020; e177.
63. Kolivras A. *et al.* Coronavirus (COVID-19) infection-induced chilblains: a case report with histopathological findings. *J Am Acad Dermatol Case Reports*, 2020, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2020.04.011>.
64. Widysanto A. *et al.* Urticarial eruption in coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a case report in Tangerang, Indonesia. *Journal of European Academy of Dermatology and Venereology*, <https://doi.org/10.1111/jdv.16622>.
65. Kui L. *et al.* Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J.*, 2020. doi: 10.1097/CM9.0000000000000744.
66. Scalinci S. *et al.* Conjunctivitis can be the only presenting sign and symptom of COVID-19. *ID Cases Volume 20*, 2020, e00774.
67. Colavita F. *et al.* SARS-CoV-2 isolation from ocular secretions of a patient with COVID-19 in Italy with prolonged viral RNA detection. *Annals of Internal Medicine*. doi: 10.7326/M20-1176.
68. Jianhua X. *et al.* Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*, 92: 589-594. doi: 10.1002/jmv.25725.
69. Siddamreddy S. *et al.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19) presenting as acute ST elevation myocardial infarction. *Coursera*, doi: 10.7759/cureus.7782.
70. Wei-Feng Yuan *et al.* An 'asymptomatic' driver with COVID-19: atypical suspected myocarditis by SARS-CoV-2. *Cardiovasc Diagn Ther.*, 2020; 10 (2): 242-243. <http://dx.doi.org/10.21037/cdt.2020.03.08>.
71. Kulachanya S. *et al.* Rhabdomyolysis as a presentation of 2019 Novel Coronavirus Disease. *Cureus*, doi: 10.7759/cureus.7561.
72. Fengxia S. *et al.* 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia with hemoptysis as the initial symptom: CT and clinical features. *Korean J Radiol*, 2020; 21 (5): 537-540. <https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0181>.



ARTICOL DE SINTEZĂ

## Infecția SARS-CoV-2 la copii: studiu bibliografic

Gheorghe Plăcintă<sup>1\*</sup>, Tatiana Știrbu<sup>1</sup>, Dan Croitoru<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Catedra de boli infecțioase, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 04.07.2020

Data acceptării spre publicare: 03.08.2020

### Autor corespondent:

Gheorghe Plăcintă, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Catedra de boli infecțioase

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

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

e-mail: gheorghe.placinta@usmf.md

REVIEW ARTICLE

## Infection with SARS-CoV-2 in children: bibliographic study

Gheorghe Placinta<sup>1\*</sup>, Tatiana Stirbu<sup>1</sup>, Dan Croitoru<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Chair of infectious diseases, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 04.07.2020

Accepted for publication on: 03.08.2020

### Correspondent author:

Gheorghe Placinta, PhD, univ. prof.

Chair of infectious diseases

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

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

e-mail: gheorghe.placinta@usmf.md

### Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Afectarea la copiii cu infecția SARS-CoV-2 este un aspect puțin studiat, datele existente fiind contraversate.

### Ipoteza de cercetare

Sistematizarea și analiza critică a datelor publicate referitoare la infecția la copii cu virusul SARS-CoV-2, ar permite unificarea cunoștințelor acumulate cu formularea recomandărilor practice.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Comparând cu grupurile de vârstă la adulți și copii, studiile consacrate pacientului pediatric cu virusul SARS-CoV-2 sunt mult mai puține, cu toate că, există multe probleme neexplicate privind interacțiunea dintre SARS-CoV-2 și organismul copilului, din care recurg severitatea și evoluția diferită a maladiei, comparativ cu cea a adultului.

### What it is not known yet, about the topic

Impairment in children with SARS-CoV-2 infection is a not enough studied aspect, the existing data being controversial.

### Research hypothesis

Sistematization and a critical analysis of published data on the infection of children with the SARS-CoV-2 virus, would allow the unification of the knowledge gained with the formulation of practical recommendations.

### Article's added novelty on this scientific topic

Compared to adult age groups, studies on pediatric patients with SARS-CoV2 virus are much fewer, although there are many unclear issues, regarding the interaction between SARS-CoV-2 and the child's body, which is reflected in different severity and evolution of this disease, compared to that of the adult.

### Rezumat

**Introducere.** Maladia COVID-19, provocată de virusul nou SARS-CoV-2, atribuit grupului betacoronavirus, a provocat în ultima jumătate de an, un impact enorm, atât la nivel național, cât și mondial. În Republica Moldova, din numărul de cazuri infectate cu virusul SARS-CoV-2, cca 5,1% sunt copii, ceea ce, față de țările care și-au expus datele în acest domeniu, reprezintă o cifră practic dublă. Infecția cu SARS-CoV-2 trebuie să fie suspectată la toți copiii cu semne clinice de patologie respiratorie și / sau la cei care au fost în contact direct sau indirect cu persoanele suspecte sau confirmate cu COVID-19. Boala decurge mai ușor decât la adulți, dar lu-

### Abstract

**Introduction.** COVID-19 disease, caused by the new SARS-CoV-2 virus, attributed to the betacoronavirus group, has caused an enormous impact in the last half year, both nationally and globally. In the Republic of Moldova, of currently confirmed SARS-CoV-2 infected people, of which about 5.1% are children, which, compared to the countries that have presented their data in this field, is a practically double figure. SARS-CoV-2 infection should be suspected in all children with clinical signs of respiratory pathology and / or in those who have been in direct or indirect contact with persons, suspected or confirmed with COVID-19. The dis-

crurile par să se schimbe. Sugarii și copiii de vârstă fragedă suportă mai grav boala, comparativ cu copiii mai mari. Comparând cu grupurile de vârstă la adulți, studiile consacrate pacientului pediatric cu virusul SARS-CoV-2 sunt mult mai puține, cu toate că, există multe probleme neexplicate privind interacțiunea între SARS-CoV-2 și organismul copilului, din care recurg severitatea și evoluția diferită a maladiei, comparativ cu cea a adultului.

**Material și metode.** În crearea acestui articol au fost selectate 98 de articole de specialitate, dintre care au fost analizate 82, cu un grad divers de importanță clinică: prezentări de caz, serii de caz, date ale unor trialuri clinice, cercetări retrospective și prospective. Principiul de selectare a constatat în introducerea cuvintelor cheie „Copil” și „COVID-19” în sistemele de căutare, cu selectarea rezultatelor obținute în funcție de importanța lor.

**Rezultate.** Rezultatele cercetărilor și realizările obținute la nivel de conlucrări interdisciplinare, interstatale, discutate în comun la nivel mondial, vor permite în final obținerea soluțiilor în apropierea unui rezultat de succes. De aceea, mai mult ca niciodată, este necesară o conlucrare multidirecțională cu studierea fiecărui aspect, cât de mic și nesemnificativ nu ar părea, pentru a acoperi fiecare latură al acestui virus cu multe fețe și aspecte.

**Concluzii.** Sunt necesare studii epidemiologice complexe, determinarea rolului copilului în menținerea și intensificarea cazurilor de COVID-19, având în vedere reluarea obișnuită, mai devreme sau mai târziu, a activităților preșcolare, învățământului de toate nivelurile. Crearea unei baze de date pediatrice comune, cu includerea fiecărui aspect de manifestare, comorbidități, complicații, terapeutice, ce ar permite o mai bună înțelegere a evoluției COVID-19 la copii cu diferite vârste.

**Cuvinte cheie:** infecție SARS-CoV-2, COVID-19, copil.

## Introducere

Infecția SARS-CoV-2 a atins proporțiile celei mai mari pandemii ale secolului, cu afectarea a 216 țări, un total de cca 24.257.989 persoane afectate și 827.246 de decese. Și dacă copiii sunt afectați mai puțin, procentul acestora variază de la 1,6 la 2%, importanța cunoașterii trăsăturilor comportamentale, clinice, epidemiologice, de laborator și de tratament fiind la fel sau poate mai mari decât în cazul maturilor. Fiecare țară implicată în procesul cunoașterii COVID-19, deține o experiență proprie și poate oferi informație unică și de aceea extrem de valoroasă în acest domeniu. Anume acum, mai mult ca niciodată, întreaga umanitate, probabil pentru prima dată în istorie și-a unit toate forțele pentru a cunoaște și a învinge acest inamic comun.

Analiza acestei baze informaționale permite o înțelegere mai profundă a infecției, cu dezvoltarea unor strategii noi de conduită și de elaborarea unui management comun, eficient și inofensiv al pacientului pediatric.

ease is easier than in adults, but things seem to be changing. Infants and young children are more likely to suffer from the disease than older children. Compared to the age groups in adults, studies on pediatric patients with the SARS-CoV-2 virus are much fewer, although there are many unexplained problems regarding the interaction between SARS-CoV-2 and the child's body, from which the severity and evolution different from the disease compared to the adult.

**Material and methods.** In the creation of this article were selected 98 specialized articles, of which 82 were analyzed, with a different degree of clinical importance: case presentations, case series, data of clinical trials, retrospective and prospective research. The selection principle consisted in introducing the keywords “Child” and “COVID-19” in the search systems with the selection of the obtained results according to their importance.

**Results.** The results of researches and achievements obtained at the level of interdisciplinary, interstate collaborations, discussed jointly worldwide, will finally allow obtaining solutions close to a successful outcome. That is why, more than ever, a multidirectional collaboration is needed with the study of every aspect, no matter how small and insignificant it may seem, in order to cover every side of this virus with many faces and aspects.

**Conclusions.** Complex epidemiological studies are needed, determining the role of the child in maintaining and intensifying cases of COVID-19, given the usual resumption, sooner or later, of preschool activities, education of all levels. Creating a common pediatric database, including every aspect of manifestations, comorbidities, complications, therapeutics, which would allow a better understanding of the evolution of COVID-19 in children of different ages.

**Key words:** SARS-CoV-2 infection, COVID-19, child.

## Introduction

SARS-CoV-2 infection reached the proportions of the largest pandemic of the century, affecting 216 countries, a total of about 24,257,989 people affected and 827,246 deaths. And if children are less affected, their percentage varies from 1.6 to 2%, the importance of knowing the behavioral, clinical, epidemiological, laboratory and treatment features being the same or maybe higher than in the case of adults. Each country involved in the COVID-19 knowledge process has its own experience and can provide unique and therefore extremely valuable information in this field. It is now, more than ever, that all humanity, probably for the first time in history, has joined forces to know and defeat this common enemy.

The analysis of this informational base allows a deeper understanding of the infection, with the development of new conduct strategies and the elaboration of a common, efficient and harmless management of the pediatric patient.

## Materiale și metode

În crearea acestui articol au fost selectate 98 de articole de specialitate, dintre care, au fost analizate 82, cu un grad divers de importanță clinică: prezentări de caz, serii de caz, date ale unor trialuri clinice, cercetări retrospective și prospective. Principiul selectării a constat în introducerea cuvintelor cheie „Copil” și „COVID-19” în sistemele de căutare cu selectarea rezultatelor obținute în funcție de importanța acestora.

## Rezultate

La trecerea dintre ani, întreaga lume s-a ciocnit cu un pericol nou, necunoscut și de aceea periculos. La 31 decembrie 2019, OMS a fost înștiințată despre un grup de pacienți cu pneumonie de origine necunoscută. Pe data de 7 ianuarie, acest virus nou a fost catalogat ca aparținând grupului betacoronavirusilor, luând numele de SARS-CoV-2, iar boala a primit numele de COVID-19. Primele date au început să vină din China, țara care a fost prima afectată de această infecție [1, 2]. Au apărut primele date despre pacienți, primele descrieri clinice și paraclinice, primele încercări de tratament, primele victorii și primele eșecuri.

Mai mult sau mai puțin, întregul mapamond, bazându-se pe experiența chineză, rând pe rând, ciocnindu-se cu această infecție, a început să-și creeze propria experiență și propria bază de date. Rezultatele cercetărilor și realizările obținute la nivel de conlucrări interdisciplinare, interstatale, discutate în comun la nivel mondial, vor permite, în final, obținerea soluțiilor în apropierea unui rezultat de succes. De aceea, mai mult ca niciodată, este necesară o conlucrare multidirecțională cu studierea fiecărui aspect, cât de mic și nesemnificativ nu ar părea, pentru a acoperi fiecare latură al acestui virus cu multe fețe și aspecte. În întreaga lume, din cauze absolute înțelese, s-a pus un mai mare accent pe studiul grupului aparent cel mai afectat, grupul adult și mai ales vârstnic, neglijându-se oarecum grupul pacienților pediatrici, necătând la impactul enorm psihoemoțional și economic ce-l implică mereu un copil bolnav într-o familie. De aceea, considerăm că sistematizarea datelor mondiale în ceea ce privește pacientul pediatric ne va oferi încă o rază de lumină în întunericul misterului cu numele COVID-19.

## *Date generale, epidemiologice și statistice*

Pe baza datelor epidemiologice inițiale obținute din China se pare că copiii sunt semnificativ mai puțin afectați decât maturii. Au fost expuse mai multe teorii, care au explicat de ce la copii boala decurge mai ușor decât la adulți. Una dintre ele s-a axat pe faptul că vaccinarea copiilor ar duce la crearea unei protecții încrucișate, ceea ce ar micșora severitatea bolii [3]. O altă teorie s-a bazat pe incapacitatea de a sintetiza hormonul regulator al unor citokine antiinflamatoare. Maria Elisabeth Street a elaborat o ipoteză interesantă legată de rolul HMGB1, ce reprezintă o proteină mică cu activitate citokinică și acțiune citozolică, nucleară și extracelulară. HMGB1 a fost studiată mult în domeniul endocrinologiei, fiind implicată în procesul patogenetic al obezității [4], rezistenței insulinice și a diabetului [5]. De asemenea, fiind im-

## Material and methods

Writing this article, 98 specialized articles were selected, of which 82 were analyzed, with a varying degree of clinical importance: case presentations, case series, data of clinical trials, retrospective and prospective research. The selection principle consisted in introducing the keywords “Child” and “COVID-19” in the search systems with the selection of the results obtained according to their importance.

## Results

As the years passed, the whole world collided with a new danger, unknown and therefore dangerous. On 31 December 2019, the WHO was notified of a group of patients with pneumonia of unknown origin. On January 7, this new virus was classified as belonging to the group of beta-coronaviruses called SARS-CoV-2, and the disease was named COVID-19. The first data began to come from China, the country that was the first to be affected by this infection [1, 2]. The first patient data, the first clinical and paraclinical descriptions, the first treatment trials, the first victories and the first failures appeared.

More or less, the whole world, based on the Chinese experience, one by one, clashing with this infection, began to create its own experience and database. The results of the research and the achievements obtained at the level of interdisciplinary, interstate collaborations, discussed jointly worldwide, will finally allow obtaining solutions close to a successful result. Therefore, more than ever, it is necessary a multidirectional collaboration with the study of each aspect, no matter how small and insignificant it may seem, to cover each side of this virus with many faces and aspects. All over the world, for absolutely understandable reasons, there has been a greater emphasis on the study of the apparently most affected group, the adult group and especially the elderly, somewhat neglecting the group of pediatric patients, despite the enormous psycho-emotional and economic impact that always involves a sick child in a family. Therefore, we believe that the systematization of global data, regarding the pediatric patient will give us another ray of light in the darkness of the mystery called COVID-19.

## *General, epidemiological and statistical data*

Based on initial epidemiological data from China, it appears that children are significantly less affected than adults. Several theories have been presented that have explained why in children the disease is milder than in adults. One of them focused on the fact that vaccinating children would lead to the creation of cross-protection, which would reduce the severity of the disease [3]. Another theory was based on the inability to synthesize the regulatory hormone of anti-inflammatory cytokines. Maria Elisabeth Street developed an interesting hypothesis related to the role of HMGB1, which is a small protein with cytokine and cytosolic activity, nuclear and extracellular action. HMGB1 has been studied extensively in the field of endocrinology being involved in the pathogenetic process of obesity [4], insulin resistance and

plicată în procesul de autofagie [6], poate fi considerată un marker al afectării acute pulmonare [7]. Știind că autofagia este unul din mecanismele declanșate în infecția COVID-19 în cazurile severe, HMGB1 poate fi, după părerea autorului, inclusă în spectrul investigațiilor necesare în cazurile severe COVID-19 [8]. De asemenea, HMGB1 apare crescut în patologia cu afinitate trombotică [9, 10]. Un fapt interesant este că, această proteină este asociată cu hipertensiunea în populația chineză [11], ceea ce, de asemenea, ar putea servi drept un indicator de prognostic al bolii. În suportul acestor considerații, în epidemia SARS-CoV din 2003, rolul patogen al HMGB1 a fost luat în considerație [12]. Tot aici se poate adăuga că, diabetul este considerat a fi un factor de prognostic nefavorabil, iar HMGB1 este crescut în această maladie [5]. Desigur, doar introducerea acestei proteine în spectru de analize al pacienților severi / critici poate demonstra / infirma rolul acesteia.

O alta teorie, care trebuie să fie luată în considerație, este teoria imună. O dată cu vârsta sistemul imun al persoanei se schimbă cu diminuarea capacității de a reacționa la stimuli noi. Acest proces include involuția normală a timusului, ce se începe în imediată apropiere a primului an de viață [13]. După deceniul 4-5 de viață, involuția timusului duce la un declin semnificativ al populației celulelor T. Aceasta la rândul său duce la schimbarea numărului CD4 și CD8 periferice și are o influență negativă asupra imunității adaptive și este considerată o cauză de frunte a morbidității și mortalității la vârstnici [14].

Afectarea mai redusă a copiilor vs adulți a fost reflectată chiar de la început în rapoartele generale, copiii reprezentând aproximativ 2% din numărul total [15], absența cazurilor letale la copiii mai mici de 10 ani, dar acestea au fost datele rapoartelor preliminare (februarie 2020, China) [16]. Careva date au fost oglindite ulterior în rapoartele din Europa și SUA cu un procent de afectare al copiilor de 2,4-2,7%, dintre care 1/3 erau reprezentați de adolescenți [17]. Datele statistice expuse inițial au anunțat îngrijorări conform cărora, numărul mic al pacienților pediatriei s-ar datora testării selective, însă rezultatele Coreei de Sud și a Islandei, în care s-a practicat testarea în masă a populației, au arătat de asemenea cifre joase ale afectării populației pediatrie, mai ales la copiii mai mici de 10 ani [18].

La începutul epidemiei a fost efectuat un studiu într-un oraș din Italia, unde a fost efectuat un *screening* general al populației. La primul *screening*, după închiderea completă a orașului, din numărul general al populației cercetate, persoane COVID-19 pozitive au fost 2,6%, dintre care nu a fost niciun copil infectat cu vârsta mai mică de 10 ani, iar peste 2 săptămâni procentul infectării a constituit 1,2%, cu doar 2 copii infectați. Acest lucru a aruncat o nouă lumină asupra modalității de infecție (la primul *screening* au existat numeroase familii cu doar un singur membru infectat, ceilalți rămânând negativi, chiar după un contact strâns în familie) [19]. Datele cu privire la afectarea populației pediatrie prezintă variații în funcție de țară, vârstă, etnie [17].

diabetes [5]. Also, being involved in the autophagy process [6], it can be considered a marker of acute lung damage [7]. Knowing that autophagy is one of the mechanisms triggered in COVID-19 infection in severe cases, HMGB1 can, in the author's opinion, be included in the spectrum of investigations required in severe COVID-19 cases [8]. HMGB1 also appears elevated in pathology with thrombotic affinity [9, 10]. An interesting fact is that this protein is associated with hypertension in the Chinese population [11], which could also serve as a prognostic indicator of the disease. In support of these considerations, in the SARS-CoV epidemic of 2004, the pathogenic role of HMGB1 was taken in consideration [12]. Also, here it can be added, that diabetes is considered to be an unfavorable prognostic factor, and HMGB1 is increased in this disease [5]. Of course, only the introduction of this protein into the spectrum of analysis of severe / critical patients can demonstrate / deny its role.

Another theory that must be taken into consideration is immune theory. With age person's immune system changes with diminished ability to respond to new stimuli. This process includes the normal involution of the thymus that begins in the immediate approach of the first year of life [13]. After the 4-5th decade of life, the involution of the thymus leads to a significant decline in the T cell population. This in turn leads to a change in the number of peripheral CD4 and CD8 and has a negative influence on adaptive immunity and is considered a leading cause of morbidity and mortality in the elderly [14].

The lower impact on children versus adults was reflected from the onset in the general reports, with children affection account for about 2% of the total number [15], with no fatalities in children under 10, but these were preliminary reports (February 2020, China) [16]. Some data were later mirrored in European reports and in the USA reports with a percentage of children affected by 2.4-2.7%, of which 1/3 were represented by adolescents [17]. Initial statistics revealed concerns that the small number of pediatric patients was due to selective testing, but the results of South Korea and Iceland in which mass testing was performed also showed low figures for the pediatric population, especially in children under 10 years of age [18].

At the beginning of the epidemic, a study was conducted in a city in Italy, where a general screening of the population was performed. At the first screening, after the complete closure of the city, from the general number of the researched population, COVID-19 positive people were 2.6%, of which there were no infected children under the age of 10, and over 2 weeks the percentage of infection was 1.2%, with only 2 infected children. This shed new light on the mode of infection (at the first screening there were many families with only one infected member, and after 2 weeks the other members remained negative, even after close family contact) [19]. The data that were collected, according to the affected pediatric population represented variations depending on the country, age and ethnicity [17].

Mult mai multe informații sunt prezente despre severitatea acestei boli în populația pediatrică. Un număr mult mai mare de copii par a dezvolta boala într-o formă asimptomatică. Forme critice de boală tind să dezvolte mai puțin de 1%. Rata de spitalizare diferă de la o țară la alta, sugarii și nou născuții fiind spitalizați în toate cazurile. Trebuie să menționăm că, în Republica Moldova, la momentul actual, absolut toți copiii sunt spitalizați, indiferent de severitatea bolii. Rata mortalității rămâne, din fericire, foarte mică, cu un număr foarte redus de cazuri letale în întreaga lume [20].

Rolul copilului în transmiterea acestei infecții nu poate fi, deocamdată, pe deplin definit, fără un studiu global al seroprevalenței, mai ales din cauza unui număr foarte mare de cazuri asimptomatice, studiile prezente în acest domeniu având rezultate destul de contradictorii. Astfel, un studiu realizat în Shenzhen, China a remarcat un procent egal al maturilor și copiilor în transmiterea acestei infecții, datele fiind infirmate de alte 3 studii realizate în Guangzhou, Wuhan, Shanghai din China și un studiu în Japonia [21, 22, 23, 24, 25], în care a fost prezentat un procent cu mult mai mic al implicării copiilor în transmiterea generală. De notat că, China nu a putut demonstra pe deplin transmiterea acestei infecții de la copil la adult. În susținerea acestei ipoteze trebuie de menționat analiza unui *cluster* din Alpii francezi, în care un copil SARS-CoV-2 nu a transmis infecția nimănui, chiar dacă a avut contact cu mai mult de 100 persoane. Mai multe studii au arătat că, SARS-CoV-2 a putut fi detectat în scaunul sugariilor infectați multe săptămâni după ce semnele clinice au fost rezolvate, ceea ce a ridicat întrebarea unei posibile transmiteri fecal-orale [26]. Cercetările făcute în acest context în Germania au eșuat în a detecta copii viabile de virus în probele de materii fecale în poftida unui PCR pozitiv.

### **Manifestări clinice**

O bună parte din copiii infectați nu au prezentat simptome clinice sau acestea au fost minime. Cel mai detaliat studiu chinez a prezentat 13% persoane asimptomatice în rândul populației pediatrice testate pozitiv [16]. Într-o analiză comună a persoanelor suspecte și confirmate, 32% dintre copiii cu vârsta între 6 și 10 ani au fost asimptomatici. Datele departamentelor de urgență italiene au arătat 21% dintre copiii testați pozitiv ca fiind asimptomatici [17].

Manifestările clinice la copiii simptomatici sunt oarecum diferite de adulți [27]. Copiii tind să suporte mai ușor boala. Cele mai frecvente caracteristici de prezentare sunt tusea și febra, care apar la peste jumătate din pacienții simptomatici. Semne clinice de afectare al tractului respirator superior, cum ar fi rinoreea și durerile de gât sunt, de asemenea, relativ frecvente, apar la 30-40% dintre pacienți. Destul de frecvent se întâlnește diaree și vomă (aproximativ în 10% din cazuri), iar în unele cazuri, ca singură manifestare clinică. În câteva serii de cazuri au fost descrise manifestări cutanate asemănătoare cu expunerea la frig (care apar adesea pe picioare / degetele de la picioare) fiind raportate din Europa, asociate cu focarele COVID-19. Unul din aceste rapoarte, efectuat pe baza studierii a 63 copii din Italia cu vârsta

Much more information is present about the severity of this disease in the pediatric population. A much larger number of children appear to develop the disease in an asymptomatic form. Critical forms of the disease tend to develop less than 1%. The hospitalization rate differs from one country to another, infants and newborns being hospitalized in all cases. We must mention that in the Republic of Moldova, at present, absolutely all children are hospitalized, regardless of the severity of the disease. Fortunately, the mortality rate remains very low, with a very low number of fatal cases worldwide [20].

The child's role in the transmission of this infection cannot be fully defined without a global study of seroprevalence, especially due to a very large number of asymptomatic cases, the present studies in this field having quite contradictory results. Thus, a study conducted in Shenzhen, China noted an equal percentage of adults and children in the transmission of this infection, the data being refuted by 3 other studies conducted in Guangzhou, Wuhan, Shanghai and a study from Japan [21, 22, 23, 24, 25], in which was presented a much lower percentage of children's involvement in general transmission. We have to note that China couldn't fully prove the transmission of this infection from a child to an adult. To sustain this hypothesis, we have to mention the analysis of a cluster in the French Alps, where a child with SARS-CoV-2 haven't transmitted this infection to anyone, even though he had contact with more than 100 people. Several studies have shown that SARS-CoV-2 could be detected in the stool of infected infants many weeks after the clinical signs were resolved, which raised the question of possible fecal-oral transmission [26]. Research done in this context in Germany failed to detect viable copies of the virus in faecal samples despite a positive PCR.

### **Clinical manifestations**

A good part of infected children showed no or minimal clinical symptoms. The most detailed Chinese study showed 13% asymptomatic people among the pediatric population tested positive [16]. In a common analysis of suspected and confirmed cases, 32% of children aged 6 to 10 years were asymptomatic. Italian emergency department data showed 21% of children tested positive as asymptomatic [17].

The clinical manifestations in symptomatic children are somehow different from adults [27]. Children tend to tolerate the disease more easily. The most common symptoms are cough and fever, which occur in more than half of symptomatic patients. Clinical signs of upper respiratory tract damage, such as rhinorrhea and sore throat, are also relatively common and occur in 30-40% of patients. Diarrhea and vomiting are quite common (in about 10% of cases), and in some cases, as the only clinical manifestation. In some case series that have been reported in Europe, were described the so called chilblains as cutaneous manifestations associated with COVID-19 outbreaks (with a frequent localisation on the feet / toes) One of these reports, based on the study of 63 children in Italy with a an average age of 14 years with



medie de 14 ani cu manifestari cutanate similare a pus, cel mai mult, în discuție posibilitatea manifestărilor cutanate în infecția COVID-19 [28]. Totuși, rămâne foarte puternică și teoria coincidenței, din cauza a doar câtorva probe pozitive SARS-CoV-2 în rândul celor implicați în studiu. O informație, descrisă la un grup minor de copii infectați cu virusul SARS-CoV-2, a fost prezența semnelor clinice de conjunctivită, confirmată prin probe conjunctivale ARN pozitive [29, 30].

Într-un studiu retrospectiv din China, au fost implicați 171 copii testați pozitiv în perioada 28 ianuarie 26 februarie 2020 [31]. Dintre aceștia, 60% erau băieți. La capitolul tablou clinic 83 prezentau febră, 79 aveau durere la deglutiție, 15 au avut diaree, 13 rinoree, 49 au prezentat tahipnee la internare și 72 tahicardie. Doar 4 au avut saturația cu  $O_2 < 92\%$ . Din acest grup 31 de copii au avut o vârstă mai mică de 1 an, nimeni nu a fost asimptomatic. Șase copii din acest grup de vârstă au dezvoltat pneumonie. În hemoleucogramă, doar la șase din ei s-a depistat limfopenie. Trei pacienți au necesitat spitalizare în secția terapie intensivă. Toți trei aveau comorbidități: hidronefroza, leucemie și invaginație intestinală. Copilul cu invaginație intestinală a dezvoltat MODS și a decedat după 4 săptămâni [32].

În Italia, în perioada 3-27 martie, au fost colectate datele a 100 copii, din 7 unități de primire urgente pediatrie [17]. Vârsta medie a acestora a fost de 3,3 ani, 57 din 100 au fost băieți. 40% din întregul număr a fost reprezentat de copii mai mici de 1 an, alte 24% de copiii mai mari de 10 ani. Cursul bolii a fost clasificat ca asimptomatic în 21% cazuri, ușor 58%, moderat 19%, sever 1% și critic 1%. Doar 4% din pacienți au avut  $SPO_2 < 94\%$ . Tabloul clinic a fost reprezentat de febră 54%, tuse 44%, dificultate de alimentare 23%, durere la deglutiție 4%, rinoree 22%, diaree 9%, vomă 10%. Radiografia cutiei toracice a fost efectuată la 35 copii, dintre care la 14 s-a remarcat modificări interstițiale, la 6 focare infiltrative și la unul pleurezie. Hemoleucograma pe larg a rămas nemodificată. Dintre copiii incluși în grup, la 27 au fost înregistrate comorbidități, cu toate că aceștia au avut un curs ușor al bolii. Nici un copil nu a decedat.

Qui *et al.* au analizat retrospectiv un grup din 36 copii cu infecție COVID-19 [33]. La aceștia în 47% a fost înregistrată febră  $38^\circ C$  și mai sus, tuse în 24% cazuri, vomă sau diaree în 10% cazuri, cefalee în 10%. 28% din pacienți au fost clasificați ca fiind asimptomatici. La CT pulmonar s-au înregistrat modificări de tip „sticlă mată” în 53% de cazuri. Autorii au analizat cohorta lor și la a 16-a zi de boală ajungând la concluzia că, copiii mai mari tind mai frecvent să fie limfopenici și să raspândească virusul mai mult timp (11 zile vs 9 zile).

Practic aceleași rezultate au fost înregistrate la un grup de 10 copii cu vârsta cuprinsă între 2 luni și 15 ani în Guangzhou, China. Șase copii au prezentat febră mai mare de  $38^\circ C$ , 5 au avut tuse, 4 durere de gât și 2 diaree. În jumătate din cazuri la CT pulmonar s-a înregistrat tablou de „sticlă mată”.

Un alt studiu prospectiv a inclus 31 pacienți pediatrici [34] cu o vârstă medie de 6,75 ani (0-4 ani – 32,2%, 5-9 ani – 41,9%, și 10-14 ani – 19,4%), 41,9% fiind băieți. Doispre-

similar skin manifestations, most questioned the possibility of skin manifestations in COVID-19 infection [28]. However, the theory of coincidence also remains very strong due to only a few positive SARS-CoV-2 samples among those involved in the study. A very unique information described in a minor group of children infected with SARS-CoV-2 virus was the presence of clinical signs of conjunctivitis, confirmed by RNA positive conjunctival samples [29, 30].

A retrospective study from China involved 171 children tested positive between January 28 and February 26, 2020 [31]. Of these, 60% were boys. In terms of clinical picture: 83 had fever, 79 had pain when swallowing, 15 had diarrhea, 13 – rhinorrhea, 49 had tachypnea at admission and 72 – tachycardia. Only 4 had  $O_2$  saturation  $< 92\%$ . Of this group, 31 children were less than 1 year old, none were asymptomatic. Six children in this age group developed pneumonia. There was lymphopenia in only six children. Three patients required hospitalization in the intensive care unit. All three had comorbidities: hydronephrosis, leukemia and intestinal invagination. The child with intestinal invagination developed MODS and died after 4 weeks [32].

In Italy, between March 3-27, from 7 pediatric emergency units were collected the data of 100 children [17]. Their average age was 3.3 years, 57 out of 100 were boys. 40% of the entire number was represented by children under 1 year, another 24% – by children over 10 years. The course of the disease was classified as asymptomatic in 21% of cases, mild – 58%, moderate – 19%, severe – 1% and critical – 1%. Only 4% of patients had  $SPO_2 < 94\%$ . The clinical picture was represented by: fever – 54%, cough – 44%, difficulty in feeding – 23%, pain when swallowing – 4%, rhinorrhea – 22%, diarrhea – 9%, vomiting – 10%. Chest radiography was performed in 35 children, of which 14 had interstitial pulmonary changes, 6 – infiltrative modifications and one had pleurisy. The blood count was largely unchanged. Of the children included in this analysis, 27 had different comorbidities, all of whom had a mild course of the disease. No children died.

Qui *et al.* retrospectively analyzed a group of 36 children with COVID-19 infection [33]. In 47% of those cases was registered fever –  $38^\circ C$  and above, cough in 24% of cases, vomiting or diarrhea in 10% of cases, headache – in 10%. 28% of patients were classified as asymptomatic. In pulmonary CT, “ground-glass” opacities occurred in 53% of cases. The authors also analyzed their cohort on the 16<sup>th</sup> day of illness, concluding that older children are more likely to be lymphopenic and to spread the virus longer (11 days vs 9 days).

Practically the same results were recorded in a group of 10 children aged between 2 months and 15 years in Guangzhou, China. Six children had a fever higher than  $38^\circ C$ , 5 had cough, 4 – sore throat and 2 – diarrhea. In half of the cases, pulmonary CT showed “ground-glass” opacities [26].

Another prospective study included 31 pediatric patients [34] with an average age of 6.75 years (0-4 years – 32.2%, 5-9 years – 41.9%, and 10-14 years – 19.4%), 41.9% being boys.

zece copii erau asimptomatici, febra s-a observat la 14 / 31 copii, tuse la 13 / 31 copii, durere în gât la degluțiție și diaree la 2 copii, rinoree la 22 / 31 copii. Durata medie a febrei a constituit 2 zile cu minime și maxime de 1-9 zile. Limfopenie nu s-a înregistrat. Limfocitoză a apărut la 17 / 31 copii. La CT pulmonar – 25% copii au prezentat pneumonie unilaterală, iar 9,7% – bilaterală.

În SUA, New York, în perioada 12 februarie 2 aprilie au fost analizate datele a 2.572 copii (1,7% din numărul total de infectați). Datele au fost răzlețe și în multe locuri incomplete, totuși au putut oferi anumite date despre structura acestor pacienți. Copii mai mici de un an au fost aproximativ 15%, 1-4 ani – 11%, 5-9 ani – 15%, 10-14 ani – 26%, iar 33% au avut între 15 și 17 ani. Vârsta medie a fost de 11 ani, mai mult de jumătate băieți (57%). Dintre copiii la care s-a putut colecta tabloul clinic (11%) semnele clinice au fost febra (56%), tuse (54%) și tahipnoe (13%), rinoree (7,2%), durere de gât la degluțiție (24%), vomă (11%), diaree (13%). Cel mai frecvent (62%) au fost spitalizați sugarii. În 23% de cazuri au fost înregistrate comorbidități, pe locul întâi aflându-se astmul bronșic, urmat de afecțiuni cardiace și stări de imunopresie [36]. Aceste date sunt asemenea celor din China și ale altor țări cu privire la cursul și evoluția bolii la copii.

O echipă din Spania a încercat să clasifice manifestările cutanate asociate cu infecția COVID-19 [36]. În perioada 3-16 aprilie, au colectat 375 de probe din întreaga țară cu manifestări cutanate apărute într-o perioadă de 2 săptămâni de la stabilirea diagnosticului COVID-19. Au fost descrise 5 tipuri de manifestări cutanate vezicule sau pustule în zonele acrale în 19% din cazuri și alte erupții veziculare în 9%, localizate pe membre, uneori cu conținut hemoragic, ce poate crește ca dimensiune leziuni urticariene în 19%, mai des localizate pe trunchi sau difuz pe corp, în câteva cazuri au fost situate palmar; alte erupții maculopapulare în 47%, unele au prezentat distribuție perifoliculară cu diferite grade de descuamare, unele au fost descrise ca fiind similare cu *ptyriasis rosea*; zone de necroză cutanată în 6% [36]. Spre regret în acest studiu nu a fost specificat vârsta pacientului ceea ce micșorează importanța lui pediatrică.

În China a fost efectuat un studiu comparativ adulți vs copii pe câteva grupuri de familie ce au inclus 32 persoane dintre care 25 adulți și 7 copii [37]. Zece maturi au înregistrat comorbidități. Copiii au prezentat febră în 71,4%, adulții în 96%; tusea la copii a fost prezentă în 71,4% cazuri, iar la adulți în 76%. Pe locul trei la copii s-a situat diareea și voma în 57,1% cazuri, pe când la adulți mialgia sau fatigabilitatea – 52%. Adulții mai frecvent au înregistrat leucopenie, pe când copiii – leucocitoza. Cu mult mai mulți copii au înregistrat creșterea creatinkinazei (57,1% vs 4,0%).

#### **Rezultate de laborator**

Testele de sânge la copii arată, de asemenea, caracteristici ușor diferite față de adulți. Limfocitopenia este relativ rară la copii [38], majoritatea având valori limfocitare normale sau uneori crescute. La unii pacienți, cresc enzimele hepatici

Twelve children were asymptomatic, fever was observed in 14 / 31 children, cough in 13 / 31 children, sore throat when swallowing and diarrhea in 2 children, rhinorrhea in 22 / 31 children. The average duration of the fever was 2 days with minimums and maximums of 1-9 days. Lymphopenia was not recorded. Lymphocytosis occurred in 17 / 31 children. In pulmonary CT – 25% of children had unilateral pneumonia, and 9.7% – bilateral.

In the USA, New York, between February 12 and April 2, the data of 2,572 children (1.7% of the total number of infected) were analyzed. The information was in many places incomplete, however was able to provide some data on the structure of these patients. Children under one year were about 15%, 1-4 years – 11%, 5-9 years – 15%, 10-14 years – 26%, and 33% were between 15 and 17 years old. The average age was 11 years, more than half boys (57%). Among the children in whom the clinical picture could be collected (11%) the clinical signs were: fever (56%), cough (54%) and tachypnea (13%), rhinorrhea (7.2%), sore throat when swallowing 24%), vomiting (11%), diarrhea (13%). Most frequently (62%) infants were hospitalized. In 23% of cases, comorbidities were recorded, with asthma in the first place followed by heart disease and immunosuppression [36]. These data are similar to those in China and other countries regarding the course and evolution of the disease in children.

A team from Spain tried to classify the cutaneous manifestations associated with COVID-19 infection [36]. Between April 3-16, they collected 375 samples from all over the country with skin manifestations that appeared in a period of 2 weeks from the diagnosis of COVID-19. 5 types of skin manifestations were described: blisters or pustules in the acral areas in 19% of cases; other vesicular eruptions in 9% located on the limbs, sometimes with hemorrhagic content that can increase in size; urticarial lesions in 19%, more often located on the trunk or diffuse on the body, in some cases were located palmar; other maculopapular eruptions in 47%, some showed perifollicular distribution with different degrees of desquamation, some were described as similar to pityriasis rosea; areas of skin necrosis in 6% [36]. Unfortunately, the age of the patient was not specified in this study, which reduces its pediatric importance.

In China, a comparative study of adults vs. children was conducted on several family groups that included 32 people, including 25 adults and 7 children [37]. Ten adults reported comorbidities. Children presented fever in 71.4%, adults in 96%; cough in children was present in 71.4% of cases, in adults in 76%. On the third place in children was diarrhea / vomiting in 57.1% of cases, while in adults myalgia or fatigue – 52%. Adults more often have leukopenia, while children – leukocytosis. Many more children increased creatine kinase (57.1% vs 4.0%).

#### **Laboratory results**

Blood tests in children also show slightly different characteristics than in adults. Lymphocytopenia is relatively rare in

ce, LDH, nivelul miohemoglobinei. Nivelele troponinelor pot crește la pacienții severi. Markerii inflamatori precum PCR și procalcitonina sunt adesea crescuți, doar că ușor. Poate crește și viteza de sedimentare a eritrocitelor. Pacienții severi pot înregistra nivel crescut al D-dimerilor și al feritinei cu o descreștere progresivă a limfocitelor. În formele severe și critice se mai înregistrează și nivele crescute de IL-6, IL-4, IL-10, TNF- $\alpha$  [39, 40, 41, 42].

Caracteristicile radiografice la copii sunt, de asemenea, oarecum diferite de ale adulților. Foarte frecvent radiografiile toracice sunt în limitele normalului [43, 44]. Cu toate că, numărul formelor ușoare la copii este mult mai mare, totuși, un număr rezonabil de copii au pneumonie bilaterală. Modificări pot fi găsite pe CT chiar și la copiii asimptomatici. Caracteristicile obișnuite în tomografiile anormale includ opacități bilaterale ușoare, dar cu o predominanță periferică mai mică, decât se observă la adulți [45]. Acest lucru a fost descris într-un studiu timpuriu în China, în care au fost incluși 12 copii, dintre care la 10 a fost tablou imagistic de „sticlă mată”. Dintre aceștia, limfopenie a fost prezentă doar la doi copii [38].

Și dacă copiii tind să suporte forme ușoare, dovezile timpurii sugerează un risc semnificativ crescut pentru copiii cu imunosupresie, dar sunt necesare date suplimentare. Necesită de a fi menționat și clarificat fenomenul descris în Londra la un grup de copii, cu istoric COVID-19, la care a apărut un sindrom hiperinflamator asemănător sindromului Kawasaki [45]. La jumătatea lunii aprilie 2020 opt copii cu vârsta între 4 și 14 ani au fost identificați într-un serviciu de recuperare pediatrică cu sediul la Londra. Dintre cei 8 copii, 7 au avut greutate crescută, 6 erau descendenți afro-caraibieni și 2 asiatici. Cinci dintre opt erau băieți. Patru copii au făcut parte din clustere de familie COVID-19 pozitivi. Prezentarea clinică a fost similară cu boala Kawasaki, cu febră, erupții cutanate, conjunctivită, edem periferic și durere extremă, de rând cu simptomele gastro-intestinale. Toți copiii au necesitat sprijin inotrop. Șapte copii au necesitat ventilație mecanică. Au fost, de asemenea, observate mici efuzii pleurale, pericardice și ascitice, în concordanță cu un proces inflamator difuz. Implicarea vasculară a fost demonstrată prin prezența arterelor coronare ecou-luminoase observate la toți copiii, cu un anevrism coronarian gigant la un pacient. Un copil a murit în urma unui infarct cerebrovascular mare. Enzimele miocardice au fost semnificativ crescute. Această prezentare clinică poate reprezenta un nou fenomen asociat cu infecția SARS-CoV-2 la copii, având similitudini remarcabile cu boala Kawasaki. După publicarea acestei serii de cazuri, Evelina London Children's Hospital a gestionat peste 20 de cazuri similare la copii [45]. Zece dintre acești copii au fost pozitivi prin prezența de anticorpi către SARS-CoV-2 (nu se știe ce anticorp sau ce test a fost utilizat).

#### **Gravide și nou născuți**

Un grup foarte specific este reprezentat de gravidele COVID-19 pozitive și nou-născuții lor. Majoritatea studiilor arată lipsa transmiterii verticale [46, 47], puține fiind acelea

children [38], most of children having normal or sometimes elevated lymphocyte levels. In some patients, liver enzymes, LDH, myohemoglobin levels increase. Troponin levels may increase in severe patients. Inflammatory markers such as CRP and procalcitonin are often slightly elevated. The erythrocyte sedimentation rate may also increase. Severe patients may experience elevated levels of D-dimers and ferritin with a progressive decrease in lymphocytes. In severe and critical forms, elevated levels of IL-6, IL-4, IL-10, TNF- $\alpha$  are also recorded [39, 40, 41, 42].

Radiographic features in children are also somehow different from those in adults. Very often chest radiography are within normal limits [43, 44]. Although the number of mild forms in children is much higher, however, a reasonable number of children have bilateral pneumonia. Changes can be found on CT even in asymptomatic children. Common features in abnormal tomography include mild bilateral opacity, but with a lower peripheral predominance than seen in adults [45]. This was described in an early study in China, which included 12 children, 10 of whom recorded a “ground-glass” picture. Of these, only 2 children had lymphopenia [38].

Although children tend to have mild forms, early evidence suggests a significantly increased risk for children with immunosuppression, but additional data are needed. It is necessary to mention and clarify the phenomenon described in London in a group of children with a history of COVID-19, in which a hyperinflammatory syndrome similar to Kawasaki syndrome appeared [45]. In mid-April 2020, eight children aged 4 to 14 were identified in a London-based pediatric recovery service. Of the 8 children, 7 were overweight, 6 were of African-Caribbean descent and 2 were Asian. Five of the eight were boys. 4 children were part of positive COVID-19 family clusters. The clinical picture was similar to Kawasaki disease, with fever, rash, conjunctivitis, peripheral edema and extreme pain, along with gastrointestinal symptoms. All children needed inotropic support. Seven children needed mechanical ventilation. Small pleural, pericardial, and ascitic effusions were also observed, consistent with the diffuse inflammatory process. Vascular involvement was demonstrated by the presence of echo-luminous coronary arteries observed in all children with a giant coronary aneurysm in one patient. One child died of a major stroke. Myocardial enzymes were significantly increased. This clinical presentation may represent a new phenomenon associated with SARS-CoV-2 infection in children, with remarkable similarities to Kawasaki disease. After the publication of this cases, Evelina London Children's Hospital received and studied over 20 similar cases in children [45]. Ten of these children had antibodies to SARS-CoV-2 (it is not known which antibody or test was used).

#### **Pregnant and newborns**

A very special group is represented by COVID-19 positive pregnant women and their newborns. Most studies show a lack of vertical transmission [46, 47], with few showing evi-

care demonstrează date contrare [48, 49, 50]. Rezultatele studiilor precoce sugerează că, atât mamele infectate, cât și sugarii nu sunt mai grav afectate decât alte grupuri [48, 51, 52, 53]. Au fost și câteva rapoarte care au prezentat date despre evoluția severă a maladiei COVID-19 la gravide chiar și finalizate prin decese maternale [54], la fel ca și moarte intrauterină, sarcină stagnată și moarte neonatală [56]. Într-un studiu histologic al placentelor gravidelor COVID-19 pozitive, realizat de către Mengmeng Li *et al.* [57] au fost evidențiate semne de tromboză ale vaselor mari în circulația fetală. Din fericire, toți copiii au fost născuți sănătoși și externati la domiciliu în stare satisfăcătoare, autorii presupunând un rol minor al disfuncției placentare la un termen avansat de sarcină. Chiar dacă, rolul virusului în dezvoltarea fătului nu a fost demonstrat, au fost expuse îngrijorări cu privire la efectul hipoperfuziei în dezvoltarea fătului la un termen mai mic de sarcină [58]. Până în prezent, au fost raportate aproximativ 50 cazuri de sugari COVID-19 pozitivi. Mamele și bebelușii lor, în general, par să se descurce bine [59]. De obicei, nou-născuții suportă boala asimptomatic sau forme ușoare.

Totuși, într-o serie de 10 nou-născuți din mame COVID-19 pozitive, 6 au prezentat semne respiratorii, unul vomă și un copil a dezvoltat CID cu sindrom MODS și deces. Toți nou-născuții au fost testați negativ, atât din probele orofaringiene, precum și din probele de placenta [31, 32]. În martie, 2020 în New-York au fost spitalizați doi sugari cu febră. Niciunul nu a prezentat semne respiratorii. Ambii au primit tratament empiric, cu suport respirator minim. Recuperarea a fost rapidă și fără complicații [60]. Până în prezent, probele prelevate cu implicarea sângelui de cordon, lichidului amniotic și tampoanele placentare sunt negative pentru SARS-CoV-2. Au existat câteva cazuri de sugari cu mame cu COVID-19, la care au crescut anticorpii IgM către SARS-CoV-2. Acest lucru putea indica posibilitatea transmiterii intrauterine, totuși, PCR-ul tampon de la acești copii a fost negativ, iar rezultatele serologice fals pozitive nu sunt o raritate. Marea majoritate a nou-născuților nu au dobândit COVID-19 în sine. Au existat rapoarte de caz despre nou-născuți și sugari foarte mici, care au fost testați pozitivi (unul la vârsta de 36 de ore), cu toate acestea nu au suferit complicații și au necesitat un suport respirator minim. Într-o serie de cazuri s-au descris 10 copii născuți prematur prin cezariană de urgență, care au avut un curs neonatal mai dificil, inclusiv un deces, ca rezultat al sindromului de coagulare intravasculară diseminată. Toți acești sugari au fost negativi pentru SARS-CoV-2, iar motivul nașterii lor premature nu este clar din raportul prezentat [60].

În Italia, Roma, au fost descrise cazurile clinice ale 2 nou-născuți din mame pozitive în luna martie 2020 [61]. În primul caz, mama a fost internată cu semne respiratorii cu inițierea tratamentului cu hidroxiclochină în săptămâna 37 de sarcină. În săptămâna 38 a fost efectuată intervenția cezariană (cauza nu este clară). Frotiul nasofaringian al nou-născutului era negativ în ziua 1 și 5. Sângele neonatal a prezentat IgM negativ și valori ușor crescute ale IgG anti

dence to the contrary [48, 49, 50]. The results of early studies suggest that both infected mothers and infants are not more severely affected than other groups [48, 51, 52, 53]. There have been several reports that have presented data on the severe evolution of COVID-19 disease in pregnant women finished even by maternal death [54], as well as intrauterine death, stagnant pregnancy and neonatal death [56]. In a histological study of placentas of COVID-19 positive pregnant women performed by Mengmeng Li *et al.* [57] there discovered signs of thrombosis of large vessels in the fetal circulation. Fortunately, all children were born healthy and discharged at home in a satisfactory condition, the authors assuming a minor role of placental dysfunction at an advanced term of pregnancy. Although the role of the virus in fetal development has not been demonstrated, concerns have been raised about the effect of hypoperfusion on fetal development at a shorter term of pregnancy [58]. To date, approximately 50 cases of COVID-19 positive infants have been reported. Mothers and their babies generally seem to be doing well [59]. Usually, newborns suffer from the disease asymptotically or in mild forms.

However, in a series of 10 newborns with COVID-19 positive mothers, 6 showed respiratory signs, one had vomiting and one child developed CID with MODS syndrome and death. All newborns were tested negative in both oropharyngeal and placental samples [31, 32]. In March 2020, two infants with fever were hospitalized in New York. None showed respiratory signs. Both received empirical treatment with minimal respiratory support. Recovery was rapid and uncomplicated [60]. At this moment of time, samples taken from cord blood, amniotic fluid and placental swabs are negative for SARS-CoV-2. There have been several cases of infants with COVID-19 mothers in whom IgM antibodies to SARS-CoV-2 increased. This could indicate the possibility of intrauterine transmission, however, the PCR tests from these children were negative, and false positive serological results are not uncommon. The vast majority of newborns did not acquire COVID-19 on its own. There were few case reports of newborns and very young infants who tested positive (one at the age of 36 hours), however they did not suffer complications and required minimal respiratory support. In a series of cases, 10 children born prematurely by emergency cesarean section were described. They had a more difficult neonatal course, including a death, as a result of disseminated intravascular coagulation syndrome. All these infants were negative for SARS-CoV-2, and the reason for their premature birth is not clear from the report presented [60].

In Italy, Rome, in March 2020 have been described the clinical cases of 2 newborns from positive mothers [61]. In the first case, the mother was hospitalized with respiratory signs with the initiation of hydroxychloroquine treatment in the 37<sup>th</sup> week of pregnancy. In week 38, the cesarean section was performed (the cause is not clear). The nasopharyngeal swab of the newborn was negative on days 1 and 5. Neonatal

SARS-CoV-2. Laptele matern a fost testat negativ. După 5 zile, mama și copilul au fost externați la domiciliu, mama fiind încă pozitivă. Copilul a fost alimentat la sân următoarele zile, mama purtând mască. În ziua 15 de viață, copilul a fost testat pozitiv, starea generală rămânând a fi satisfăcătoare.

În cazul numărul doi, mama a fost admisă în spital pentru terapie cu oxigen, primind același tratament ca și în cazul 1. Peste o săptămână a fost efectuată intervenția cezariană de urgență din cauza instalării bradicardiei fetale la săptămâna 35-36 de sarcină. Frotiul nasofaringian a fost negativ în ziua 1 și 3. Laptele matern a fost testat pozitiv în ziua 1, 2 și 4. Copilul și mama au fost externați la domiciliu în ziua 13, mama fiind negativă. În ziua 18 de viață, atât frotiul nasofaringian la nou-născut cât și laptele matern au fost testate negativ. Starea generală a copilului a rămas satisfăcătoare. În ambele cazuri mamele și copiii au fost separați de la naștere și copiii au fost alimentați prin formule lactate pe întreaga perioadă de spitalizare.

Într-un alt studiu retrospectiv, realizat în Italia, în perioada 1-25 martie, au fost incluse 42 gravide testate pozitiv COVID-19, dintre care, 5 în primele 36 ore după naștere [62]. Din întregul număr – 18 au născut prin intermediul intervenției chirurgicale, zece din acestea din cauza înrăutățirii manifestărilor respiratorii. Trei nașteri au fost premature, dintre acestea una la termen de 34 săptămâni ca rezultat al hemoragiei uterine. Au fost născuți 42 copii dintre care, 3 au fost internați în terapie intensivă (2 din cauza prematurității și unul din cauza dezvoltării detresei respiratorii). Ultimul a dezvoltat semne gastrointestinale în ziua 1 și insuficiență respiratorie în ziua a 3 cu necesitatea ventilării mecanice. Rezultatul acestuia a fost neclar în ziua 1, dar pozitiv în ziua 3. Cu excepția acestuia, au mai fost testați pozitiv doar alți 2 copii. Starea celorlalți – 41 copii născuți din mame pozitive a fost satisfăcătoare [62].

Într-un studiu similar, realizat în 2 spitale din New York au fost incluse 43 de femei gravide pozitive COVID-19 [63]. Dintre copiii născuți doar 2 au fost pozitivi. Trei copii au fost internați în terapie intensivă (1 copil – naștere prematură la 34 săptămâni, al 2-lea copil – rinichi displastic multicistic, al 3-lea copil cu detresă respiratorie și suspexie la sepsis cu frotiu SARS-CoV-2 negativ). Toți ceilalți copii au fost alimentați la sân cu respectarea măsurilor de siguranță, fiind externați la domiciliu în stare satisfăcătoare.

Într-un mic studiu îndreptat spre determinarea anticorpilor la mame și nou-născuții lor au fost incluse 6 femei [49]. Toți copiii născuți au avut un scor bun la naștere. Toți au avut cifre crescute ale IgG, dar în mod surprinzător, doi copii au prezentat cifre crescute ale IgM către SARS-CoV-2 (39,9 UI/ml și 16,25 UI/ml). Acest lucru ar putea indica transmiterea intrauterină, dar rezultatele acestui studiu trebuie tratate cu mare atenție.

#### **Copiii cu comorbidități**

Există puține date clinice care să ne ofere informații asupra efectului COVID-19 la copiii cu alte comorbidități. Anumite date au fost publicate de la o unitate de transplant de

blood showed negative IgM, and slightly elevated anti-SARS-CoV-2 IgG values. Breast milk was tested negative. After 5 days, the mother and the child were discharged at home, the mother being still positive. The baby was breastfed for the next few days, the mother wearing a mask. On day 15 of life, the child was tested positive, the general condition remaining satisfactory.

In the second case, the mother was admitted to the hospital for oxygen therapy, receiving the same treatment as in first case. In a week, an emergency cesarean section was performed due to the installation of fetal bradycardia at week 35-36 of pregnancy. The nasopharyngeal swab was negative on days 1 and 3. Breast milk was tested positive on days 1, 2 and 4. The baby and mother were discharged at home on day 13, the mother being negative. On day 18, both the nasopharyngeal swab of the newborn and breast milk were tested negative. The general condition of the child remained satisfactory. In both cases, the mothers and children were separated at birth and the children were fed with milk formulas throughout the hospitalization period.

Another retrospective study conducted in Italy between March 1 and 25 included 42 pregnant women, who tested positive for COVID-19, of which 5 in the first 36 hours after birth [62]. Out of the total number – 18, gave birth through surgery, ten of them due to worsening respiratory manifestations. Three births were premature, one of them at 34 weeks as a result of uterine bleeding. 42 children were born, of which 3 were admitted to intensive care (2 due to prematurity and one due to the development of respiratory distress). The last one developed gastrointestinal signs in the first day and respiratory failure on the third day, with the need for mechanical ventilation. Its result was inaccurate on day 1, but positive on day 3. Except for this, only 2 other children were tested positive. The condition of the others – 41 children born to positive mothers was satisfactory [62].

In a similar study conducted in 2 hospitals in New York, 43 positive COVID-19 pregnant women were included [63]. Of the children born, only 2 were positive. Three children were admitted to intensive care (1 child – premature birth at 34 weeks, 2nd child – multicystic dysplastic kidney, 3rd child with respiratory distress and suspicion of sepsis with SARS-CoV-2 negative sample). All other children were breastfed in compliance with safety measures, being discharged at home in a satisfactory condition.

In a small study aimed at determining antibodies in mothers and their newborns, 6 women were included [49]. All children born had a good score at birth. All had elevated IgG levels, but surprisingly, two children showed elevated IgM levels to SARS-CoV-2 (39.9 IU/ml and 16.25 IU/ml). This may indicate intrauterine transmission, but the results of this study should be treated with great care.

#### **Children with comorbidities**

There are few clinical data that can provide information on the effect of COVID-19 in children with other comorbidities. Some data were published from a liver transplant unit

ficat din Lombardia, Italia, care a prezentat 3 cazuri de COVID-19 la pacienții post-transplant, dintre care toți au avut simptome foarte ușoare. O serie de 9 cazuri de copii cu boală inflamatorie a intestinului, însoțită de imunosupresie, au suportat boala ușor. De remarcat că, în SUA după datele CDC, o proporție ridicată a cazurilor, care au necesitat internare, au avut cel puțin 1 comorbiditate (cel mai frecvent fiind comorbiditatea respiratorie); lucru care s-a repetat și în Italia. Nu se cunoaște dacă motivul primar al adresării a fost comorbiditatea sau infecția COVID-19.

În mai 2020 a fost descris cazul clinic al unei fete de 16 ani din Paris, Franța cu anemie falciformă, care a fost internată în UTI cu pneumonie bilaterală COVID-19, complicată cu embolie pulmonară. Clinic în debut a prezentat febră, peste 7 zile a apărut durere puternică în piept asociată cu sindrom respirator sever ( $SpO_2$  – 85%). Embolia pulmonară a fost confirmată prin CT angiotoracic. A urmat oxigenare prin ventilare noninvasivă, terapie anticoagulantă, transfuzie de masă eritocitară și de sânge (cea mai joasă hemoglobină a fost 64 g/L). S-a administrat o singură infuzie de tolicizumab 8 mg/kg. Autorii au raportat o ameliorare rapidă a stării pacientei, iar CT repetat la a 5 zi a demonstrat rezoluția completă a emboliei pulmonare și a consolidării pe dreapta și o regresie a procesului pathologic pe stânga [64].

O unitate pediatrică hematologică a raportat 5 cazuri de pacienți pediatrici cu patologie malignă care, fiind infectați cu SARS-CoV-2, au făcut formă ușoară de COVID-19, 3 copii s-au tratat la domiciliu și 2 în condiții de staționar [65].

Mulți pediatri își manifestă îngrijorarea că pandemia COVID-19 ar avea și un impact colateral major asupra copiilor cu comorbidități severe [66].

Turner D. *et al.* [67] au atras atenția și asupra fenomenului colateral pandemiei și anume întreruperea tratamentului imunosupresiv în unele centre din Asia și Europa în cazul sindromului inflamator al intestinului la copii, care ulterior, s-au soldat cu numeroase recăderi și complicații ale acestei boli [68, 69, 70]. De menționat că, în Coreea de Sud, grupul PORTO IBD și anumite Centre din Canada și Israel, unde tratamentul imunosupresiv nu a fost oprit, au fost înregistrate doar 7 cazuri cu copii infectați cu SARS-CoV-2, toți au suportat forme ușoare de COVID-19, fără complicații și prognostic nefavorabil.

Același lucru a fost realizat și de Liga Internațională Contra Epilepsiei (LICE), care a atenționat, că copiii cu sindrom Dravet și copiii ce urmează everolimus sau alt tip de imunoterapie, sunt în grupul de risc în a dezvolta complicații în COVID-19. În același timp, din cauza măsurilor de izolare, mulți copii cu epilepsie din întreaga lume, sunt la risc de a fi lipsiți de tratamentul lor de bază, ceea ce poate duce la înrăutățirea stării lor și la recăderi [71]. Aceeași atenționare a fost făcută și în cazul diverselor maladii neuromusculare, în care terapia cu steroizi este obligatorie. În acest caz, experții recomandă continuarea tratamentului, chiar dacă copilul se infectează cu virusul SARS-CoV-2. De asemenea, s-a atenționat

in Lombardy, Italy, which registered 3 cases of COVID-19 in post-transplant patients, all of whom had very mild symptoms. In a series of 9 cases of children with inflammatory bowel disease accompanied by immunosuppression all of them endured the disease easily. It should be noted that, in the USA, according to CDC data, a high proportion of cases that required hospitalization had at least 1 comorbidity (the most common being respiratory comorbidity); this fact was also reflected in Italy. It is not known whether the primary cause of the addressability was comorbidity or COVID-19 infection.

In May 2020, was described the clinical case of a 16-year-old girl from Paris, France with sickle cell anemia, who was hospitalized in the ICU with COVID-19 bilateral pneumonia complicated by pulmonary embolism. Clinically in the beginning she presented fever, after 7 days appeared severe chest pain associated with severe respiratory syndrome ( $SpO_2$  – 85%). Pulmonary embolism was confirmed by angiotoracic CT. She received oxygenation through noninvasive ventilation, anticoagulant therapy, erythrocyte mass transfusion and blood (the lowest hemoglobin was 64 g/L). A single infusion of Tolicizumab 8 mg/kg was administered. The authors reported a rapid improvement in the patient's condition. The CT that was repeated on day 5 showing a complete resolution of pulmonary embolism and infiltration on the right side and a regression of the pathological process on the left side [64].

A pediatric hematology unit reported 5 cases of pediatric patients with malignant pathology who, being infected with SARS-CoV-2, had a mild form of COVID-19, 3 children were treated at home and 2 in inpatient conditions [65].

Many pediatricians are concerned that the COVID-19 pandemic would also have a major side impact on children with severe comorbidities [66].

Turner D. *et al.* [67] also drew attention to the collateral impact of the pandemic, in their case at the interruption of immunosuppressive treatment in some centers in Asia and Europe in the case of inflammatory bowel disease in children, which subsequently resulted in numerous relapses and complications of this disease [68, 69, 70]. It should be noted that in South Korea, the PORTO IBD group and in some Centers in Canada and Israel where immunosuppressive treatment was not stopped, only 7 cases were reported with children infected with SARS-CoV-2, all of whom suffered mild forms of COVID-19, without complications and unfavorable prognosis.

The same was done by the International League Against Epilepsy (ILAE) which warned that children with Dravet syndrome and children undergoing everolimus or other immunotherapy are at risk of developing complications in COVID-19. At the same time, due to isolation measures, many children with epilepsy around the world are at risk of being deprived of their basic treatment, which may lead to worsening of their condition and relapses [71]. The same warning has been given for various neuromuscular diseases, in which steroid therapy is mandatory. In this cases, experts

nat că, hidroxichlorochina trebuie să fie utilizată cu precauție la adolescenți, din cauza unor efecte neuropsihiatrice deja raportate [72].

Un exemplu demn de urmat este cel al Chinei, care în cazul copiilor cu insuficiență renală și cu necesitate în hemodializă, au creat un protocol cu măsuri de protecție a acestor copii fără a stopa sau a încetini procesul terapeutic [73].

### Tratament

Fiecare țară își crează propriile protocoale de conduită al pacientului pediatric. Acestea diferă în funcție de experiență proprie, spectrul de medicamente acceptate în acea regiune. În cazul infecției COVID-19, lucrurile se schimbă de la o zi la alta. Totuși, câteva principii rămân neschimbate. Principalul accent se pune pe saturația cu O<sub>2</sub>, care și dictează în principiu spectrul terapeutic. Oxigenoterapia rămâne a fi pe prim plan, fiind urmată de terapia antipiretică și antiinflamatoare [74]. Când apar primele semne de hipoxie, oxigenul trebuie administrat prin metoda cea mai eficientă (canule nazale, masca). Ventilarea noninvasivă sau invazivă mecanică se va iniția doar la necesitate [75]. Tratamentul antiviral și antibacterian, cât și tipul medicației utilizate, depinde de vârstă, țară, eficacitate și inofensivitate [76, 77, 78]. Un anume consens în cazul terapiei antivirale a fost atins doar în cazul interferoanelor- $\alpha$ , ce s-au dovedit a fi cele mai inofensive. În cazuri severe și critice trebuie să fie luată în considerație terapia anticoagulantă, imunoterapia și transfuzia de plasmă convalescentă [79, 80, 81, 82].

### Concluzii

1) Cu toate că, copiii suportă mai ușor boala, studiile recente demonstrează complexitatea pacientului pediatric și impun derularea cercetărilor în țară în stabilirea particularităților clinico-epidemiologice și de evoluție COVID-19, inclusiv, în contextul depășirii, practic dublu, a procentului de copii infectați, comparativ cu statisticile medii pe glob.

2) Sunt necesare studii epidemiologice complexe, determinarea rolului copilului în menținerea și intensificarea cazurilor de COVID-19, având în vedere reluarea obișnuită, mai devreme sau mai târziu, a activităților preșcolare, învățământului de toate nivelurile.

3) Crearea unei baze de date pediatrice comune, cu includerea fiecărui aspect de manifestare, comorbidități, complicații, terapie, care ar permite o mai bună înțelegere a evoluției COVID-19 la copii cu diferite vârste.

4) Impactul infecției COVID-19 este multiprezent la orice nivel al vieții, de la cel direct, vizibil, împotriva căruia au fost aruncate toate forțele medicinei moderne, la cel indirect și colateral, cu care ne vom ciocni încă mult timp de acum încolo.

### Declarația conflictului de interes

Nimic de declarat.

### Contribuția autorilor

recommmend continuing steroid treatment, even if the child becomes infected with the SARS-CoV-2 virus. It has also been noted that hydroxychloroquine should be used with caution in adolescents due to already reported neuropsychiatric effects [72].

An example worth following is that of China, which, in the case of children with kidney failure and hemodialysis-needs, has created a protocol with measures to protect these children without stopping or slowing down the therapeutic process [73].

### Treatment

Each country creates its own pediatric patient conduct protocols. They differ depending on their own experience, the spectrum of drugs accepted in that region. In case of COVID-19 infection, the things are changing from day to day. Some principles remain unchanged. The main accent is on the SpO<sub>2</sub> that dictates in fact the therapeutic spectrum. Oxygenotherapy remains the main treatment option, followed by antipyretic / anti-inflammatory therapy [74]. When the first signs of hypoxia appear, oxygen should be administered by the most effective method (nasal cannulas, mask). Non-invasive or mechanical invasive ventilation will be initiated only when necessary [75]. Antiviral and antibacterial treatment and the type of medication used depends on age, country, efficacy and harmlessness [76, 77, 78]. A certain consensus in the case of antiviral therapy was reached only in the case of Interferon- $\alpha$  which proved to be the most harmless. In severe and critical cases, anticoagulant therapy, immunotherapy and plasma transfusion from a convalescent patient should be considered [79, 80, 81, 82].

### Conclusions

1) Although the children have a milder disease course, the recent studies prove the complexity of the pediatric patient and require progress in research via the establishment of the clinico-epidemiological particularities and the evolution of COVID-19, taking into consideration the overcoming context, with a double coefficient, the percent of the infected children, compared to the average global statistics.

2) Complex epidemiological studies are necessary, to determine the child's role in the maintaining and intensification of the COVID-19 cases, taking into consideration the usual resumption, earlier or later, of the education at the all levels.

3) It is necessary to create a database with complex pediatric data, including all the aspects of manifestation, comorbidities, complications, therapy, that will allow us to understand better the evolution of COVID-19 for children of different ages.

4) The impact of COVID-19 infection is present at any level of life, from the direct, visible, against which all the forces of modern medicine have been thrown, to the indirect and collateral which we will have to face for a long time.

### Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

Toți autorii au contribuit la elaborarea și scrierea manuscrisului. Toți autorii au citit și au aprobat versiunea finală a articolului.

## Referințe / references

- Lu R., Zhao X., Li J *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, 2020; 395: 565-574. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- Yu P., Zhu J., Zhang Z., Han Y. A familial cluster of infection associated with the 2019 novel coronavirus indicating potential person-to-person transmission during the incubation period [Epub ahead of print]. *J Infect Dis.*, 2020; Doi: 10.1093/infdis/jiaa077.
- Yu Y., Jin H., Chen Z. *et al.* Children's vaccines do not induce cross reactivity against SARSCoV-2. *J Clin Pathol.*, 2007; 60 (2): 208-11.
- Zhang J., Zhang L., Zhang S. *et al.* HMGB1, an innate alarmin, plays a critical role in chronic inflammation of adipose tissue in obesity. *Mol Cell Endocrinol.*, 2017 Oct; 454: 103-11.
- Biscetti F., Rando M., Nardella E. *et al.* High mobility group box-1 and diabetes mellitus complications: state of the art and future perspectives. *Int J Mol Sci.*, 2019; 20 (24): E6258.
- Sun X., Tang D. HMGB1-dependent and independent autophagy. *Autophagy*, 2014; 10: 1873-6.
- Qu L., Chen C., Chen Y. *et al.* High-Mobility Group Box 1 (HMGB1) and autophagy in acute lung injury (ALI): a review. *Med Sci Monit.*, 2019 Mar; 25: 1828-37.
- Yang N., Shen H. Targeting the endocytic pathway and autophagy process as a novel therapeutic strategy in COVID-19. *Int J Biol Sci.*, 2020 Mar; 16 (10): 1724-31.
- Cai J., Yuan H., Wang Q. *et al.* HMGB1-driven inflammation and intimal hyperplasia after arterial injury involves cell-specific actions mediated by TLR4. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 2015 Dec; 35 (12): 2579-93.
- Pittet J., Koh H., Fang X. *et al.* HMGB1 accelerates alveolar epithelial repair via an IL-1 $\beta$  and  $\alpha$ v $\beta$ 6 integrin-dependent activation of TGF- $\beta$ 1. *PLoS One*, 2013 May; 8 (5): e63907.
- Yao Y., Guo D., Yang S. *et al.* HMGB1 gene polymorphism is associated with hypertension in Han Chinese population. *Clin Exp Hypertens.* 2015; 37 (2): 166-71.
- Chen G., Chen D., Li J. *et al.* Pathogenic role of HMGB1 in SARS. *Med Hypotheses*, 2004; 63 (4): 691-5.
- Bodey B., Bodey B., Siegel S. *et al.* Involution of the mammalian thymus, one of the leading regulators of aging. *In Vivo.*, 1997; 11 (5): 421-40.
- Rezzani R., Nardo L., Favero G. *et al.* Thymus and aging: morphological, radiological, and functional overview. *Age*, 2014; 36 (1): 313-5.
- Livingston E., Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA Published Online First*: 17 March 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4344.
- Dong Y., Mo X., Hu Y. *et al.* Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics*, 2020; e.20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702.
- Parri N., Lenge M., Buonsenso D. Coronavirus infection in pediatric emergency departments (CONFIDENCE) research group. Children with Covid-19 in pediatric emergency departments in Italy [published online ahead of print, 2020 May 1]. *N Engl J Med.* doi:10.1056/NEJMc2007617.
- Gudbjartsson D., Helgason A. *et al.* Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population. *N. Engl. J. Med.*, 2020. doi:10.1056/NEJMoa2006100.
- Enrico L., Elisa F., Constanze C. *et al.* Suppression of COVID-19 outbreak in the municipality of Vo, Italy. *medRxiv*, 2020.04.17.20 doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.17.20053157.20>.
- Dong Y., Mo X., Hu Y. *et al.* Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 Coronavirus disease in China. *Pediatrics*. March., 2020. doi: 10.1542/peds.2020-070.
- Bi Q., Wu Y., Mei S. *et al.* Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. *Lancet Infectious Disease*, April 27<sup>th</sup> 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30287-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30287-5).
- Mizumoto K., Omori R., Nishiura H. Age specificity of cases and attack rate of novel 1 coronavirus disease (COVID-19). doi:10.1101/2020.03.09.20033142.
- Qin-L., Ming J., Jun Y. *et al.* Household secondary attack rate of COVID-19 and Associated Determinants. *medRxiv*, 11<sup>th</sup>, April 2020. doi.org/10.1101/2020.04.11.20056010.
- Zhang J., Litvinova M., Liang Y. *et al.* Changes in contact patterns shape the dynamics of the COVID-19 outbreak in China. *Science*, 29<sup>th</sup> April 2020. doi: 10.1126/science.abb8001.
- Li W., Zhang B., Lu J. *et al.* The characteristics of household transmission of COVID-19. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2020. doi.org/10.1093/cid/ciaa450.
- Xu Y., Li X., Zhu B. *et al.* Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med*, 2020; doi.org/10.1038/s41591-020-0817-4.
- Jonas F. *et al.* Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. doi: 10.1111/apa.15270.
- Piccolo V., Neri I., Filippeschi C. *et al.* Chilblain-like lesions during COVID-19 epidemic: a preliminary study on 63 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, published online 24<sup>th</sup> April 2020. doi.org/10.1111/jdv.16526.
- Wu P., Duan F., Luo C. *et al.* Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol*, doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.1291.
- Wu P., Liang L., Chen C. A child confirmed COVID-19 with only symptoms of conjunctivitis and eyelid dermatitis. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 2020. doi.org/10.1007/s00417-020-04708-6.
- Lu X., Zhang L. *et al.* SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*, 2020; NEJMc2005073. doi: 10.1056/NEJMc2005073.
- Zhu H., Wang L., Fang C. *et al.* Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr*, 2020; 9: 51-60. doi: 10.21037/tp.2020.02.06.
- Qiu H. *et al.* Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, Volume 0, Issue 0. doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30198-5.
- Chen C. Coronavirus Disease-19 among children outside Wuhan, China [Internet]. *Lancet Child and Adolescent Medicine*. <https://>



- papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\_id=3546071.
35. Coronavirus Disease 2019 in Children United States, February 12 – April 2, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep.*, 6 April 2020: doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e4.
  36. Galván C., Català C., Carretero A. *et al.* Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol.*, 2020: doi: 10.1111/bjd.19163.
  37. Yanan H., Zhanwei F., Lina S. *et al.* A comparative descriptive analysis of clinical characteristics in 2019 coronavirus infected children and adults. 27 April 2020, DOI: 10.1002/jmv.25835.
  38. Chen, J., Zhang Z., Chen K. *et al.* The clinical and immunological features of pediatric COVID-19 patients in China. *Genes and Diseases*, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.03.008>.
  39. Shen K., Yang Y., Wang T. *et al.* Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr*, 2020. doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7.
  40. National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment plan of novel coronavirus pneumonia (Version 7). [https://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/20203/46c92\\_94a7dfe4ce\\_f80dc7f5912eb1989.html](https://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/20203/46c92_94a7dfe4ce_f80dc7f5912eb1989.html) (accessed 14.03.2020).
  41. Zhang R., Li J. The way to reduce the "false negative results" of 2019 novel coronavirus nucleic acid detection. *Natl Med J China*, 2020; 100: E008-E00808.
  42. Jiang Y., Xu B., Jin R. Diagnosis, treatment and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement (First Edition). *Chin J Appl Clin Pediatr.*, 2020; 35: 81-5.
  43. 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: E001.
  44. Ma H., Shao J., Wang Y. *et al.* High resolution CT features of novel coronavirus pneumonia in children. *Chin J Radiol.* 2020; 54: E002.
  45. Riphagen, Shelley *et al.*, Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic, *The Lancet*, May 7th 2020. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1.
  46. Liu Y. *et al.* Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *Journal of Infection*, Volume 0, Issue 0. doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.028.
  47. Panahi L., Amiri M., Pouy S. Risks of novel coronavirus disease (COVID-19) in pregnancy: a narrative review. *Arch Acad Emerg Med*, 2020; 8: e34.
  48. Dong L., Tian J., Songming H. *et al.* Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA*. Published online March 26, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4621.
  49. Zeng H., Xu C., Fan J. *et al.* Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia. *JAMA*. Published online March 26, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4861.
  50. Wang S., Guo L., Chen L. *et al.* A case report of neonatal COVID-19 infection in China. *Clin Infect Dis* 2020: ciaa 225.
  51. Zeng L., Xia S., Yuan W. *et al.* Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr*. Published online March 26, 2020. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.0878.
  52. Yu N. *et al.* Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases*. Volume 0, Issue 0. March 24, 2020 doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30176-6.
  53. Chen H., Guo J., Wang C. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*, 2020; 395: 809-15. doi:10.1016/S0140-6736(20)30360-3.
  54. Karimi-Zarchi M., Neamatzadeh H., Dastgheib S. *et al.* Vertical transmission of coronavirus disease 19 (COVID-19) from infected pregnant mothers to neonates: a review. *Fetal Pediatr Pathol*, 2020: 1-5.
  55. Li W., Cui H., Li K. *et al.* Chest computed tomography in children with COVID-19 respiratory infection. *Pediatr Radiol.*, 2020. doi.org/10.1007/s00247-020-04656-7.
  56. Mullins E., Evans D., Viner R. *et al.* Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2020. doi:10.1002/uog.22014.
  57. Complement deposition and viral RNA in placentas of COVID-19-19 patients'. *Annals of Diagnostic Pathology*, 2020; 46: 151529. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2020>.
  58. Li M., Chen L., Zhang Z. *et al.* The SARS-CoV-2 receptor ACE2 expression of maternal-fetal interface and fetal organs by single-cell transcriptome study. *PLoS One*, 2020; 15 (4): e0230295. doi.org/10.1371/journal.pone.0230295.
  59. Han M., Seong M., Heo Y. *et al.* Sequential analysis of viral load in a neonate and her mother infected with SARS-CoV-2. *Clin Infect Dis*, 2020. doi.org/10.1093/cid/ciaa447.
  60. Paret M., Lighter J., Pellett Madan R. *et al.* SARS-CoV-2 infection (COVID-19) in febrile infants without respiratory distress [published online ahead of print, 2020; Apr 17]. *Clin Infect Dis*. 2020; 452. doi:10.1093/cid/ciaa452.
  61. Buonsenso S., Costa M. *et al.* Neonatal late onset infection with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *American Journal of Perinatology*, 2<sup>nd</sup> May 2020.
  62. Ferrazzi E *et al.* Vaginal delivery in SARS-CoV-2 infected pregnant women in Northern Italy: a retrospective analysis. *BJOG: Int J Obstet Gy*, 2020. doi:10.1111/1471-0528.16278.
  63. Breslin C., Baptiste C. *et al.* Coronavirus Disease 2019 among asymptomatic and symptomatic pregnant women: two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospital. *American Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 9<sup>th</sup> April 2020.
  64. Odièvre M., Marcellus C., Ducou L. *et al.* Dramatic improvement after Tocilizumab of a severe COVID-19 in a child with sickle cell disease and acute chest syndrome. *Am J Hematol*, 2020; doi.org/10.1002/ajh.25855.
  65. Balduzzi A., Brivio E. *et al.* Lessons after the early management of the COVID-19 outbreak in a pediatric transplant and hematology center embedded within a COVID-19 dedicated hospital in Lombardia, Italy. *Estote Parati. (Be Ready.)* (3/19/2020). Available at: <https://ssrn.com/abstract=3559560>.
  66. Lazzerini M. *et al.* Delayed access or provision of care in Italy resulting from fear of COVID-19. *The Lancet Child & Adolescent Health*, Volume 0, Issue 0, Published April 9th 2020. doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30108-5.
  67. Turner D., Huang Y., Martín-de-Carpi J. *et al.* COVID-19 and paediatric inflammatory bowel diseases: global experience and provisional guidance (March 2020) from the paediatric IBD Porto group of ESPGHAN [published online ahead of print, 2020 Mar 31]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2020; doi:10.1097/MPG.0000000000002729.
  68. Turner D., Huang Y., Martín-de-Carpi J. *et al.* COVID-19 and paediatric inflammatory bowel diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2020: 1.
  69. Norsa L., Indriolo A., Sansotta N. *et al.* Uneventful course in IBD patients during SARS-CoV-2 outbreak in northern Italy uneventful course in IBD patients during SARS-CoV-2 outbreak in north-

- ern Italy. *Gastroenterology*, 2020.
70. Kennedy N., Jones G., Lamb C. *et al.* British Society of Gastroenterology guidance for management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic. *Gut*, 2020. doi:10.1136/gutjnl-2020-321244.
  71. Concerns About COVID-19 (Coronavirus) and Epilepsy. Epilepsy Found. Available at: <https://www.epilepsy.com/article/2020/3/concerns-about-covid-19-coronavirus-and-epilepsy> (accesat la 05.04.2020).
  72. Yazdany J., Kim A. Use of hydroxychloroquine and chloroquine during the COVID-19 pandemic: what every clinician should know. *Ann Intern Med.*, 2020; <https://doi.org/10.7326/M20-1334>.
  73. Shen Q. *et al.* Consensus recommendations for the care of children receiving chronic dialysis in association with the COVID-19 epidemic. *Pediatric Nephrology*, April 2020, doi: 10.1007/s00467-020-04555-x.
  74. Simonds A., Hanak A., Chatwin M. *et al.* Evaluation of droplet dispersion during non-invasive ventilation, oxygen therapy, nebuliser treatment and chest physiotherapy in clinical practice: implications for management of pandemic influenza and other airborne infections. *Health Technol Assess.*, 2010; 14:131-72.
  75. Shen K., Yang Y., Wang T. *et al.* Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr.*, 2020. doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7.
  76. Liu J., Cao R., Xu M. *et al.* Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection *in vitro*. *Cell Discov*, 2020; 6: 1-4.
  77. 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. doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
  78. Cao B., Wang Y., Wen D. *et al.* Atrialo flopinavir-ritonavirin adults hospitalized with severe Covid-19. *NengljMed*, 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>.
  79. National Health Commission of the People's Republic of China. Nursing standards for severe and critically ill patients of coronavirus disease 2019. <https://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/8235a35f35574ea79cdb7c261b1e666e.shtml> (accesat la 15.03.202).
  80. National Health Commission of the People's Republic of China. Clinical treatment plan for plasma recovery in patients recovering from coronavirus disease 2019 (Trial second edition). <https://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7658/202003/61d608a7e8bf49fca418a6074c2bf5a2.shtml> (accesat la 10.03.2020).
  81. Zhou G., Chen S., Chen Z. Back to the spring of Wuhan: facts and hope of COVID-19 outbreak. *Front. Med.* 2020. doi.org/10.1007/s11684-020-0758-9 [Epub ahead of print].
  82. Endoscopy Committee, Pediatric Section of Chinese Medical Doctor Association; Pediatric Respiratory Endoscopy Committee, Endoscopists Section of Chinese Medical Doctor Association; Bronchoscopy Collaboration Subgroup of Respiratory Group, Pediatric Section of Chinese Medical Association *et al.* Recommendations on the pediatric flexible bronchoscopy during the outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARSCoV-2) infection in China (Trial Edition). *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2020; 35: 92-6.



## ARTICOL DE SINTEZĂ

## Particularitățile clinice ale pacienților vârstnici cu infecție SARS-CoV-2: revista literaturii

Gabriela Șoric<sup>1†</sup>, Ana Popescu<sup>1†</sup>, Ana Popa<sup>1†</sup>, Nicolae Bodrug<sup>1†</sup>

<sup>1</sup>Laboratorul științific de gerontologie, Disciplina de geriatrie și medicina muncii, Departamentul de medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 07.07.2020

Data acceptării spre publicare: 08.08.2020

### Autor corespondent:

Gabriela Șoric, cercetător științific  
Laboratorul științific de gerontologie  
Disciplina de geriatrie și medicina muncii  
Departamentul de medicină internă  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”  
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004  
e-mail: gabriela.soric@usmf.md

### Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Din cauza lipsei informației referitor la prevenția, diagnosticul, evoluția și tratamentul noului tip de coronavirus, cunoscut drept COVID-19, la anumite categorii de populație, legate de riscul mărit de complicații și deces, este esențial să existe un diagnostic corect și rapid, în scopul inițierii tratamentului, cât mai curând posibil, pentru un prognostic favorabil, în grupul de populație vârstnică, în special la cei cu comorbidități și risc mărit de agravare.

### Ipoteza de cercetare

Expunerea unei sinteze narative a literaturii contemporane referitoare la prezentarea cât mai amplă a informației despre apariția și evoluția noului coronavirus la populația vârstnică, precum și aprecierea formelor cu evoluție gravă și riscurilor la pacienții vârstnici cu comorbidități.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Articolul prezintă o sinteză a studiilor contemporane la nivel internațional privind particularitățile manifestărilor clinice ale pacienților vârstnici infectați cu noul tip de coronavirus.

### Rezumat

**Introducere.** În decembrie 2019, apariția mai multor cazuri de pneumonie de origine necunoscută în provincia Hubei din China a dus la identificarea, în ianuarie 2020, a unui nou coronavirus SARS-CoV-2. Acesta afectează mai

## REVIEW ARTICLE

## Clinical particularities of elderly patients with SARS-CoV-2 infection: literature review

Gabriela Șoric<sup>1†</sup>, Ana Popescu<sup>1†</sup>, Ana Popa<sup>1†</sup>, Nicolae Bodrug<sup>1†</sup>

<sup>1</sup>Scientific laboratory of gerontology, Discipline of geriatrics and occupational medicine, Department of internal medicine, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 07.07.2020

Accepted for publication on: 08.08.2020

### Corresponding author:

Gabriela Șoric, researcher  
Scientific laboratory of gerontology  
Discipline of geriatrics and occupational medicine  
Department of internal medicine  
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy  
165, Ștefan cel Mare și Sfânt bd., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004  
e-mail: gabriela.soric@usmf.md

### What it is not known yet, about the topic

Due to the lack of information on the prevention, diagnosis, evolution and treatment of the new type of coronavirus, known as COVID-19, of certain groups of population related to the increased risk of complications and death, it is essential to have a correct and rapid diagnosis, in order to initiate treatment, as soon as possible, for a favorable prognosis for the elderly population group, especially with comorbidities and increased risk of aggravation.

### Research hypothesis

The presentation of a narrative synthesis of the contemporary literature, regarding the widest possible presentation of the information about the appearance and evolution of the new coronavirus in the elderly population, as well as the appreciation of the forms with serious evolution and risks in elderly patients with comorbidities.

### Article's added novelty on this scientific topic

The article presents a synthesis of contemporary international studies on the particularities of the clinical manifestations of elderly patients infected with the new type of coronavirus.

### Abstract

**Introduction.** In December 2019, the appearance of several cases of pneumonia of unknown origin in the Hubei province of China, led to the identification, in January 2020, of a new SARS-CoV-2 coronavirus. It, most frequently, affects

frecvent bărbații din grupa de vârstă mijlocie și vârstnici, având cea mai înaltă pondere de mortalitate (8-15%) în rândul celor cu vârsta peste 80 de ani. Cele mai severe cazuri par a fi prezentate de către persoanele vârstnice și cele cu comorbidități, în special, hipertensiune arterială, diabet zaharat și boli cardio-respiratorii.

**Material și metode.** Informația a fost căutată în bazele de date *PubMed*, *Cochrane*, *Elsevier*, *Springer*, inclusiv, pe paginile oficiale ale Societății Europene de Geriatrie, Societățile Naționale de Geriatrie și Gerontologie Franceză, Americană, Italiană și Elvețiană, pentru identificarea revistelor științifice dedicate COVID-19. Au fost selectate surse publicate în perioada decembrie 2019 – mai 2020, în limbile engleză și franceză, cu aplicarea următoarelor cuvinte cheie: „SARS CoV-2”, „COVID-19”, „clinical characteristics older adult CoV-2”, „clinical manifestation and diagnosis”, „coronavirus impact”, „elderly”. Au fost selectate 29 de publicații: studii clinice și reviste de literatură.

**Rezultate.** Rezultatele studiilor au relevat febra, simptomul mai puțin frecvent la persoanele vârstnice. Dispneea a fost mai frecventă și mai severă la adulții vârstnici. Pneumonia bilaterală a avut un indice de severitate mai mare la adulții vârstnici, cu implicarea mai multor arii pulmonare, afectare bilaterală cu implicarea alveolară și interstițială. Simptomele generale, cum ar fi astenia, anorexia, mialgia, cefaleea, anosmia, au avut o frecvență mai mică și nu au fost stabilite diferențe statistic semnificative între grupurile de vârstnici și adulții tineri. Dintre manifestările digestive, cele mai frecvent raportate au fost durerea abdominală și / sau diareea, care au predominat la grupul de pacienți vârstnici. Comorbiditățile au fost mai frecvente la vârstnici și au asociat o rată înaltă a mortalității.

**Concluzii.** Simptomatologia tipică maladiei COVID-19, nu este întotdeauna prezentă la persoanele vârstnice. Evoluția severă a maladiei, decompensarea poliorganică, dependența și rata înaltă a mortalității sunt asociate vârstei înaintate, comorbidităților, în special, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, și bolile cardio-respiratorii.

**Cuvinte cheie:** SARS-CoV-2, COVID-19, vârstnici, manifestări clinice, diagnostic.

## Introducere

În decembrie 2019, apariția mai multor cazuri de pneumonie de origine necunoscută în provincia Hubei din China a dus la identificarea, în ianuarie 2020, a unui nou coronavirus [1, 2]. În timp ce majoritatea persoanelor cu COVID-19, dezvoltă doar o boală ușoară sau necomplicată, aproximativ 14% dezvoltă o boală gravă, care necesită spitalizare și oxigenoterapie, iar 5% necesită internare în secția de terapie intensivă [3]. Susceptibilitatea pentru infecție este asociată vârstei, sexului masculin și comorbidităților [4, 5].

Tabloul clinic complet nu este încă bine conturat, deoarece simptomele raportate, variază de la cazuri asimptomatice și ușoare până la cazuri severe, cum ar fi, sindromul de de-

middle-aged and elderly men, with the highest mortality rate (8-15%) among those over 80 years of age. The most severe cases seem to be presented by the elderly and those with comorbidities, especially hypertension, diabetes and cardio-respiratory diseases.

**Material and methods.** The information was searched in *PubMed*, *Cochrane*, *Elsevier* and *Springer* databases, including the pages of the official websites of the European Geriatric Society, the French, American, Italian and Swiss National Geriatrics and Gerontology Societies, to identify COVID-19 scientific journals. Sources published between December 2019 and May 2020, in English and French, were selected using the following keywords: “SARS CoV-2”, “COVID-19”, “clinical characteristics older adult CoV-2”, “clinical manifestation and diagnosis”, “coronavirus impact”, “elderly”. Were selected 29 publications: clinical trials and literature review.

**Results.** The results of studies revealed fever that was less common in the elderly. Dyspnea was more common and severe in older adults. Bilateral pneumonia had a higher severity index in elderly adults, with the involvement of several lung areas, bilateral involvement with alveolar and interstitial involvement. General symptoms, such as asthenia, anorexia, myalgia, headache, anosmia, had a lower frequency, and no statistically significant differences were established between the elderly and young adult groups. Among the digestive manifestations, the most frequently reported were abdominal pain and / or diarrhea, which predominated in the group of elderly patients. Comorbidities were more common in the elderly and associated a high mortality rate.

**Conclusions.** Typical COVID-19 disease symptoms are not always present in the elderly. Severe disease progression, polyorganic decompensation, dependence, and high mortality are associated with old age, comorbidities, especially hypertension, diabetes and cardiorespiratory disease.

**Key words:** SARS CoV-2, COVID-19, elderly, clinical manifestations, diagnosis.

## Introduction

In December 2019, the appearance of several cases of pneumonia of unknown origin in the Hubei province of China led to the identification, in January 2020, of a new coronavirus [1, 2]. While most people with COVID-19 develop only a mild or uncomplicated disease, about 14% develop a serious illness that requires hospitalization and oxygen therapy, and 5% require hospitalization in the intensive care unit [3]. Susceptibility to infection is associated with age, male sex and comorbidities [4, 5].

The complete clinical picture is not yet well defined, as reported symptoms range from asymptomatic and mild to severe cases, such as acute respiratory distress syndrome,

tresă respiratorie acută, stare septică sau șoc septic, precum și insuficiență poliorganică, inclusiv leziuni renale acute și cardiace, înregistrând un risc înalt de mortalitate la persoanele vârstnice [6, 7, 8, 9]. Raportul Organizației Mondiale a Sănătății din 28 februarie 2020, pe baza a 55.924 de cazuri confirmate în China, a prezentat rate de mortalitate de 14,8% la pacienții în vârstă peste 80 de ani și 8% la cei cu vârste cuprinse între 70 și 79 de ani comparativ cu persoanele de 50 de ani, de mai puțin de 0,5% [10, 11]. Susceptibilitatea populației vârstnice la infecția SARS-CoV-2, a fost explicată prin procesele fiziologice legate de îmbătrânire, cum ar fi, fragilitatea și comorbiditățile care reduc rezerva funcțională a organismului, care, la rândul său, scade capacitatea intrinsecă și rezistența, și subminează rezistența pacienților la boli și infecții [12, 13].

Cel mai frecvent simptom studiat, conform diferitor cohorte de pacienți cu COVID-19, este febra (83-98%), urmată de oboseală (70%) și tuse uscată (59%); simptomele gastro-intestinale sunt relativ neobișnuite, care îl diferențiază de SARS și MERS. Majoritatea infecțiilor cu SAR-CoV-2 sunt ușoare (80%), cu o perioadă obișnuită de recuperare de 2 săptămâni. COVID-19 afectează, mai frecvent, bărbații din grupa de vârstă mijlocie și vârstnici, cu cea mai înaltă pondere de mortalitate (8-15%) în rândul celor cu vârsta peste 80 de ani [13, 14]. Simptomatologia tipică nu este întotdeauna prezentă la persoanele vârstnice, care pot fi asimptomatici sau cu manifestări nespecifice, cum ar fi, declinul fizic și cognitiv, confuzii, delir și căderi [15].

Două studii mari de cohortă din China au documentat o prevalență COVID-19 de la 15,1% la 26,2% la persoanele cu vârsta  $\geq 60$  de ani, aproximativ o treime din cazuri au fost grave cu o rată a mortalității de aproximativ 5% [16, 17]. Situația din Italia a fost raportată ca fiind și mai dramatică, cu rate ale mortalității de 35,6 % și 52,3 % pentru persoanele în vârstă de 70 de ani și, respectiv, 80 de ani [18]. Populația vârstnică, cu siguranță, este populația cu risc crescut pentru o evoluție severă a maladiei COVID-19, dar vârsta în sine nu poate fi principalul contribuitor. Populația vârstnică se caracterizează prin prevalența ridicată a multimorbidității, a fragilității și modificărilor fundalului biologic, aceste aspecte pot complica evoluția bolii. În plus, prezența sindroamelor geriatrice, în special a dizabilității fizice și a tulburărilor cognitive, poate juca un rol suplimentar în agravarea prognosticului și creșterea riscului de severitate a maladiei COVID-19 la vârstnici [17].

### Material și metode

Informația a fost căutată în bazele de date *PubMed*, *Cochrane*, *Elsevier*, *Springer*, inclusiv, pe paginile oficiale ale Societății Europene de Geriatrie, Societățile Naționale de Geriatrie și Gerontologie Franceză, Americană, Italiană și Elvețiană, pentru identificarea revistelor științifice dedicate COVID-19. Au fost selectate surse publicate în perioada decembrie 2019 – mai 2020, în limbile engleză și franceză, cu aplicarea următoarelor cuvinte cheie: „SARS CoV-2”, „CO-

septic condition or septic shock and polyorganic failure, including acute kidney damage and cardiac, registering a high risk of mortality in the elderly [6, 7, 8, 9]. The World Health Organization report of 28 February 2020, based on 55.924 confirmed cases in China, showed mortality rates of 14.8% in patients over 80 years old and 8% in those aged between 70 and 79 years compared to 50-year-old less than 0.5% [10, 11]. The susceptibility of the elderly population to SARS-CoV-2 infection, has been explained by physiological processes related to aging, such as fragility and comorbidities that reduce the body's functional reserve, which in turn decreases intrinsic capacity and resistance and undermines patients' resistance to disease and infection [12, 13].

The most common symptom studied, according to different cohorts of patients with COVID-19 is fever (83-98%), followed by fatigue (70%) and dry cough (59%); gastrointestinal symptoms are relatively unusual that differentiate it from SARS and MERS. Most SAR-CoV-2 infections are mild (80%), with a normal recovery period of 2 weeks. COVID-19 most frequently affects middle-aged and elderly men, with the highest mortality rate (8-15%) among those over 80 years [13, 14]. Typical symptoms are not always present in the elderly who may be asymptomatic or with nonspecific manifestations, such as physical and cognitive decline, confusion, delirium and falls [15].

Two large cohort studies in China documented a prevalence of COVID-19 from 15.1% to 26.2% in people aged  $\geq 60$  years, about one-third of cases were severe with a mortality rate of about 5% [16, 17]. The situation in Italy has been reported as even more dramatic, with mortality rates of 35.6% and 52.3% for people aged 70 and 80, respectively [18]. The elderly population is certainly the population at high risk for a severe evolution of COVID-19 disease, but age itself cannot be the main contribution. The elderly population is characterized by the high prevalence of multimorbidity, fragility and changes in the biological background, these aspects can complicate the evolution of the disease. In addition, the presence of geriatric syndromes, especially physical disability and cognitive impairment, may play an additional role in worsening the prognosis and increasing the risk of severity of COVID-19 disease in the elderly [17].

### Material and methods

The information was searched in *PubMed*, *Cochrane*, *Elsevier* and *Springer* databases, including the pages of the official websites of the European Geriatric Society, the French, American, Italian and Swiss National Geriatric and Gerontology Societies, to identify dedicated scientific journals COVID-19. Sources published between December 2019 and May 2020, in English and French, were selected using the following keywords: “SARS CoV-2”, “COVID-19”, “clinical characteristics older adult CoV-2”, “clinical manifestation and diagnosis”, “coronavirus impact”, “elderly”. The bibliography of selected publications was also studied. From the publications identified by the search engines, a selection was made regarding

VID-19”, „clinical characteristics older adult CoV-2”, „clinical manifestation and diagnosis”, „coronavirus impact”, „elderly”. De asemenea, a fost studiată și bibliografia publicațiilor selectate. Din rândul publicațiilor identificate de motoarele de căutare, a fost efectuată o selecție în materie, de corespundere a cuvintelor cheie, disponibilitatea textului integral și existența, în conținut, a manifestărilor clinice ale SARS-CoV-2 la populația vârstnică. Au fost incluse în revista literaturii toate publicațiile științifice relevante scrise în engleză sau franceză. Comentariile non-științifice, rapoarte și articole de știri au fost excluse din analiză. Conform motorului de căutare au fost selectate 29 de publicații: studii clinice și revista de literatură.

## Rezultate

### Spectrul manifestărilor clinice

Conform rezultatelor studiilor, persoanele vârstnice prezintă simptome similare ale SARS-CoV-2, comparativ cu persoanele mai tinere. Primele manifestări la pacienții geriatrici, legate de maladia COVID-19, raportate de către Nguyenau S. *et al.* au fost: agravarea stării generale, diminuarea mobilității pe fon de mialgii și persistența stării de slăbiciune generală. Unele manifestări clinice la vârstnici, descrise de acest grup de autori (Tabelul 1), pot apărea izolat sau chiar pot preceda cu câteva zile apariția simptomelor respiratorii sau a stării febrile [15].

**Tabelul 1.** Manifestările tipice și atipice asociate infecției SARS-CoV-2 la persoanele vârstnice.

**Table 1.** Typical and atypical manifestations associated with SARS-CoV-2 infection in the elderly.

Sistem <i>System</i>	Simptome <i>Symptoms</i>
Sindroame geriatrice <i>Geriatric syndromes</i>	Sindrom confuzional acut, sindrom de cădere <i>Acute confusional syndrome, fall syndrome</i>
Semne generale <i>General signs</i>	Febră, alternare între hipo- și hipertermie <i>Fever, alternation between hypo- and hyperthermia</i>
Cardiovascular <i>Cardiovascular</i>	Hipotensiune, sincope, instabilitate hemodinamică <i>Hypotension, syncope, hemodynamic instability</i>
Respirator <i>Respiratory</i>	Tuse, dispnee, polipnee, sindrom de detresă respiratorie <i>Cough, dyspnoea, polypnea, respiratory distress syndrome</i>
Neurologic <i>Neurological</i>	Letargie, AVC <i>Lethargy, stroke</i>
ORL <i>Otolaryngology</i>	Anosmie, disgeuzie, odinofagie <i>Anosmia, dysgeusia, odynophagia</i>

Rezultatele studiilor care au raportat date comparative ale manifestărilor clinice și cele paraclinice între populația ≤60 de ani și cei ≥60 de ani, concluzionează, că febra a fost unul dintre primele simptome ale maladii, urmată de tuse și dispnee. Febra a fost mai puțin frecventă la persoanele vârstnice 77,8% comparativ cu cele tinere 78,95% (alternare între hipo- și hipertermie). Totodată, diferență semnificativă între grupuri de vârstă pentru tuse, astenie sau manifestările digestive, nu au fost înregistrate [19].

Datele studiului realizat de către Godaert L. *et al.* pe lângă simptomatologia comună maladii COVID-19, au stabilit de-

the correspondence of the key words, the availability of the full text and the existence, in content, of the clinical manifestations of SARS-CoV-2 in the elderly population. We have included in the literature review all relevant scientific publications written in English or French. Non-scientific comments, reports and news articles were excluded from the analysis. According to the research engine, 29 publications were selected (clinical trials and literature review).

## Results

### The spectrum of clinical manifestations

According to the results of the studies, the elderly show similar symptoms of SARS-CoV-2, compared to the younger people. The first manifestations in geriatric patients, related to COVID-19 disease reported by Nguyenau S. *et al.* were the worsening of the general condition, the diminished mobility on the background of myalgia and the persistence of the general state of weakness. Some clinical manifestations in the elderly, described by this group of authors (Table 1), may appear in isolation or may even precede the onset of respiratory symptoms or fever [15].

The results of studies that reported comparative data of clinical and paraclinical manifestations between the population ≤60 years and those ≥60 years, conclude that fever was one of the first symptoms of the disease, followed by cough and dyspnea. Fever was less common in the elderly 77.8%

compared to young 78.95% (alternation between hypo- and hyperthermia). At the same time, no significant difference between age groups for cough, asthenia or digestive manifestations was not recorded [19].

The data of the study conducted by Godaert L. *et al.* in addition to the common symptoms of COVID-19 disease, established delirium as an early manifestation in the elderly at 52.9% in patients with a mean age of 86.5 years. Fall syndrome has also been reported as the first sign of infection in 23.5% of elderly patients [20].

The next most common clinical manifestation was cough,

lirul ca manifestare precoce la vârstnici la 52,9% la pacienții cu vârsta medie de 86,5 de ani. De asemenea, sindromul de cădere, a fost raportat ca primul semn al infecției la 23,5% de pacienți vârstnici [20].

Următoarea manifestare clinică după frecvență a fost tusea, observată de la 33,3% la 70,6% dintre pacienți vârstnici, înregistrând o pondere mai mică comparativ cu adulții tineri la care tusea a fost înregistrată de la 39,4% la 79% de cazuri [15, 19, 22, 28]. Alte simptome respiratorii, cum ar fi dispneea, la adulții vârstnici a fost determinată de la 28,6% la 64,7% comparativ cu adulții tineri, la care a fost determinată o pondere de la 11,1% la 18,2% de cazuri [19, 22, 28]. Cazurile de congestie nazală au fost mai puține, 5,56%-9%, fără diferență statistic semnificative între adulții vârstnici și adulții tineri [8, 22].

Chen *et al.* au relatat cea mai severă afecțiune respiratorie – pneumonia bilaterală, determinată la 75% dintre pacienți, cu o evoluție severă, complicată cu sindromul de detresă respiratorie acută la 17% dintre pacienți [24]. Un alt studiu realizat pe un lot de 138 de pacienți internați cu diagnosticul de pneumonie COVID-19, 26,1% au constituit vârstnicii (vârsta medie de 66 de ani), care au avut o evoluție mai severă a maladiei și au necesitat tratament în secția de terapie intensivă, 72,2% dintre pacienți au avut comorbidități, comparativ cu pacienții care nu au primit tratament în unitatea de terapie intensivă (vârsta medie de 51 de ani, comorbidități în 37,3% de cazuri) [25]. Totodată, indicele severității pneumoniei la persoanele vârstnice, a fost mai mare comparativ cu persoanele de vârstă medie: scorul PSI, 95-148 vs. 55-107;  $p < 0.001$ . Datele imagistice, relatate în studii au relevat că leziunile pulmonare au fost mai severe la vârstnici, cu implicare a mai multor arii pulmonare, afectare bilaterală cu implicarea alveolară și interstițială de două ori mai frecventă decât la adulții tineri [19, 21, 27].

Simptomele generale, cum ar fi astenia, anorexia, mialgia, cefaleea, anosmia, au avut o frecvență mai mică, și nu au fost stabilite diferențe statistic semnificative între grupurile de vârstnici și adulții tineri. Astfel, astenia a fost raportată în studii de la 28% la 40,6% de pacienți vârstnici, comparativ cu pacienții mai tineri de la 7,89% la 23% [19, 20, 21, 22]. Mialgia, într-un șir de studii, a fost stabilită la adulții vârstnici de la 12,5% la 15% comparativ cu adulții tineri, respectiv, de la 10% la 15% [8, 22, 28].

Dintre manifestările digestive, cele mai frecvent raportate au fost durerea abdominală și / sau diareea, care au predominat la grupul de pacienți vârstnici. Astfel, la pacienții vârstnici a fost stabilit un procentaj de la 21,4% la 44% și respectiv la adulții tineri, de la 6,8% la 20% de cazuri [8, 21]. Studiul retrospectiv, realizat de către Wang L. *et al.* pe un lot de 339 de cazuri confirmate de COVID-19 cu vârsta de peste 60 de ani, a fost raportată anorexia la 28,9% de vârstnici [28].

SARS-2 poate manifesta neuro-invazivitate, care ar putea afecta tabloul clinic al pacienții vârstnici [26]. Dintre manifestările neurologice ale maladiei COVID-19, cel mai frecvent

observat în 33.3% to 70.6% of elderly patients, with a lower proportion compared to young adults in whom the cough was recorded from 39.4% to 79% of patients [15, 19, 22, 28]. Other respiratory symptoms, such as dyspnea, in elderly adults were determined from 28.6% to 64.7% compared to young adults, in which a proportion of 11.1% to 18.2% of cases [19, 22, 28]. Cases of nasal congestion were fewer, 5.56%-9%, with no statistically significant difference between older adults and young adults [8, 22].

Chen *et al.* reported the most severe respiratory disease – bilateral pneumonia, caused in 75% of patients, with a severe evolution, complicated by acute respiratory distress syndrome in 17% of patients [24]. Another study conducted on a group of 138 hospitalized patients diagnosed with COVID-19 pneumonia, 26.1% were elderly (mean age 66 years), who had a more severe course of the disease and needed treatment in intensive care unit, 72.2% of patients had comorbidities, compared to patients who did not receive treatment in the intensive care unit (mean age 51 years, comorbidities in 37.3% of cases) [25]. At the same time, the severity index of pneumonia in the elderly was higher compared to the middle-aged: PSI score, 95-148 versus 55-107;  $p < 0.001$ . Imaging data, reported in studies, revealed that lung lesions were more severe in the elderly, involving several lung areas, bilateral involvement with alveolar and interstitial involvement twice as common as in young adults [19, 21, 27].

General symptoms, such as asthenia, anorexia, myalgia, headache, anosmia, were less frequent, and no statistically significant differences were established between the elderly and young adult groups. Thus, asthenia has been reported in studies from 28% to 40.6% of elderly patients, compared to younger patients from 7.89% to 23% [19, 20, 21, 22]. Myalgia, in a number of studies, has been established in older adults from 12.5% to 15% compared to young adults, respectively, from 10% to 15% [8, 22, 28].

Among the digestive manifestations, the most frequently reported were abdominal pain and/or diarrhea, which predominated in the group of elderly patients. Thus, in elderly patients a percentage was set from 21.4% to 44% and in young adults, respectively, from 6.8% to 20% of cases [8, 21]. The retrospective study, conducted by Wang L. *et al.* on a group of 339 confirmed cases of COVID-19 over the age of 60, reported anorexia in 28.9% of the elderly [28].

SARS-CoV-2 may show neuro-invasiveness that could affect the clinical picture in elderly patients [26]. Among the neurological manifestations of COVID-19 disease, the most common symptom in elderly patients was delirium in 52.9% of cases [15]. It is noteworthy that other neurological signs were recorded in a lower share in older adults compared to young adults, so dizziness was reported in 3.8% of the elderly versus 16.8% of young patients [29], headache – 3.5% versus 13.1% and acute stroke in 2.8% of young patients [28].

The comorbidities reported in the studies were hypertension 15-30%, diabetes 16.0-20%, cardiovascular diseas-

simptom înregistrat la pacienții vârstnici a fost delirul la 52,9% de cazuri [15]. De remarcat este faptul, că alte semne neurologice au fost înregistrate într-o pondere mai mică la adulții vârstnici comparativ cu adulții tineri, astfel, senzația de amețeală a fost raportată la 3,8% de vârstnici vs. 16,8% de pacienți tineri [29], cefaleea – 3,5% versus 13,1% și accidentul cerebral acut la 2,8% de pacienți tineri [28].

Comorbiditățile relatate în studii au fost hipertensiunea arterială 15-30%, diabetul zaharat 16,0-20%, bolile cardiovasculare 8-15,7%, boala cerebrovasculară 6.2%, boala renală cronică 2,8-3,8%, boala cronică a ficatului 0,6%, BPOC 6,2%, cancerul 4,4%, boala autoimună, care au corelat cu severitatea maladiei și rata crescută a mortalității la pacienții vârstnici [11, 23, 28]. De remarcat este faptul că, persoanele în vârstă de 70 de ani au avut un interval de timp mai scurt (11,5 zile) între primul simptom și deces, decât subiecții mai tineri (20 de zile), ceea ce sugerează că maladia a progresat mai rapid la adulții vârstnici [25].

### Concluzii

Situația pandemiei COVID-19, cu care ne confruntăm actualmente, reprezintă una dintre cele mai importante urgențe geriatrice din anul 2020. Simptomatologia tipică nu este întotdeauna prezentă la persoanele vârstnice, care pot fi asimptomatici sau cu manifestări atipice, cum ar fi, declinul fizic și cognitiv, confuzii, delir și căderi. Vârsta, comorbiditățile, diminuarea funcționalității fizice și cognitive – sunt indicatorii unui prognostic nefavorabil. Evoluția severă a maladiei, decompensarea poliorganică, dependența și rata înaltă a mortalității au fost asociate vârstei înaintate, comorbidităților, în special, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, și bolile cardio-respiratorii.

### 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 versiia finală a articolului.

### Declarația de conflict de interese

Nimic de declarat.

### Referințe / references

- Zhu N., Zhang D., Wang W. *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*, 2020; 382 (8): 727-733.
- Placais L., Richier Q. COVID-19: caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie. *La Revue de Médecine Interne*, 2020; 41 (5): 308-318.
- Organisation mondiale de la Santé. Disponibil la adresa: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331659/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.4-fre.pdf> (accesat la 11.05.2020).
- Fehr A., Channappanavar R., Perlman S. Middle East respiratory syndrome: emergence of a pathogenic human coronavirus. *Annu Rev Med.* 2017, 68: 387-99.
- Adhikari S., Meng S., Wu Y. *et al.* Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty*, 2020; 9: 29. <https://idpjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40249-020-00646-x> (accesat 11.05.2020).
- Zhonghua L., Bing X. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in Chi-

es 8.0-15.7%, cerebrovascular disease 6.2%, chronic kidney disease 2.8-3.8%, chronic kidney disease liver 0.6%, COPD 6.2%, cancer 4.4%, autoimmune disease, which correlated with disease severity and increased mortality rate in elderly patients [11, 23, 28]. It is noteworthy that 70-year-olds had a shorter time interval (11.5 days) between the first symptom and death than younger subjects (20 days), suggesting that the disease progressed faster in older adults [25].

### Conclusions

The situation of the COVID-19 pandemic, which we are currently facing, is one of the most important geriatric emergencies in 2020. Typical symptoms are not always present in the elderly who may be asymptomatic or with atypical manifestations, such as physical and cognitive decline, confusion, delirium and falls. Age, comorbidities, decreased physical and cognitive functionality are indicators of an unfavorable prognosis. Severe disease progression, polyorganic decompensation, dependence and high mortality have been associated with old age, comorbidities, especially high blood pressure, diabetes, and cardio-respiratory disease.

### 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.



- na. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32064853> (accesat 11.05.2020).
7. Chih-Cheng L., Yen Hung L., Cheng Y. *et al.* Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): facts and myths. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. In press.
  8. 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; 8 (5): 475-481.
  9. Wilson N., Kvalsvig A., Barnard L. *et al.* Case-fatality risk estimates for COVID-19 calculated by using a lag time for fatality. *Emerg Infect Dis*, 2020; 26 (6): doi: [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/6/20-0320\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/6/20-0320_article) (accesat 11.05.2020).
  10. Worldometer. COVID-19 Coronavirus (COVID-19) Mortality Rate. <https://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-death-rate/> (accesat 11.05.2020)
  11. 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 study. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32171076> (accesat 11.05.2020).
  12. Cesari M., Araujo de Carvalho I., Amuthavalli Thiyagarajan J. *et al.* Evidence for the domains supporting the construct of intrinsic capacity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2018; 73: 1653-1660.
  13. Bonanada C., García-Blasa S., Tarazona-Santabalbinab F. *et al.* Coronavirus: the geriatric emergency of 2020. Joint document of the Section on Geriatric Cardiology of the Spanish Society of Cardiology and the Spanish Society of Geriatrics and Gerontology. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 2020; 73 (5): 410-417.
  14. Raman S., Madhulata A., Mayank G. *et al.* Clinical characteristics and differential clinical diagnosis of Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Coronavirus Disease, 2019 (COVID-19)*, 2020: 55-70.
  15. Nguyen S., Major K., Cochet C. *et al.* Infection COVID-19 chez les personnes âgées en Suisse Romande. Un état des lieux entre croyances, convictions et certitudes. *RMS*, 2020; 16 (691-2): 835-838.
  16. Yang Y., Lu Q., Liu M. *et al.* Epidemiological and clinical features of the 2019 novel coronavirus outbreak in China. *Med Rxiv*, 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.10.20021675v1.full.pdf> (accesat 11.05.2020).
  17. Aprahamian I., Cesari M. Geriatric syndromes and SARS-CoV-2: more than just being old. *The Journal of Frailty and Aging (JFA)*. <http://dx.doi.org/10.14283/jfa.2020> (accesat 11.05.2020).
  18. Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763667> (accesat 11.05.2020).
  19. Liu K., Chen Y., Lin R. *et al.* Clinical features of COVID-19 in elderly patients: a comparison with young and middle-aged patients. *J Infect*, 2020: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32171866> (accesat 12.05.2020).
  20. Godaert L., Proye E., Demoustier-Tampere D. Clinical characteristics of older patients: the experience of a geriatric short-stay unit dedicated to patients with COVID-19 in France. *Journal of Infection*, 2020: 8-12.
  21. Zhu T., Wang Y., Zhou S. *et al.* Comparative study of chest computed tomography features in young and older adults with coronavirus disease (COVID-19). *J Thorac Imaging*, 2020: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32235187> (accesat 12.05.2020).
  22. 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: 1054-1062.
  23. Huang C., Wang Y., Li X. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020; 395: 497-506.
  24. 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; 395: 507-13.
  25. Wang D., Hu B., Hu C. *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 2020b. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585> (accesat 12.05.2020).
  26. Li Y., Bai W., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*, 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.25728> (accesat 14.05.2020).
  27. Zu Z., Jiang M., Xu P. *et al.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a perspective from China. *Radiology*, 2020: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200490> (accesat 14.05.2020).
  28. Wang L., Wenbo H., Xiaomei Y. *et al.* Coronavirus disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infect*, 2020: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7118526/> (accesat 13.05.2020).
  29. Mao L., Jin H., Wang M. *et al.* Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*, 2020: <https://jamanetwork.com/journals/jama-neurology/fullarticle/2764549> (accesat 14.05.2020).



## ARTICOL DE SINTEZĂ

## Infecția cu COVID-19, particularități clinico-diagnostice și tratament la copii

**Eva Gudumac**

*Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.*

**Data primirii manuscrisului: 10.06.2020**

**Data acceptării spre publicare: 10.06.2020**

**Autor corespondent:**

*Eva Gudumac, dr. hab. șt. med., prof.univ., acad. AȘM, Om Emerit  
Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”  
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004  
e-mail: eva.gudumac@usmf.md*

## REVIEW ARTICLE

## Clinical features, diagnosis and treatment of COVID-19 infection in children

**Eva Gudumac**

*Chair of pediatric surgery, orthopedics and anesthesiology “Natalia Gheorghiu”, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.*

**Manuscript received on: 10.06.2020**

**Accepted for publication on: 10.06.2020**

**Corresponding author:**

*Eva Gudumac, PhD, univ. prof., ASM academician, Emeritus Person  
Chair of pediatric surgery, orthopedics and anesthesiology “Natalia Gheorghiu”  
bd. Stefan cel Mare, 165 Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004  
e-mail: eva.gudumac@usmf.md*

### Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

În pofida modalităților noi de diagnostic, și a implimentării noilor protocoale de tratament, infecția dată rămâne o entitate ce determină noi și noi cazuri de decese, preponderent la pacienții, care au mai mulți factori predispozanți și cu imuno-deficiență majoră.

### Ipoteza de cercetare

O cunoaștere mai aprofundată a mecanismelor fiziopatologice a infecției cu COVID-19 ar permite de a elabora noi tehnici de diagnostic a infecției date și de a efectua un diagnostic diferențiat cu alte infecții virale sau bacteriene, cât și de a elabora noi algoritmi de tratament farmacologic antiviral.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

S-a constatat că CD147, un receptor din membrana celulelor gazdă, este o cale nouă pentru invazia SARS-CoV-2. Astfel, medicamentele care interferează cu complexul proteina virală SP / CD147, sau influențează expresia CD147 din membrana celulelor gazdă pot inhiba invazia și diseminarea virală între alte celule, inclusiv în celulele progenitoare / stem.

### What is not known yet, about the topic

Despite the new ways of diagnosis, and the implementation of new, treatment protocols, COVID-19 remain an entity that causes new and new cases of death, mainly in patients, who have several predisposing factors and major immunodeficiency.

### Research hypothesis

A best investigation of the pathophysiological mechanisms of COVID-19 infection would lead to the development of the new techniques for diagnosing and to make a differentiated diagnosis with other viral or bacterial infections as well as to develop new antiviral pharmacological treatment algorithms.

### Article's added novelty on this scientific topic

CD147, a host cell membrane receptor, has been found to be a novel pathway for SARS-CoV-2 invasion. Thus, drugs that interfere with the SP / CD147 viral protein complex, or influence CD-147 expression in the host cell membrane, may inhibit viral invasion and spread among other cells, including stem cells.

### Rezumat

**Introducere.** COVID-19, noua boală coronavirus cauzată de sindromul respirator acut sever coronavirus 2 (SARS-CoV-2), a devenit din 11 martie 2020 o pandemie la nivel mondial cu consecințe dezastruoase pentru întreaga omenie-

### Abstract

**Introduction.** The novel coronavirus disease, COVID-19, caused by severe acute respiratory syndrome of coronavirus 2 (SARS-CoV-2), leading to a global pandemic on March 11, 2020 and bringing disastrous consequences for the whole

re, ce impune masuri stringente de căutare continuă a remediilor medicamentoase eficiente. COVID-19 a generat un mare interes în rândul medicilor și a oamenilor de știință de pe tot globul pământesc, astfel la momentul actual numărul publicațiilor a atins un număr înalt care, din păcate, însă, nu au prezentat rezultate pozitive întru stoparea acestei pandemii. În baza aceluiași studii, se poate remarca faptul că, deși copiii sunt mai puțin sensibili la virusul SARS-CoV-2, nu se exclud cazurile de evoluție severă și în rândul acestora. Studiarea și abordarea în continuare a acestei probleme, devine, astfel indispensabilă întru reevaluarea tacticilor de diagnostic, cât și conduitei pacientului infectat cu virusul SARS-CoV-2, și nu în ultimul rând, elaborarea a noi metode de tratament eficiente.

**Material și metode.** Au fost studiate o diversitate de publicații din reviste cunoscute, cumulate pe parcursul întregii perioade pandemice. Totodată, am prezentat datele unui studiu recent, martie 2020, o analiza retrospectivă a datelor clinice ale 113 pacienți decedați de COVID-19. Bibliografia finală a inclus 38 de referințe.

**Rezultate.** În pofida modalităților noi de diagnostic, infecția data rămâne o entitate ce nu presupune un tratament specific, care ar prezenta rezultate vădite pe parcursul pandemiei. Se observă acea tendință de-a acționa pe diverse căi terapeutice, printre care: (1) utilizarea preparatelor cu interferon, imunoglobulinelor intravenoase, inhibitori ai proteazelor, cât și plasmei convalescente.

**Concluzii.** O cunoaștere mai aprofundată a mecanismelor fiziopatologice a infecției cu COVID-19 ar permite de a elabora noi tehnici de diagnostic a infecției date și de a efectua un diagnostic diferențiat cu alte infecții virale sau bacteriene, cât și de a elabora noi algoritmi de tratament farmacologic.

**Cuvinte cheie:** SARS-CoV-2, COVID-19.

## Introducere

COVID-19, noua boală coronavirus cauzată de sindromul respirator acut sever coronavirus 2 (SARS-CoV-2) și care a izbucnit la sfârșitul anului 2019 la Wuhan, China, a devenit din 11 martie 2020 o pandemie la nivel mondial, cu consecințe dezastruoase pentru întreaga omenire. Astăzi, există peste 5 milioane de cazuri confirmate de COVID-19 cu peste 300.000 de victime în lume. COVID-19 a generat un mare interes în rândul medicilor și a oamenilor de știință de pe tot globul pământesc. A apărut un număr fără precedent de publicații științifice, în care sunt reflectate date despre diferite aspecte ale epidemiologiei, răspândirii, manifestărilor clinice, patogenie, strategii de tratament, prevenire și management.

## Material și metode

Au fost studiate o diversitate de publicații din reviste cunoscute, cumulate pe parcursul întregii perioade pandemice. Totodată am prezentat datele unui studiu recent, martie 2020, o analiza retrospectivă a datelor clinice ale 113 paci-

of mankind. Today, over 5 million cases of COVID-19 were confirmed and over 300,000 deaths occurred worldwide. COVID-19 has generated great interest among doctors and scientists around the world. According to present data, children are reported to be less sensitive to SARS-CoV-2 virus, although, cases of severe evolution are not excluded. The further study of this problem becomes indispensable for the re-evaluation of diagnostic tactics, as well as for the behavior the patient infected with the SARS-CoV-2 virus and the elaboration of the new effective treatment methods.

**Material and methods.** A variety of publications, accumulated throughout the pandemic period, from well-known journals have been studied. We also presented the data of a recent study, March 2020, a retrospective analysis of clinical data of 113 patients who died of COVID-19. The final bibliography included 38 references.

**Results.** Despite the new diagnostic methods, this infection remains a significant cause of mortality, mostly in patients who have several predisposing factors and a major immune deficiency, hemostasis and other disorders. There is a tendency to act in various therapeutic ways, including: (1) the use of interferon as therapy, intravenous immunoglobulins, protease inhibitors and convalescent plasma.

**Conclusions.** Further studies of the pathophysiological mechanisms of COVID-19 infection would allow discovering new techniques for diagnosing and differentiating this disease with other viral or bacterial infections, as well as to develop new antiviral pharmacological algorithms, including vaccines, which combined with other remedies will allow improving the prognosis and reducing mortality in the early stages of infection.

**Key words:** SARS-CoV-2, COVID-19.

## Introduction

The novel coronavirus disease, COVID-19, caused by severe acute respiratory syndrome of coronavirus 2 (SARS-CoV-2), broke out in late 2019 in Wuhan, China, leading to a global pandemic on March 11, 2020 and bringing disastrous consequences for the whole of mankind. Today, over 5 million cases of COVID-19 were confirmed and over 300,000 deaths occurred worldwide. COVID-19 has generated great interest among doctors and scientists around the globe. An unprecedented number of scientific works have been published, which reveal data on various aspects of COVID-19 epidemiology, spread, clinical manifestations, pathogenesis, treatment strategies, prevention and management.

## Material and methods

A variety of publications, accumulated throughout the pandemic period, from well-known journals have been studied. We also presented the data of a recent study, March 2020, a retrospective analysis of clinical data of 113 patients

enți decedați de COVID-19. Bibliografia finală a inclus 38 de referințe.

## Rezultate

### *Rezultatele necropsiei pacienților decedați*

Analiza retrospectivă a datelor clinice ale 113 pacienți decedați de COVID-19 [1] a stabilit următoarele date. Vârsta medie a pacienților decedați a constituit 68 de ani, ceea ce este mai mare decât cea a pacienților recuperați – 51 de ani. Printre cei decedați, a predominat sexul masculin – 73%. Hipertensiunea arterială cronică și alte comorbidități cardiovasculare au fost mai frecvente la pacienții decedați (48%) și, respectiv, (14%), decât la pacienții recuperați (24% și 4%). Dispneea, stresul toracic și tulburarea conștiinței au fost mai frecvente la pacienții decedați – (62%), (49%) și (22%), decât la pacienții recuperați – (31%), (30%) și (1%). Perioada mediană de la debutul bolii până la deces la pacienții decedați a fost de 16 zile (intervalul intercuartil 12-20 zile). Leucocitoza a fost prezentă la 50% pacienți care au decedat, față de 4% la cei care s-au recuperat. Limfopenia a fost prezentă în (91%) și respectiv (47%). Nivelul ALAT și ASAT (afectarea ficatului – sindromul citolitic hepatopriv), creatininei (afectarea renală), creatinfosfokinazei, LDH, troponinei cardiace I (ThI), ale pro-NT-BNP – biomarkerii afecțării acute ale cardiomiocitului, al leziunilor cardiovasculare și D-dimerii – indică la prezența trombinemiei și fibrinolizei (sindromului CID – un sindrom paradoxal, când în circulația sangvină sunt prezenți microtrombi de fibrină care blochează microcirculația pe fundalul hemoragiilor răspândite, provocate de coagulopatia de consum) au fost semnificativ mai mari la pacienții decedați decât la pacienții recuperați.

Complicațiile observate mai frecvent la pacienții decedați au fost sindromul de detresă respiratorie acută (100%), insuficiență respiratorie de tip I (51%), sepsis (100%), leziuni cardiace acute (77%), insuficiență cardiacă (49%), alcaloză (40%), hiperkaliemie (37%), leziuni renale acute (25%), encefalopatie hipoxică (20%). Pacienții cu comorbidități cardiovasculare au avut mai multe șanse să dezvolte complicații cardiace. Indiferent de istoricul bolilor cardiovasculare, leziunile cardiace acute și insuficiența cardiacă au fost mai frecvente la pacienții decedați [2].

Infecția cu coronavirus 2 cu sindrom respirator sever acut (SARS) poate provoca inflamații pulmonare și sistemice, ceea ce duce la disfuncții multiorganice la pacienții cu risc ridicat. Sindromul de detresă respiratorie acută și insuficiența respiratorie, sepsisul, leziunile cardiace acute și insuficiența cardiacă au fost cele mai frecvente complicații critice în timpul exacerbării infecției cu COVID-19.

### *Sursele de infecție și poarta de intrare*

Poarta de intrare a agentului patogen este epiteliul tractului respirator superior și celulele epiteliale ale stomacului și intestinelor. Celulele endoteliale au o poziție cheie în reacțiile inflamatorii locale, a mediatorilor inflamației citokinice, fiind situate strategic la limita sânge-țesut. Implicarea funcțională a endotelului în sistemul cascadei proteolitice,

who died of COVID-19. The final bibliography included 38 references.

## Results

### *Autopsy results of deceased patients*

The retrospective study conducted on the clinical data of 113 patients, who died of COVID-19 [1] showed the following results. The mean age of deceased patients was 68 years, which is higher than that of recovered patients – 51 years. The death rate was predominantly higher in male patients – 73%. Chronic hypertension and other cardiovascular comorbidities were found more common in deceased patients (48% and 14%, respectively) than in recovered patients (24% and 4%, respectively). Dyspnea, chest tightness and impaired consciousness were more common in deceased patients – 62%, 49% and 22% of cases than in 31%, 30% and 1% of recovered patients, respectively. The median time from the disease onset to death was 16 (interquartile range 12.0-20.0) days among deceased patients. Leukocytosis was present in 50% of patients who died, compared to 4% of cases who recovered. Lymphopenia was present in 91% and 47%, respectively. The assessment of ALAT and ASAT (liver disease – hepatoprive cytolysis syndrome), creatinine (kidney damage), creatine phosphokinase, LDH, cardiac troponin I (ThI), NT-proBNP biomarkers of acute cardiomyocyte injury, cardiovascular disease and D-dimers, indicating thrombinemia and fibrinolysis (DIC syndrome is a phenomenon, characterized by deposition of fibrin microthrombi within the bloodstream, blocking small blood vessels, and being related to an underlying profuse bleeding due to consumption coagulopathy) showed significantly higher indices in dead patients than in those who recovered.

The most common complications in deceased patients were acute respiratory distress syndrome (100%), type I respiratory failure (51%), sepsis (100%), acute heart disease (77%), heart failure (49%), alkalosis (40%), hyperkalemia (37%), acute kidney injury (25%), and hypoxic – ischemic encephalopathy (20%). Patients with cardiovascular comorbidities were more likely to develop heart complications. Regardless of patient's cardiovascular disease history, acute heart impairment and heart failure were more commonly reported in deceased patients [2].

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) might cause lung and systemic inflammation, leading to multiple organ failure in high-risk patients. Acute respiratory distress syndrome, respiratory failure, sepsis, acute heart injury and heart failure were the most common critical complications during exacerbation of COVID-19 infection.

### *Sources and gateways for infection*

The pathogen enters the epithelium of the upper respiratory tract and the epithelial cells of the stomach and intestines. Endothelial cells are major participants in inflammatory reactions and mediators of cytokine inflammation due to their strategic location at the blood-tissue boundary. The role of endothelial function in the proteolytic cascade

al interacțiunii celulare și a modulării mediatorilor este foarte importantă. În condiții normale, celulele endoteliale nu au funcție trombogenică, în timp ce fiind stimulate, devine dominantă activitatea procoagulantă. În sepsis, șoc septic și MODS la nivelul endoteliului se rupe echilibrul între activitatea nontrombogenică și trombogenică, în favoarea celei trombogenice.

Deși COVID-19 afectează în mod preferențial plămâni și tractul respirator, pacienții cu forme severe de COVID-19, de asemenea, pot prezenta simptome neurologice (cum ar fi dureri de cap, amețeli, hipogeuzie și nevralgii) și complicații, inclusive, encefalopatie, boli cerebrovasculare acute, afectarea a conștiinței și leziuni musculare scheletice [3].

Afectarea creierului se poate produce prin placa osului etmoid (*Lamina cribrosa*) sau prin diseminarea SARS-CoV-2 din circulația sistemică, primul simptom fiind modificarea simțului mirosului (hiposmia), precum și edemul mucoasei nazofaringelui [4]. Virusii corona nu sunt neurotropi și prima lor țintă este epiteliul respirator.

Etapă inițială a infecției este penetrarea SARS-CoV-2 în celulele țintă având receptori ai enzimei de conversie a angiotensinei de tip II (ACE2). Cu toate acestea, ținta principală și realizabilă rapid sunt celulele alveolare de tip II (AT2) ale plămânilor, ceea ce determină dezvoltarea pneumoniei.

#### **Caracteristica epidemiologică**

La moment, se admite că peste 341 de tulpini de virusuri au fost eliberate în biosferă, cu ținte pe tot globul. Particulele de COVID sunt virusuri acoperite cu un strat lipoproteic, nanoparticule de aerosoli capabile să supraviețuiască câteva ore sau zile în aer sau pe diverse suprafețe. Principala sursă de infecție este persoana bolnavă, inclusiv cea aflată în perioada de incubație a bolii. Transmiterea infecției se realizează pe calea aeriană, prin aerosoli în timpul tusei, strănutului și vorbirii cu omul bolnav la o distanță apropiată (mai mică de 2 m). Calea de transmitere prin contact are loc în timpul strângerilor de mână și a altor forme de contact direct cu o persoană infectată, precum și prin produsele alimentare, suprafețele și obiectele contaminate cu virusul. Se știe că la temperatura camerei SARS-CoV-2 este capabil să-și mențină viabilitatea pe diferite obiecte de mediu timp de cel puțin 3 zile.

Conform datelor științifice, este posibilă transmiterea virusului pe cale fecal-orală. ARN SARS-CoV-2 a fost depistat la examinarea materiilor fecale de la pacienți. Proteina nucleocapsidică COVID-19 a fost găsită în citoplasma celulelor epiteliale ale glandelor salivare, stomacului, duodenului și rectului, tractului urinar. A fost stabilit rolul COVID-19 ca infecție asociată cu furnizarea de îngrijiri medicale. În concluzie, prima linie de apărare este sistemul imunitar uman, combinat cu izolarea socială.

#### **COVID-19, mecanisme de patogenie**

După cum s-a relatat, receptorul țintă pentru atașarea la celulă și interiorizarea ulterioară a virusului este receptorul enzimei ACE2. Receptorii ACE2 sunt prezenți pe celulele tractului respirator, rinichi, esofag, vezica urinară, ileon,

system, cell interaction and mediator modulation is highly important. Normally, endothelial cells do not exhibit thrombogenic properties while being stimulated, the procoagulant activity increases. The balance between non-thrombogenic and thrombogenic activity of endothelium cells is impaired during sepsis, septic shock and MODS, resulting in an increased thrombogenicity.

Although COVID-19 typically affects the lungs and respiratory tract, patients with severe forms of COVID-19 may also experience neurological symptoms (such as headaches, dizziness, hypogeusia, and neuralgia) and complications, including encephalopathy, acute cerebrovascular disease, impaired consciousness and skeletal muscle damage [3].

Brain damage might occur through the ethmoid bone (*Lamina cribrosa*) or via SARS-CoV-2 spread into the blood flow; the first symptom being reported is the loss of smell (hyposmia), as well as swelling of the nasopharyngeal mucosa [4]. Corona viruses are neurotropic types and their primary target is the respiratory epithelium.

At the early stage of infection, SARS-CoV-2 penetrates into the target cells, binding to type II angiotensin-converting enzyme (ACE2) receptors. However, alveolar cells type II (AT2) of the lungs are the main and rapidly achievable target, which result in pneumonia.

#### **Epidemiological features**

Currently, over 341 known virus strains spread into the biosphere to target people around the world. COVID particles are viruses coated with a lipoprotein layer, aerosol nanoparticles, which are able to survive for hours or even days in the air and on various surfaces. The diseased person is the main source of infection, including those during the disease incubation period. The infection is transmitted by airborne particles or aerosols during coughing, sneezing and talking to the infected individual at a close distance (less than 2 meters). The disease transmission route occurs during handshaking and direct contact with an infected person, as well as via food, surfaces and other contaminated items. At room temperature, SARS-CoV-2 is known to maintain its viability on various environmental objects for at least 3 days.

According to some scientific data, the virus is likely to be transmitted via the fecal-oral pathway. SARS-CoV-2 RNA was found in stool tests of infected patients. The nucleocapsid protein COVID-19 was found in the cytoplasm of epithelial cells of the salivary glands, stomach, duodenum and rectum, and urinary tract. The risk of COVID-19 infection has also been associated with medical care providers. In conclusion, the first-line defense is the human immune system and social isolation.

#### **The pathogenic mechanisms of COVID-19**

As it has already been reported, ACE 2 enzyme is the target receptor for viral attachment and its subsequent internalization. ACE2 receptors are found on the cells of the respiratory tract, kidney, esophagus, bladder, ileum, heart, and CNS. After entering the cell, the RNA virus is released into the cytoplasm for translation and replication, followed

inimă, SNC. După intrarea în celulă, ARN-ul virusului este eliberat în citoplasmă, apoi tradus și replicat, după formarea proteinei de înveliș și încorporarea în ea a ARN, virusul este eliberat în circulație [5]. Pe de altă parte, s-a constatat că COVID-19 poate interacționa și cu forma solubilă a ACE2 prezentă în plasmă și alte fluide ale organismului, prevenind astfel legarea particulei virale la ACE2 din membrana celulară și împiedicând replicarea ulterioară a virusului în țesuturi [6]. În plus, virusul are tropism pentru progenitorii celulelor stem hematopoietice din linia roșie a sângelui. Virusul invadează aceste celule folosind CD147 / basigină sau EMMPRIN – o proteină transmembranară găsită pe aceste și alte celule / țesuturi [7, 8].

Odată ajuns în interior, virusul interacționează cu hemoglobina și porfirina (complex proteic care leagă fierul). Virusul poate provoca, de asemenea, hemoliză.

Susceptibilitatea la SARS-CoV-2 este determinată și de grupa sanguină; grupa sanguină A (II) este cea mai afectată, în timp ce grupa sanguină O (I) pare să fie protejată [9].

Eritrocitele sunt puternic implicate în fiziopatologia COVID-19. S-a demonstrat că ORF8 și proteinele virale de suprafață (orf1ab, ORF10 și ORF3a) provoacă modificări profunde ale structurii moleculare ale hemoglobinei ceea ce afectează schimbul de gaze sangvine transportul O<sub>2</sub> și dioxidului de carbon. În rezultat, are loc o creștere a proceselor inflamatorii în plămâni, hipoxemie, dezvoltarea simptomelor de detresă respiratorie acută (ARDS) și la deficiențe multiple de organ. Legarea proteinelor virale la hem explică, de asemenea, apariția așa-numitului simptom de sticlă mată la pacienții cu coronavirus asimptomatic: se manifestă printr-o scădere a transparenței țesutului pulmonar datorită scăderii aerisirii alveolelor și acumulării de hemoglobină și a detritului celular în alveole. Un alt simptom este creșterea feritinei în sângele unor pacienți [10].

Lezarea zonei alveolare cauzată de infecția cu SARS-CoV-2 poate provoca un micro-mediul proinflamator, declanșând un răspuns aberant cu înlocuirea parțială a țesutului normal cu țesut fibros [11].

Atât în faza precoce, cât și cea severă a COVID-19, are loc o implicare puternică a componentelor inflamatorii legate de sindromul de eliberare de citokine (CRS), denumit și „furtună de citokine” [12, 13].

Sindromul include leziuni endoteliale sistemice, care se manifestă clinic ca efuzii pleurale, edem, hipertensiunea abdominală, pierderea de lichid în spațiul al treilea, epuizarea lichidului intravascular și hipotensiunea.

Deși sistemele respiratorii și imune sunt principalele ținte ale COVID-19, au fost observate și leziuni renale acute, însoțite de proteinuria [14]. Printre factorii care contribuie la leziunile renale acute, în afară de receptorul ACE2, un rol cheie se atribuie hipoxiei sistemice, tulburărilor de coagulare, preparatelor nefrotoxice sau hiperventilării pulmonare excesive. Astfel, cercetările actuale oferă dovezi convingătoare ale invaziei COVID-19 în țesutul renal, fapt ce va contribui mult la înțelegerea mecanismelor patogenice ale infecției cu SARS-CoV-2 [15].

by coat protein formation from RNA and virus spread into the blood flow [5]. On the other hand, it has been reported that COVID-19 may interact with soluble ACE2, found in plasma and other body fluids, thus preventing the virus from binding to ACE2 from the cell membrane, as well as further viral replication within the tissues [6]. Moreover, the virus shows tropism for red blood cell progenitor cells. The virus invades these cells via CD147 / basigin or EMMPRIN, which is a transmembrane protein found in these and other cells / tissues [7, 8].

Once inside, the virus interacts with hemoglobin and porphyrin (an iron-binding protein complex). The virus might also cause hemolysis.

Blood types have also been determined to be susceptible to SARS-CoV-2, thus blood group A (II) is the most affected, whereas blood group O (I) seems to be protected [9].

*Red Blood Cells are strongly involved in the pathophysiology of COVID-19.* ORF8 and surface viral proteins (orf1ab, ORF10 and ORF3a) have been proved to cause deep changes in the molecular structure of hemoglobin, which interferes with blood gas exchange, namely the transport of O<sub>2</sub> and carbon dioxide. Consequently, it might result in acute inflammatory response in the lungs, hypoxemia, acute respiratory distress syndrome (ARDS) and multiple organ failure. The binding of virus proteins to them might also trigger the so-called frosted-glass symptom in asymptomatic coronavirus-infected patients, which is characterized by a decrease in the transparency of lung tissue due to low ventilation of the alveoli and accumulation of hemoglobin and cellular debris. Another symptom is the elevated ferritin level in the blood of some patients [10].

The alveolar damage caused by SARS-CoV-2 infection generates a pro-inflammatory microenvironment, triggering an aberrant response with partial replacement of normal tissue with fibrous tissue [11].

In both the early and late stages of COVID-19 there is a strong inflammatory response related to cytokine release syndrome (CRS), also called “cytokine storm” [12, 13].

The syndrome includes systemic endothelial lesions, which is the clinical presentation of pleural effusions, edema, intra-abdominal hypertension, third-space fluid loss, intravascular fluid depletion and hypotension.

Although the respiratory and immune systems are the main targets of COVID-19, acute kidney failure accompanied by proteinuria has also been reported [14]. The contributing factors of acute kidney damage, apart from ACE2 receptor, include systemic hypoxia, coagulation disorders, nephrotoxic preparations or excessive pulmonary hyperventilation. Thus, current researches provide convincing evidence of COVID-19 invasion into the renal tissue, which will greatly enable understanding of the pathogenic mechanisms of SARS-CoV-2 infection [15].

COVID-19 may lead to cardiac involvement and myocardial injury via the following mechanisms: (1) indirect injury due to an increased cytokine and inflammatory immune

COVID-19 poate duce la implicarea cardiacă și injurii miocardice prin următoarele mecanisme: (1) leziune indirectă datorată creșterii citokinelor și a răspunsului imun inflamator; (2) invazia directă a cardiomiocitelor de către SARS-CoV-2; și (3) deteriorările respiratorii provocate de către virus cauzează hipoxie care duce la stres oxidativ și injuria cardiomiocitelor [16].

Receptorii ACE 2 se găsesc și pe celulele gliale din neuro-nii creierului și cei ai coloanei vertebrale. Virusul COVID-19 poate avea proprietăți neuroinvasive și poate provoca complicații neurologice. Deși mecanismul exact de neuroinvasie este încă neclar, au fost sugerate unele căi de penetrare, cum ar fi epiteliul olfactiv, infecția celulară, transmisia trans-sinaptică. Mecanismul neuropatologic al afectării SNC COVID-19 are ca rezultat o deteriorare neurologică probabilă prin două mecanisme; leziuni cerebrale hipoxice cauzate de pneumonia severă și hipoxie sistemică și leziunile mediate de imunitate [17, 18]. Nu se exclude că virusul poate afecta centrul de reglare cardiorespirator de la baza creierului, provocând grave complicații neurologice, manifestate sub formă de atacuri de anxietate, stări de agitație și dificultăți de respirație care în combinație cu pneumonia, pot duce la stop cardiac și deces [18].

În al doilea rând, una din cele mai grave complicații ale COVID-19 este debutul SARS. Anume SARS provoacă insuficiență pulmonară, renală și multiorganică, acesta fiind kille-rul fatal. În combinație cu afectarea și deteriorarea centrului de reglare cardiopulmonar și răspunsul imun deteriorat și efectele lor asupra organismului ca unitate fiziologică, avem o suferință extrem de severă care provoacă o insuficiență sistemică [19].

În al treilea rând, deoarece toate sistemele de adaptare și protecție suferă, se intensifică creșterea bacteriilor și / sau ciupercilor, fungilor și / sau protozoarelor. Infecția bacteriană devine a treia cauză de condamnare la moarte impusă victimei [20]. După cum se știe, flora intestinală activă și sănătoasă este esențială pentru supraviețuire. Evident că, utilizarea necalculată, exagerată a antibioticelor ar putea slăbi sistemul imunitar al victimei și ar conduce la decese. Deaceea, datele clinice privind infecțiile bacteriene și fungice sunt valoroase în ghidarea tratamentului COVID-19 bazat pe dovezi. Astfel, este necesar studierea infecțiilor bacteriene sau fungice la pacienții cu COVID-19 sub aspect epidemiologic (rata incidenței, caracteristici epidemice, factori de risc etc.), bacteriologic (agenții patogeni și sensibilitatea lor la medicamente, oferind astfel dovezi teoretice și faptice pentru un tratament precis) și clinic (prevenirea și controlul exact al complicațiilor infecției, reducerea mortalității pacienților) [20].

Manifestările clinice de suspexie la COVID-19 sunt semnele infecției respiratorii acute (temperatura corpului peste 37,5°C și unul sau mai multe dintre următoarele simptome: tuse uscată sau cu spută, spasm, dispnee, etanșitate în piept, saturația sângelui în oxygen la puls-oximetrie ( $SpO_2 \leq 95\%$ ), dureri în gât, gaturai și alte simptome catarale slăbiciune, du-

response, (2) direct invasion of cardiomyocytes by SARS-CoV-2, and (3) respiratory damage caused by the virus leads to hypoxia and then to oxidative stress and cardiomyocyte injury [16].

ACE 2 receptors are also found on glial cells in the brain and spinal cord neurons. COVID-19 virus can exert neuroinvasive properties, thus causing neurological complications. Although the exact mechanism of neuroinvasion has not yet been established, some dissemination pathways have been suggested, such as through the olfactory epithelium cells, cell infection, and trans-synaptic transfer. The neuropathological mechanism of COVID-19-associated CNS involvement results in neurological damage via two mechanisms: hypoxic brain damage caused by severe pneumonia and systemic hypoxia and immunity-mediated injury [17,18]. The virus is likely to affect the brainstem cardiorespiratory control center, causing serious neurological complications, characterized by anxiety attacks, nervousness and breathing difficulties, which associated with pneumonia, can lead to cardiac arrest and even death [18].

Secondly, one of the worst COVID-19-related complications is the onset of SARS, which is specifically responsible for pulmonary, renal and multiple organ failure, being actually a fatal killer. The impairment and failure of the cardiorespiratory control center, combined with the damaged immune response, might affect the whole body as a physiological unit; leading to an extremely severe patient's suffering and causing a systemic failure [19].

Thirdly, an increase in bacteria and / or fungi, fungi and / or protozoa growth occur due to the compromised adaptive and protective immune mechanisms. Bacterial infection becomes the third leading cause of death among virus-infected patients [20]. It is well-known that an active and healthy intestinal flora is essential for survival. However, the irrational and excessive use of antibiotics will undoubtedly weaken the casualty's immune system and lead to death. Therefore, clinical data on bacterial and fungal infections are valuable in management of evidence-based COVID-19 treatment. Thus, the study of bacterial or fungal infections in patients with COVID-19 in terms of epidemiological (incidence rate, epidemic characteristics, risk factors etc.), bacteriological (pathogens and their drug susceptibility to provide theoretical and factual background in proper treatment) and clinical (prevention and accurate complication control of infections, reducing patient mortality rate) data is required [20].

Clinical suspicion of COVID-19 includes signs of acute respiratory infection (over 37.5°C fever, and one or more of the following symptoms: dry cough or with sputum, spasm, dyspnea, chest tightness, blood oxygen saturation, measured at pulse oximetry ( $SpO_2 \leq 95\%$ ), sore throat, coryza and other catarrhal symptoms, such as weakness, headache, anosmia, diarrhea if other known causes are missing, which might explain the clinical picture, regardless of the epidemiological history [21] COVID-19 infection is confirmed via a positive laboratory-based molecular assay for detecting SARS-CoV-2

ri de cap, anosmie, diaree în absența altor cauze cunoscute care explică tabloul clinic, indiferent de istoricul epidemiologic [21]. Confirmarea infecției de COVID-19 se efectuează în baza testului de laborator pozitiv pentru prezența ARN SARS-CoV-2 cu folosirea metodei de amplificare a acidului nucleic, indiferent de manifestările clinice.

#### **Caracteristicile clinice ale infecției cu coronavirus**

Perioada de incubație este de la 2 la 14 zile, în medie de 5-7 zile [21, 22]. Caracteristic pentru COVID-19 este prezența simptomelor clinice ale infecției virale respiratorii acute: febra (>90%), tuse (uscăță sau cu o cantitate mică de spută) în 80% din cazuri, dispnee (55%), oboseală (44%), senzație de oboseală în piept (>20%). Pot fi, de asemenea, observate dureri în gât, nas curgător, anosmia și semne de conjunctivită. Cea mai severă dispnee se dezvoltă în a 6-8-a zi din momentul infecției. De asemenea, s-a constatat că printre primele simptome pot fi mialgia (11%), confuzia (9%), durerile de cap (8%), hemoptiza (5%), diareea (3%), greața, vărsăturile, palpitațiile. Aceste simptome la debutul infecției pot fi observate în absența creșterii temperaturii corpului.

#### **Variante clinice și manifestări ale COVID-19**

La 80% dintre pacienți, boala se evaluează într-o formă ușoară de infecție virală respiratorie acută. Vârsta medie a pacienților din China este de 51 de ani, cele mai severe forme s-au dezvoltat la pacienții vârstnici (60 de ani sau mai mult), printre pacienții bolnavi, sunt adesea notate astfel de boli concomitente precum diabetul zaharat (în 20%), hipertensiunea arterială (în 15%), alte boli cardiovasculare (15%).

Douăzeci la sută din cazurile confirmate înregistrate în China au fost clasificate ca fiind severe (la 15% dintre pacienți, 5% în stare critică). În cazuri severe, a fost adesea observată o boală a tractului respirator inferior, progresiv rapid, pneumonie, insuficiență respiratorie acută (IRA), ARDS, sepsis și șoc septic. În Wuhan, aproape la toți pacienții cu boală severă a fost înregistrată insuficiență respiratorie acută (IRA) progresivă: pneumonie diagnosticată la 100% dintre pacienți, iar ARDS la mai mult de 90% dintre pacienți, vârsta înaintată fiind asociată cu un risc mai mare de dezvoltare a ARDS și deces [23].

Dezvoltarea insuficienței respiratorii acute (IRA) este una dintre cele mai frecvente complicații ale COVID-19. La pacienții cu evoluția severă și extrem de severă (10-15%), după aproximativ a 5-a zi a bolii, persistă febra, apar simptome de insuficiență respiratorie, progresează modificările infiltrative în plămâni (pneumonie virală), ARDS. Chiar și în forma ușoară a COVID-19 la CT al plămânilor, la majoritatea pacienților s-au depistat modificări infiltrative – astfel, SARS-CoV-2 a fost detectat în prelevatele nazofaringiene la 59% dintre pacienți, iar prezența modificărilor infiltrative la CT pulmonară a fost observată la 88% dintre pacienții cu COVID-19 probabil [22, 23].

#### **Clasificarea severității COVID-19**

Forma ușoară – temperatura corpului sub 38,5°C, tuse, slăbiciune, dureri în gât. Lipsa criteriilor evoluției moderate și severe. Forma moderată – febră peste 38,5°C. Forma severă – FR

RNA, using the nucleic acid amplification method and regardless of the clinical manifestations.

#### **Clinical features of coronavirus infection**

The incubation period ranges from 2 to 14 days, on average 5-7 days [21, 22]. Characteristic clinical symptoms of COVID-19 are acute respiratory infections: fever (>90%), cough (dry or with a small sputum amount) in 80% of cases, dyspnoea – 55%, fatigue 44%, and chest tightness >20% of patients. Sore throat, runny nose, anosmia and conjunctivitis have also been reported. The most severe dyspnea develops on the 6th-8th day after being infected. The first symptoms have also been found to include myalgia (11%), confusion (9%), headaches (8%), hemoptysis (5%), diarrhea (3%), nausea, vomiting, and palpitations. These symptoms can be observed at the onset of the infection even if elevated body temperature is absent.

#### **Clinical variants and manifestations of COVID-19**

Milder form of acute respiratory viral infection was assessed in 80% of patients. The mean age of Chinese patients is 51 years, whereas the elderly patients (over 60 years old) developed the most severe conditions. Concomitant diseases including diabetes (in 20%), hypertension (in 15%), and other cardiovascular diseases (15%) have been reported among the diseased patients.

Twenty percent of cases, confirmed in China, were classified as severe (in 15% of patients, 5% were in critical condition). The severe cases were featured by lower respiratory tract disease, rapid evolution, pneumonia, acute respiratory failure (ARI), ARDS, sepsis and septic shock. In Wuhan, most of patients with severe diseases experienced progressive acute respiratory failure (ARF), thus pneumonia was diagnosed in 100% of patients and ARDS – in more than 90% of patients, the elderly age being associated with a higher risk of ARDS and even death [23].

Acute respiratory failure (ARI) is one of the most common complications related to COVID-19. Over 5 days of the disease onset, patients with severe and extremely severe evolution (10-15%) exhibit fever, symptoms of respiratory failure, infiltrative lung changes (viral pneumonia), and ARDS. Even in milder COVID-19 cases, the lung CT detected infiltrative changes in most patients, thus SARS-CoV-2 was detected in 59% nasopharyngeal samples, and the presence of infiltrative changes were recorded in 88% of patients, suspected of COVID-19 via lung CT scanning [22, 23].

#### **Classification of COVID-19 severity**

Milder forms are characterized by low-grade fever – below 38.5°C, coughing, malaise, and sore throat. The criteria for moderate and severe evolution are lacking. Moderate cases exhibit fever over 38.5°C. Severe forms present RR over 30 per min, SpO<sub>2</sub> ≤93%, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤300 mmHg. The chest X-ray, CT scan, and ultrasound imaging reveal progressive lung changes (an increased rate of lung changes by more than 50% within 24-48 hours). A reduced consciousness and anxiety have been reported. Patients show hemodynamic instability (systolic pressure – below 90 mmHg or diastolic blood pres-



peste 30 rpm,  $SpO_2 \leq 93\%$ ,  $PaO_2/FiO_2 \leq 300$  mmHg. Progresia modificărilor în plămâni în funcție de radiografie, CT, ecografie (o creștere a volumului de modificări la nivelul plămânilor cu mai mult de 50% după 24-48 de ore). Scăderea conștiinței, agitație. Hemodinamică instabilă (presiunea sistolică sub 90 mmHg sau tensiune arterială diastolică mai mică de 60 mmHg, diureză sub 20 ml/oră, lactat arterial  $>2$  mmol/l, qSOFA  $>2$  puncte). Forma extrem de severă – insuficiența respiratorie acută cu nevoia de susținere respiratorie (ventilație invazivă). Șoc septic. Insuficiență multiplă de organ.

#### *Date clinice de laborator*

Investigarea inițială de laborator clinic a inclus hemoleucograma completă, teste biochimice serice (inclusiv, funcția hepatică și renală, LDH, creatinfosfokinaza, ionograma, coagulograma și dozarea citokinelor). Probele respiratorii (sputa, bioprobele nazale și faringiene) au fost testate pentru a exclude dovezile altor infecții virale, inclusiv, gripa, virusul sincitial respirator, gripa aviară, virusul parainfluenza și adenovirus.

Examenul fizic pentru a stabili severitatea stării pacientului, include în mod obligatoriu: evaluarea mucoaselor vizibile ale tractului respirator superior, auscultația și percuția plămânilor, palparea ganglionilor limfatici, examinarea organelor abdominale cu determinarea dimensiunii ficatului și splinei, termometria, evaluarea nivelului conștiinței, evaluarea ritmului cardiac, tensiunii arteriale, ritmului respirator, puls-oximetria cu evaluarea concentrației  $SpO_2$  pentru detectarea insuficienței respiratorii și a severității hipoxemiei.

#### **Diagnosticul de laborator etiologic**

Detectarea ARN SARS-CoV-2 prin reacția de polimerizare în lanț. Diagnosticul de laborator și diagnosticul instrumental include hemoleucograma cu determinarea nivelului de eritrocite, hematocrit, globule albe, trombocite, formulei leucocitare.

- Analiza biochimică a sângelui (uree, creatinină, electroliți, enzime hepatice, bilirubină, glucoză, proteina totală, albumină, amilaza, lactat, LDH, troponină, ferritină).
- Nivelul de proteină C reactivă și citokina IL-6 pro-inflamatorie plasmatică (acestea corelează cu severitatea evoluției bolii, cu gradul infiltrării inflamatorii și cu prognosticul pneumoniei), aceasta fiind considerată cea mai importantă citokină cauzală în sindromul de eliberare de citokine (CRS). În rândul pacienților cu COVID-19, concentrația plasmatică a IL-6 este crescută la cei cu ARDS.
- Puls-oximetria cu măsurarea  $SpO_2$  permite detectarea insuficienței respiratorii și severitatea hipoxemiei. Puls-oximetria este o metodă simplă și fiabilă de screening care vă permite identificarea pacienților cu hipoxemie care au nevoie de suport respirator și de a evalua eficacitatea acesteia.
- Pacienților cu semne de insuficiență respiratorie acută (ARF) ( $SpO_2$  mai puțin de 90%) li se recomandă evaluarea gazelor arteriale cu determinarea  $PaO_2$ ,  $PaCO_2$ , pH, bicarbonaților, lactatului.
- Pacienților cu semne ale IRA li se va determina trombocritul, indicii coagulogramei – timpul parțial de trom-

sure- less than 60 mmHg, diuresis below 20 ml/hour, arterial lactate  $>2$  mmol/l, qSOFA  $>2$  points).

*Extremely severe form* involves acute respiratory failure that requires mechanical support for respiration (invasive ventilation), septic shock and multiple organ failure.

#### *Clinical laboratory data*

The initial clinical laboratory investigations included a complete blood count, serum biochemical tests (including liver and kidney function, LDH, creatine phosphokinase, ionogram, coagulogram and cytokine response). Respiratory tract samples (sputum, nasal and pharyngeal specimen) were assessed to exclude other possible viral infections, including influenza, respiratory syncytial virus, avian influenza, parainfluenza and adenoviruses.

The patient's physical examination, aimed to determine the disease severity, will necessarily include the assessment of visible mucous membranes of the upper respiratory tract, lung auscultation and percussion, palpation of the lymph nodes, examination of abdominal organs to determine the size of the liver and spleen, as well as the assessment of body temperature, level of consciousness, heart assessment, blood pressure, respiratory rate, pulse oximetry and  $SpO_2$  concentration to detect respiratory failure and the hypoxemia severity.

#### **Etiologic laboratory diagnosis**

Laboratory diagnosis and etiology: detection of SARS-CoV-2 RNA by chain polymerization reaction is carried out.

- CBC to determine the level of erythrocytes, hematocrit, white blood cells, platelets, and leukocyte count.
- Blood biochemistry (urea, creatinine, electrolytes, liver enzymes, bilirubin, glucose, total protein, albumin, amylase, lactate, LDH, troponin, and ferritin).
- CRP levels and plasma pro-inflammatory IL-6 cytokine levels (these indices correlate with the disease severity, the degree of inflammatory infiltration and the prognosis of pneumonia), which plays a major role in causation of cytokine release syndrome (CRS). Among patients with COVID-19, the plasma IL-6 level is increased in those with ARDS.
- $SpO_2$  measured by pulse oximetry allows determining respiratory failure (ARF) and hypoxemia severity. Pulse oximetry is a simple and reliable screening method that enables identifying patients with hypoxemia who require mechanic respiratory support, as well as assessing its effectiveness.
- Patients with signs of ARF ( $SaO_2 < 90\%$ ) are recommended to undergo arterial blood gas (ABG) analysis in order to determine  $PaO_2$ ,  $PaCO_2$ , pH, bicarbonate and lactate values.
- Patients with signs of IRA will be assessed for platelet and coagulogram indices – activated partial thromboplastin time, prothrombin time, international normalized ratio (INR), D-dimers and fibrinogen levels.
- The imaging research methods are used for primary diagnosis, dynamic assessment, determining criteria for ICU transfer and resuscitation, and patient's discharge.

boplastină activă, timpul de protrombină, raportul normalizat internațional (INR), D-dimerii și fibrinogenul.

- Metodele de cercetare imagistică sunt utilizate pentru diagnosticul primar, evaluarea dinamicii, determinarea indicațiilor pentru transferul la unitatea de terapie intensivă și reanimare, externare.

*Principii pentru alegerea metodelor de cercetare imagistice*

- Simptomele și semnele clinice ale infecțiilor virale respiratorii acute (chiar și pe fundalul datelor anamnestice relevante) sunt absente utilizarea metodelor imagistice nu este indicată.
- Simptomele și semnele clinice ale infecțiilor virale respiratorii acute sunt prezente – se recomandă examenul radiologic al organelor cutiei toracice (OCT).
- Există simptome și semne clinice ale infecțiilor virale respiratorii acute, sau doar suspiciunea de COVID-19 (inclusiv, pe baza datelor anamnestice):
  - se recomandă efectuarea tomografiei computerizate a organelor toracice;
  - se recomandă efectuarea unei analize cu raze X a OCT sau ecografia OCT, în absența posibilității tomografiei computerizate a OCT.
- Evaluarea dinamicii pneumoniei verificate COVID-19 cauzată de SARS-CoV-2 (COVID-19): tomografie computerizată a OCT; radiografia OCT (aparatură portabilă cu raze X) și examinarea cu ultrasunete a OCT (metodă suplimentară) la pacienții bolnavi critici care sunt în secția de terapie intensivă și reanimare, dacă este imposibil de transportat sau dacă nu este posibilă efectuarea unei tomografii computerizate.
- Electrocardiografia (ECG) standard este recomandată tuturor pacienților, deoarece infecția virală și pneumonia, pe lângă decompensarea bolilor cronice concomitente, crește riscul de tulburări de ritm și sindrom coronarian acut, a căror depistare la timp influențează semnificativ prognosticul.

În plus, anumite modificări ale ECG (de exemplu, prelungirea intervalului QT) necesită atenție atunci când se evaluează cardiotoxicitatea medicamentelor antibacteriene (fluoroquinolone respiratorii, macrolide), medicamentelor antimalarice utilizate în prezent ca medicamente etiotope pentru tratamentul COVID-19).

## Discuții

### **Particularitățile pneumoniei virale și ARDS în COVID-19**

ARDS în COVID-19 a fost diagnosticat, în mediu, la a 8-a zi de la debutul bolii, frecvența dezvoltării ARDS este de aproximativ 60%, indicele PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> la internarea în UCI 136 (103-234) mmHg. La pacienții cu ARDS cauzat de COVID-19, sunt descrise 2 tipuri de leziuni pulmonare:

1) *Tipul L* (de la "low", însemnând „jos”) – plămâni cu recrutabilitate (elasticitate) joasă, caracterizat prin elasticitate scăzută, masa redusă a plămânilor, cu zone de „sticlă mată” pe CT pulmonar, localizate subpleural și de-a lungul fisurilor interlobare, reexpansiunea pulmonară redusă – este

### *Criteria for imaging methods of choice*

- Absence of symptoms and clinical signs of acute respiratory viral infections (even based on the underlying relevant anamnestic data); the imaging methods are not indicated.
- Presence of symptoms and clinical signs of acute respiratory viral infections; chest X-ray assessment is recommended.
- There are symptoms and clinical signs of acute respiratory virus infections, or suspected COVID-19 infection (including the anamnestic data):
  - thoracic CT scan is recommended;
  - thoracic X-ray or ultrasound imaging are recommended, if thoracic CT scan is not available.
- The dynamic assessment of COVID-19 –related pneumonia caused by SARS-CoV-2 (COVID-19): thoracic CT scan; chest X-ray (portable X-ray machine) and chest ultrasound imaging (additionally) in critically diseased patients, who were admitted to ICU and resuscitation unit, if CT is not available due to patient's inability of being transported.
- Standard electrocardiography (ECG) is recommended for all patients, since viral infection and pneumonia, additionally to decompensation of concomitant chronic diseases, might increase the risk of arrhythmias and acute coronary syndrome, thus, a timely detection is significant for the disease prognosis.

Moreover, some ECG changes (e.g. a prolonged QT interval) require special attention when assessing the cardiotoxicity of antibacterial drugs (like respiratory fluoroquinolones and macrolides, as well as antimalarial drugs that are currently used as etiologic drugs for COVID-19 treatment).

## Discussion

### **COVID-19 – related pneumonia and ARDS**

COVID-19-related ARDS is diagnosed on the 8th day on average, after the onset of the disease, the incidence of ARDS is about 60%, the PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> index is 136 (103-234) mmHg at the time of hospitalization in ICU.

Patients with COVID-19-related ARDS exhibit 2 types of lung damage:

1) *L type* (meaning "low") – lungs with low recruitability, characterized by low elasticity, a reduced lung mass, and areas of "frosted glass" detected on lung CT, which are located subpleurally and along the interlobar fissures, a reduced pulmonary reexpansion, thus an artificial lung ventilation is indicated, 10-12 cm water column pressure.

2) *H type* (meaning "heavy") – lungs with high elasticity, characterized by alveolar collapse and atelectasis, an increased lung tissue mass or "wet lungs", high lung recruitment, thus artificial lung ventilation is indicated, 15-20 cm water column pressure.

*Supportive care* involve monitoring of vital signs and oxygen saturation (every eight hours; patients with severe condition require an on-going monitoring), strengthening supportive care, providing sufficient calories and maintaining

indicată ventilația artificială a plămânilor, 10-12 cm presiune coloană de apă.

2) *Tipul H* (de la "heavy", însemnând „greu”) – plămâni cu elasticitate ridicată, colapsul și atelectazia alveolelor, creșterea masei țesutului pulmonar „plămâni umezi”, recrutarea pulmonară ridicată – este indicată ventilația artificială a plămânilor, 15-20 cm presiune coloană de apă.

*Terapie de sprijin.* Semnele vitale și saturația de oxigen trebuie monitorizate (la fiecare opt ore; pacienții cu boală severă au nevoie de monitorizare continuă), întărirea tratamentului de susținere, furnizarea de calorii suficiente și măsuri de menținerea stabilității mediului intern, cum ar fi metabolismul hidric, electroliții și echilibrul acido-bazic, în special la pacienții bolnavi critici.

*Oxygenoterapie.* Oxigenoterapia suplimentară trebuie administrată imediat pacienților cu hipoxemie. Oxigenoterapia poate fi începută cu un debit de 5 L/min, iar saturația de oxigen țintă este saturația de oxigen  $\geq 90\%$  la pacienții adulți,  $\geq 92-95\%$  la gravide și  $\geq 94\%$  la pacienții care sunt în stare critică, cu tulburări respiratorii severe, șoc sau comă.

#### **Particularitățile evaluării copiilor cu COVID-19**

Conform datelor disponibile, se poate remarca faptul că copiii sunt mai puțin sensibili la virusul SARS-CoV-2, boala lor este mai ușoară, cu toate acestea, nu se exclud cazurile de evoluție severă. Copiii au o evoluție mai lină a patologiei date, decât adulții, dezvoltarea pneumoniei virale nu este caracteristică, simptomele sunt mai puțin pronunțate, rezultatele fatale sunt extrem de rare [26, 27, 28]. Fenomenul ar putea fi explicat prin aceea că la copii răspunsul imun în născut, prima linie de apărare împotriva agenților patogeni, tinde să fie mai activă, de aceea, copiii pot lupta împotriva infecției mai ușor decât adulții, manifestând doar simptome ușoare de boală. O altă explicație ar putea fi imaturitatea sistemului imunitar al copiilor care, probabil, nu este capabil să înceapă o furtună de citokine similară cu cea adultă. Nu se exclude ca distribuția receptorilor ACE2 membranari diferă la adulți și copii, iar din cauza imaturității, capacitatea de legare a receptorilor ACE2 la copii să fie mai mică decât cea la adulți. Pe de altă parte copii ar putea avea o concentrație plasmatică mai mare a receptorilor ACE2 solubili, iar interacțiunea particulelor virale cu acești receptori ar putea limita replicarea lor în țesuturi. În acest context, proteinele ACE2 umane recombinante solubile ar putea fi folosite ca un nou remediu terapeutic pentru a combate sau a limita progresia infecției cauzată de coronavirusuri [6, 29]. Sunt necesare studii aprofundate pentru confirmarea sau infirmarea acestor constatări.

În prezent, copiii cu infecție cu SARS-CoV-2 reprezintă de la 1% până la 5% în structura pacienților cu cazuri diagnosticate de boală. În diferite țări, cota parte a copiilor de la 0 la 19 ani cu COVID-19 variază ușor: în China până la – 2%, în Italia – 1,2%, în SUA – 5%. La copii, ca și la adulți, predomină febra și sindromul respirator, dar limfopenia și markerii inflamatori sunt mai puțin pronunțate. Boala este, de asemenea, înregistrată la nou-născuți, dar transmiterea intrauterină a infecției nu este dovedită [30].

steady internal medium, such as fluid metabolism, electrolyte and acid-base balance, especially in critically ill patients.

*Oxygen therapy.* Immediate additional oxygen therapy should be given to patients with hypoxemia. Oxygen therapy can be started at a flow rate of 5 L/min, and the target oxygen saturation is  $\geq 90\%$  in adult patients,  $\geq 92-95\%$  in pregnant women and  $\geq 94\%$  in critically ill patients with severe respiratory disorders, shock or coma.

#### **Characteristics of COVID-19 assessment in children**

According to present data, children are reported to be less sensitive to SARS-CoV-2 virus. The disease is milder in pediatric patients, although, cases of severe evolution are not excluded. Children develop a smooth evolution of the disease compared to adults, thus, viral pneumonia is not characteristic, the symptoms are less pronounced, and the fatal results are extremely rare [26, 27, 28]. The phenomenon is due to the child's more active innate immune response, which is the first line of defense against pathogens; therefore, children can fight the infection more easily than adults, showing only mild symptoms of the disease. Another fact is the immaturity of the children's immune system, which is probably not able to start a cytokine storm similar to the adult one. It cannot be excluded that distribution of membrane ACE2 receptors differs in adults and children, whereas due to immaturity, the binding property of ACE2 receptors in children is lower than in adults. On the other hand, children may have a higher plasma concentration of soluble ACE2 receptors; therefore, their interaction with viral particles may limit their replication within tissues. In this context, soluble recombinant human ACE2 proteins might have a new therapeutic potential for fighting off or limiting the evolution of coronavirus infection [6, 29]. Further studies are required to confirm or refute these findings.

Currently, children with SARS-CoV-2 infection make up 1% to 5% of diagnosed cases. The incidence of COVID-19 – diseased children aged from 0 to 19 years varies slightly among different countries, namely, in China – up to 2%, in Italy – 1.2%, and in the US – 5% of cases. Fever and respiratory syndrome predominate both in children and adults, whereas lymphopenia and inflammatory markers are less pronounced. The disease is also reported in newborns; however, no data regarding intrauterine transmission have been proven [30].

The incubation period in children ranges between 2-10 days, most often 2 days. The clinical symptoms of COVID-19 in children correspond to the clinical picture of an acute respiratory viral infection caused by other viruses: fever, cough, sore throat, sneezing, malaise, and myalgia. The fever severity may differ, viz. half of the infected children show fever up to 38°C, one third of children exhibit from 38-39.0°C body temperature. Other symptoms recorded in hospitalized Chinese children were relatively rare and not exceeding 10%, viz. diarrhea, weakness, runny nose and vomiting. Tachycardia was reported in 50% of admitted children and tachypnea was found in one third. The oxygen saturation

Perioada de incubație la copii este cuprinsă între 2 și 10 zile, adesea 2 zile. Simptomele clinice ale COVID-19 la copii corespund tabloului clinic al unei infecții virale respiratorii acute cauzate de alte virusuri: febră, tuse, dureri în gât, strănut, slăbiciune, mialgie. Severitatea unei reacții febrile poate fi diferită: febra până la 38°C se observă la jumătate dintre copiii bolnavi, la o treime dintre copii se înregistrează o creștere a temperaturii corpului de la 38,1 până la 39,0°C. Alte simptome, la spitalizarea copiilor în China, relativ rare și care nu depășeau 10% au fost diareea, slăbiciune, rinoree și vărsături. Tahicardia se observă la 50% din copiii spitalizați, tahipnee într-o treime. La copii, rareori se observă o scădere a saturației cu O<sub>2</sub> sub 92%. Severitatea manifestărilor clinice ale infecției cu coronavirus variază de la absența simptomelor sau simptome respiratorii ușoare până la infecția respiratorie acută severă (SARI), care se manifestă prin febră ridicată, tulburări pronunțate a stării generale până la afectarea conștiinței, frisoane, transpirație, cefalee și dureri musculare, tuse uscată, dispnee, respirație dificilă și tahicardie.

*Semne de avertizare, care includ [30]:*

- tahipnee (ritm respirator);
  - 60 respirații / minut pentru sugari cu vârsta mai mică de 2 luni;
  - 50 respirații / minut pentru sugari cu vârsta cuprinsă între 12 și 12 luni;
  - 40 respirații / minut pentru copii între 1 și 4 ani;
  - 30 respirații / minut pentru copii mai mari de 5 ani;
- detresă respiratorie (căderea toracică, cianoză, scârțâit, flaring nazal și tahipnee);
- cianoza limbii și a buzelor, incapacitatea de a mânca sau de a bea;
- uscăciunea mucoasei bucale;
- scăderea volumului de urină și lipsa lacrimii;
- febră mai mare de 40°C sau febră persistentă înaltă timp de 3-5 zile;
- simptome de revenire după recuperare parțială.

*Pneumonie severă*

- temperatură >38,5°C;
- detresă respiratorie moderată până la severă (frecvență respiratorie >70 respirații / minut pentru sugari cu vârsta mai mică de 12 luni și >50 respirații/minut pentru copii mai mari; retragere suprasternală, intercostală și subcostală; tiraj toracic; cianoză; mormăit, grohăit; flaring nazal (arderea nărilor), apnee;
- saturație O<sub>2</sub> <93% în ciuda terapiei O<sub>2</sub> sau saturație O<sub>2</sub> <90% la aerul din încăpere;
- letargie;
- creșterea efortului de respirație sau epuizare cu sau fără hipercarbii și acidoză metabolică inexplicabilă [31].

Cea mai frecventă manifestare a SARI este o pneumonie virală bilaterală complicată de ARDS sau edem pulmonar. Este posibil stopul respirator, ceea ce necesită ventilație artificială a plămânilor și asistență în condițiile secției de anestezie și terapie intensivă. Prognostic nefavorabil se dezvoltă

rarely dropped below 92% in pediatric patients. The severity of the clinical manifestations of coronavirus infection ranges from the absence of symptoms or mild respiratory symptoms to severe acute respiratory infection (SARI), which is characterized by high fever, pronounced general disorders to impaired consciousness, chills, sweating, headaches and muscle pain, dry cough, shortness of breath, difficulty breathing and tachycardia.

*Warning signs include [30]:*

- tachypnea (respiratory rate);
  - 60 breaths / minute for infants aged under 2 months;
  - 50 breaths / minute for infants aged between 12 - 12 months;
  - 40 breaths / minute for children aged between 1 and 4 years old;
  - 30 breaths / minute for children older than 5 years);
- respiratory distress (chest tightness, cyanosis, creaking, nasal flaring and tachypnea);
- cyanosis of the tongue and lips, inability to eat or drink;
- dry oral mucosa;
- a decreased urine output, no tears;
- a fever higher than 40°C or high persistent fever that lasts 3-5 days;
- symptomatic relief after partial recovery.

*Severe pneumonia*

- fever >38.5°C;
- moderate to severe respiratory distress (respiratory rate >70 breaths / minute for infants under 12 months and >50 breaths/minute for older children; suprasternal, intercostal and subcostal retractions, chest tightness, cyanosis, growling, nasal flaring, apnea;
- O<sub>2</sub> saturation <93% despite oxygen therapy or O<sub>2</sub> saturation <90% at room air;
- lethargy;
- an increased breathing exertion or fatigue with or without hypercapnia and unexplained metabolic acidosis [31].

The most common feature of SARI is bilateral viral pneumonia complicated by ARDS or pulmonary edema. Respiratory arrest might occur, which requires artificial lung ventilation and medical assistance at the department of Anesthesia and ICU. Unfavorable prognosis leads to a progressive respiratory failure and an associated secondary infection, resulting into sepsis [32].

**Complications**

ARDS, acute heart failure, acute renal failure, septic shock, multiple organ failure (dysfunction of several organ systems). The study of COVID-19 infection in children from different countries since the pandemic onset shows that 90% of cases were asymptomatic, mild or moderate. The frequency of severe and extremely severe cases does not exceed 1-2%. Severe COVID-19 cases are characterized by dyspnea, acrocyanosis and low oxygen saturation level below 92%. The extremely severe cases were followed by respiratory failure, respiratory distress syndrome, and shock, signs of multiple organ failure (encephalopathy, renal failure, car-

tă în insuficiență respiratorie progresivă, asocierea infecției secundare care evoluează în sepsis [32].

### **Complicații**

ARDS, insuficiență cardiacă acută, insuficiență renală acută, șoc septic, insuficiență multiplă de organ (disfuncție a mai multor organe și sisteme). Analiza cazurilor de infecție cu COVID-19 la copii din diferite țări, de la începutul pandemiei, arată că în 90% din cazuri sunt observate cazuri asimptomatice, ușoare sau moderate ale bolii. Frecvența cazurilor severe și extrem de severe nu depășește 1-2 procente. Forma severă a COVID-19 se caracterizează prin dispnee, acrocianoză și scăderea saturației de oxigen sub 92%. Forma extrem de gravă se înregistrează odată cu dezvoltarea insuficienței respiratorii, sindromului de detresă respiratorie, șoc, semne de insuficiență multiorganică (encefalopatie, insuficiență renală, cardiovasculară, sindrom CID) [33].

Factorii de risc pentru boli grave la copii: fundal premorbid advers (copii cu boli pulmonare, malformații cardiace congenitale, displazie bronhopulmonară, boala Kawasaki); stări de imunodeficiență de geneză diferită (copiii mai mari de 5 ani se îmbolnăvesc, pneumonia este înregistrată de 1,5 ori mai frecvente); co-infecție cu infecție respiratorie sincițială. COVID-19 evoluează de obicei ușor la copii. Proporția cazurilor cu rezultate grave nu este mare. Cu toate acestea, nu toți copiii cu COVID-19 suspecți care aveau forme severe ale bolii au avut virusul SARS-CoV-2 izolat din laborator, ceea ce nu exclude co-infecțiile sau prezența altor boli respiratorii la copiii cu cazuri suspecte pe baza datelor clinice și epidemiologice. Se știe că la copiii cu infecții coronavirus sezoniere, co-infecția cu alte virusuri respiratorii (virusul sincițial respirator, rinovirusul, bocavirusul, adenovirusul) agravează evoluția bolii și duce la deteriorarea căilor inferioare ale tractului respirator (pneumonie, bronhiolită). Au fost înregistrate cazuri izolate de COVID-19 extrem de severe la copii în China, în prezența unor boli premorbide severe (hidronefroză, leucemie, obstrucție intestinală). Doar 1,6-2,5% dintre copiii spitalizați cu COVID-19 au fost înregistrați în SUA și nu a fost necesară resuscitarea. Boala la nou-născuți este extrem de rară, în timp ce transmiterea intrauterină a infecției nu este dovedită. În cazuri izolate la nou-născuți, se remarcă sindromul de detresă respiratorie, care nu este întotdeauna însoțit de o creștere a temperaturii.

Preparatele cu interferon alfa sunt recomandate ca terapie antivirală pentru copiii cu COVID-19 formele cu gravitate ușoară și moderată. În cazuri grave se utilizează imunoglobuline intravenoase și inhibitori ai proteazelor (lopinavir + ritonavir). Interferon alfa poate reduce încărcarea virală în stadiile inițiale ale bolii, poate ameliora simptomele și reduce durata bolii. Umifenovir la copiii cu COVID-19 poate fi prescris de la vârsta de 6 ani, dar nu există dovezi ale eficacității și siguranței sale. Oseltamivir și alte medicamente anti-gripale pot fi utilizate numai la pacienții infectați cu virusul gripal. Tocilizumab – anticorpul anti-IL-6 monoclonal este utilizat pe scară largă pentru a trata sindromul de eliberare de citokine (CRS), denumit și „furtună de citokine”

diovascular impairment, and DIC syndrome) [33].

The major risk factors for developing severe diseases in children: underlying adverse premorbid conditions (children who suffer from respiratory disorders, congenital heart malformations, bronchopulmonary dysplasia, and Kawasaki disease); immunodeficiency and certain autoimmune conditions (children over 5 years old get more commonly infected and pneumonia is recorded 1.5 times higher); respiratory syncytial virus co-infection. Childhood COVID-19 infections tend to be milder. The incidence of COVID-19-related severe outcomes is not high. However, not all children with suspected severe COVID-19 disease showed SARS-Cov2 virus isolated from the laboratory, thus the presence of co-infections or other respiratory diseases in children with suspected clinical and epidemiological data are not excluded. It is well-known that the co-infection with other respiratory viruses (respiratory syncytial virus, rhinovirus, bocavirus, and adenovirus) in children, who suffer from seasonal coronavirus infections might exacerbate the disease, resulting in lower respiratory tract injury (pneumonia and bronchiolitis). Isolated cases of extremely severe COVID-19 have been reported in Chinese children associated with severe premorbid diseases (hydronephrosis, leukemia, and intestinal obstruction). Only 1.6-2.5% of children hospitalized with COVID-19 were registered in the US and no resuscitation was required. The disease is extremely rare in neonates, while the intrauterine transmission has not been proven yet. Respiratory distress syndrome was recorded in isolated neonatal cases, however, not necessarily accompanied by an increased body temperature.

Interferon-alfa drugs are recommended as antiviral therapy in children with mild to moderate COVID-19 infection. Intravenous immunoglobulins and protease inhibitors (lopinavir + ritonavir) are administered in severe cases. Interferon-alfa reduces the viral load in early disease, relieve symptoms and reduce its duration. Umifenovir may be prescribed in diseased children from the age of 6 years, however no evidence of its efficacy and safety have been provided. Oseltamivir and other anti-influenza drugs can only be used in patients infected by influenza viruses. Tocilizumab, an IL-6 receptor antagonist, is widely used to treat cytokine release syndrome (CRS), also called “cytokine storm” in patients with severe COVID-19. Extracorporeal therapies have also been proposed as treatment to remove cytokines in patients with sepsis and might be beneficial in critically ill patients with COVID-19 [34, 35].

The rationale of these therapies is to prevent the “cytokine storm” by using various cytokine removal techniques to avoid CRS-induced organ damage [36]. Studies on the efficacy of chloroquine phosphate and hydroxychloroquine sulphate are currently being conducted, as well as in combination with azithromycin for COVID-19 infection treatment [37]. According to studies, the use of chlorine phosphate and hydroxychloroquine sulfate is possible in children whose BMI index is greater than 50 kg [30].

la pacienții cu forma severă de COVID-19. Terapiile extracorporeale au fost propuse, de asemenea, ca abordări pentru a elimina citokinele la pacienții cu sepsis și ar putea fi benefice la pacienții bolnavi critici cu COVID-19 [34, 35].

Motivul pentru utilizarea acestor terapii este că combaterea „furtunei de citokine” prin utilizarea diferitor tehnici de îndepărtarea citokinelor ar putea preveni deteriorarea organelor indusă de CRS. [36]. În prezent sunt realizate studii privind eficacitatea fosfatului de cloroquină și sulfatului de hidroxiclороquină, inclusiv în asociere cu azitromicina în infecția cu coronavirus [37]. Conform studiilor, utilizarea de fosfat de clorină și de sulfat de hidroxiclороquina este posibilă la copiii a căror masă corporală este mai mare de 50 kg [30].

Terapia antibacteriană este indicată atunci când există dovezi ale unei infecții bacteriene care se alătură infecției cu COVID-19. Recuperarea la copii are loc în principal în 1-2 săptămâni. Studiile recente arată că utilizarea plasmei covalente cât și a metodelor extracorporeale de detoxicare (hemodializa) ar ameliora prognosticul și ar reduce numărul de decese. Astăzi, un vaccin care are mai mult de un secol a atras atenția cercetătorilor: Vaccinul Bacillus Calmette-Guerin (BCG) – care a fost dezvoltat pentru a lupta împotriva tuberculozei – este studiat acum în studii clinice din întreaga lume ca o modalitate de combatere a noului coronavirus. BCG este declarată de OMS drept cel mai sigur vaccin dezvoltat vreodată în lume. În timp ce mai multe țări, inclusiv SUA, nu administrează vaccinul BCG, acesta este utilizat pe scară largă în țările în curs de dezvoltare, astăzi mai mult de 3 miliarde de oameni fiind vaccinați cu acest vaccin [38, 39, 40]. Numărul mare de decese și cazuri confirmate de SARS-CoV-2 necesită elaborarea urgentă de medicamente eficiente și disponibile pentru tratamentul COVID-19.

S-a constatat că CD147, un receptor din membrana celulelor gazdă, este o cale nouă pentru invazia SARS-CoV-2. Astfel, medicamentele care interferează cu complexul proteina virală SP/CD147, sau influențează expresia CD147 din membrana celulelor gazdă pot inhiba invazia și diseminarea virală între alte celule, inclusiv în celulele progenitoare / stem. Studiile sugerează efecte benefice ale azitromicinei în reducerea încărcăturii virale la pacienții spitalizați, posibil din cauza interferenței, interacțiunile ligand / receptor CD147; cu toate acestea, se cer studii detaliate privind efectele sale posibile asupra invaziei SARS-CoV-2 evaluate. În prezent SARS-CoV-2 este larg răspândit în întreaga lume; cu toate acestea, până în prezent nu există medicamente antivirale specifice pentru tratamentul bolii, ceea ce reprezintă o mare provocare. Particularitatea acestor boli este că simptomele lor clinice se manifestă numai prin acțiunea comună a factorilor genetici și a condițiilor de mediu. Afecțiunile multifactoriale sunt controlate de un grup întreg de gene, deci uneori se numesc poligenice. Printre ele – diabet, cancer, ateroscleroză, boli coronariene, astm, boala renală cronică (BRC), osteoporoza și alte boli comune, în tratamentul și prevenirea cărora noi nu am atins încă succesul dorit.

Antibacterial therapy is administered when there is evidence of a bacterial infection associated with COVID-19 infection. Children commonly recover in 1-2 weeks. Recent studies show that convalescent plasma along with extracorporeal methods of detoxification (hemodialysis) would improve the disease prognosis and reduce the mortality rate. Today, a vaccine that is more than a century old has raised the researchers' attention. The Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccine, first developed to fight off tuberculosis, is now being studied in clinical trials around the world to fight the novel coronavirus. WHO declared BCG as the safest vaccine ever developed. While many countries, including the United States, do not administer the BCG vaccine, it is widely used in developing countries, and more than 3 billion people are being vaccinated today [38, 39, 40]. The large number of deaths and confirmed cases of SARS-CoV-2 requires an urgent development of effective and available treatments of COVID-19.

CD147, a receptor on host cell membrane, has been found to be a novel route for SARS-CoV-2 invasion. Thus, drugs that interfere with the CD147-SP viral protein or influence CD147 expression on host cell membrane, may inhibit both the viral invasion and spread among other cells, as well as in stem cells. Studies suggest beneficial effects of azithromycin in reducing viral load in hospitalized patients, possibly due to interfering with ligand/CD147 receptor interactions; however, further studies are required on its possible effects on SARS-CoV-2 invasion. Currently, SARS-CoV-2 is widespread all over the world; however, to date there are no specific antiviral treatment available for this disease; hence, it remains a major challenge. These diseases are characterized by their clinical symptoms, manifested only in combination of both genetic and environmental conditions. Multifactorial diseases are controlled by a whole group of genes, thus they are sometimes called polygenic. These include diabetes, cancer, atherosclerosis, coronary heart disease, asthma, chronic kidney disease (BRC), osteoporosis and other common diseases, which have not showed successful results in their treatment and prevention yet. Furthermore, the manifestations of these diseases are also age and gender-dependent.

## Conclusions

1) In conclusion, COVID-19 infection is not a singular entity but rather a complex phenomenon, especially in patients with CNS impairment, congenital malformations, and multifactorial diseases, such as chronic bronchopulmonary, renal, hepatic, cardiovascular and metabolic diseases, diabetes, etc., namely in biologically compromised patients.

2) Despite the new diagnostic methods, this infection remains a significant cause of mortality, mostly in patients who have several predisposing factors and a major immune deficiency, hemostasis and other disorders.

3) Further studies of the pathophysiological mechanisms of COVID-19 infection would allow discovering new techniques for diagnosing and differentiating this disease with

Manifestările acestor boli, printre altele, depind de vârsta și sexul persoanei.

### Concluzii

1) Putem conchide că infecția cu COVID-19 este o entitate nu singulară, dar complexă, în special, la pacienții cu așa comorbidități ca afecțiunile SNC, malformațiile congenitale, bolile multifactoriale, cum sunt bolile cronice bronhopulmonare, renale, hepatice, cardio-vasculare, metabolice, diabetul zaharat, etc, deci pacienți cu teren biologic compromis.

2) În pofida modalităților noi de diagnostic, infecția data rămâne o entitate cauzatoare de decese, preponderent, la pacienții care au mai mulți factori predispozanți și cu imunodeficiență majoră, modificări hemostaziologice etc.

3) O cunoaștere mai aprofundată a mecanismelor fiziopatologice a infecției cu COVID-19 ar permite de a elabora noi tehnici de diagnostic a infecției date și de a efectua un diagnostic diferențiat cu alte infecții virale sau bacteriene, cât și de a elabora noi algoritmi de tratament farmacologic antiviral, inclusiv vaccinuri, fundamentate prin investigații ce ar permite în complex cu alte remedii în stadiile precoce ale infecției de a îmbunătăți pronosticul și de a reduce letalitatea.

### Declarația conflictului de interese

Nimic de declarat.

### Referințe / references

- Chen T., Wu D., Chen H. *et al.* Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*, 2020 Mar 26; 368: m1091.
- Tahir F, Bin Arif T, Ahmed J. *et al.* Cardiac manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a comprehensive review. *Cureus*, 2020 May 8; 12 (5): e8021. doi:10.7759/cureus.8021.
- 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 Apr 10; doi: 10.1001/jamaneurol.2020.11274. Imran A., Farooq A. Neurological manifestations and complications of COVID-19. A literature review, 2020 April 25; doi:10.20944/preprints202004.0453.v1.
- Baig A., Khaleeq A., Ali U. *et al.* Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020 Apr 1; 11 (7): 995-998.
- Battle D., Wysocki J., Satchell K. Soluble angiotensin-converting enzyme 2: a potential approach for coronavirus infection therapy? *Clin.Sci (Lond)* (2020); 134 (5): 543-545.
- Wang K., Chen W., Zhou Y. *et al.* SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *BioRxiv preprint*, 2020; doi: 10.1101/2020.03.14.988345.
- Yan R., Zhang Y., Li Y. *et al.* Structural basis for the recognition of the SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*, 2020; doi: 10.1126/science.abb2762.
- Jiao Zhao, Yan Yang, Hanping Huang, Dong Li *et al.* Relationship between the ABO blood group and the COVID-19 susceptibility. <https://doi.org/10.1101/2020.03.11.20031096>doi: medRxiv preprint.
- Wenzhong L., Hualan L. COVID-19: attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. <https://pan.baidu.com/s/1YQNGoN6L9rPU8K5Bnh3EuQ>.
- Wang J., Wang B., Yang J. *et al.* Advances in the research of mechanism of pulmonary fibrosis induced by corona virus disease 2019 and the corresponding therapeutic measures. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*, 2020; 36. 10.3760/cma.j.cn501120-20200307-00132.
- Mehta P, McAuley D, Brown M, Sanchez E, Tattersall R, Manson J. HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 2020 Mar 28; 395 (10229):1033-1034.
- Tveito K. Cytokine storms in COVID-19 cases? *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2020 Mar 23; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0239.
- Khouchlaa A., Bouyahya A. COVID-19 nephropathy: probable mechanisms of kidney failure. *J Nephropathol*, 2020; 9 (4): e35. doi: 10.34172/jnp.2020.35.
- Ronco C., Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol*, (2020). <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0284-7>.
- Babapoor-Farrokhran *et al.* Myocardial injury and COVID-19: possible mechanisms. *Life sciences*, 2020; Apr. 28, doi:10.1016/j.lfs.2020.117723.
- Filatov A., Sharma P., Hindi F. *et al.* Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): encephalopathy. *Cureus March* 2020; 12 (3): e7352. doi: 10.7759/cureus.7352.
- Xu Z., Shi L., Wang Y. *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.*, 2020, 8: 420-422. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- Zhou Pengcheng *et al.* Bacterial and fungal infections in COVID-19 patients: a matter of concern. *Infection control and hospital epidemiology*, 2020; 1-2. doi:10.1017/ice.2020.156.
- Huang C, Wang Y, Li X. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020, 395: 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

21. Young B., Ong S., Kalimuddin S. *et al.* Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*, 2020, e203204. doi: 10.1001/jama.2020.3204.
22. Wu C. *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.* <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994> (2020).
23. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 5 (08.04.2020).
24. Protocol clinic național provizoriu (editia II) *Infecția cu coronavirus de tip nou* (COVID-19) 2020.
25. Boast A., Munro A., Goldstein H. An evidence summary of paediatric COVID-19 literature. Don't Forget the Bubbles, 2020. Available at: <http://doi.org/10.31440/DFTB.24063>.
26. Shen K., Yang Y., Wang T., Zhao D., Jiang Y., Jin R. *et al.* Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr*, 2020. doi:10.1007/s12519-020-00343-7.
27. Chen Z., Fu J., Shu Q., Chen Y., Hua C., Li F. *et al.* Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr*, 2020. doi: 10.1007/s12519-020-00345-5.
28. Liguoro Ilaria *et al.* SARS-CoV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *European journal of pediatrics*, 2020; May 18. doi:10.1007/s00431-020-03684-7.
29. Wei M., Yuan J., Liu Y., Fu T., Yu X., Zhang Z. Novel coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. *JAMA*, 2020. doi:10.1001/jama.2020.2131.
30. Karimi A., Rafiei Tabatabaei S., Rajabnejad M., Pourmoghaddas Z., Rahimi H. *et al.* An algorithmic approach to diagnosis and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Children: Iranian expert's consensus statement. *Arch Pediatr Infect Dis*, 2020; 8 (2): e102400. doi: 10.5812/pedinf.102400.
31. Davis A., Carcillo J., Aneja R., Deymann A., Lin J., Nguyen T. *et al.* American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. *Crit Care Med*, 2017; 45 (6): 1061-93.
32. Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C. *et al.* Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Published: 2020, May 7*. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1).
33. Girardot T., Schneider A., Rimmelé T. Blood purification techniques for sepsis and septic AKI. *Semin. Nephrol*, 2019; 39: 505-514.
34. Ronco C., Reis T., De Rosa S. Coronavirus epidemic and extracorporeal therapies in intensive care: si vis pacem para bellum. *Blood Purif*, 2020. <https://doi.org/10.1159/000507039>.
35. Singh B., Ryan H., Kredon T., Chaplin M., Fletcher T. Chloroquine or hydroxychloroquine for COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020; 4: CD013587. doi: 10.1002/14651858.CD013587.
36. S. IK. BCG is a good immunotherapeutic agent for viral and autoimmune diseases: is it a new weapon against coronavirus (COVID-19)? *Electron J Gen Med* 17, 2020.
37. Escobar L., Molina-Cruz A. Barillas-Mury C. BCG vaccine-induced protection from COVID-19 infection, wishful thinking or a game changer? medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.05.20091975>.
38. BCG vaccination to protect healthcare workers against COVID-19 (BRACE). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04327206>.





ARTICOL DE SINTEZĂ

## Repere privind evoluția și conduita perioadei perinatale în condițiile pandemiei COVID-19

Olga Cernetchi<sup>1†</sup>, Corina Iliadi-Tulbure<sup>1\*†</sup>, Irina Sagaidac<sup>1†</sup>

<sup>1</sup>Departamentul de obstetrică și ginecologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 11.05.2020

Data acceptării spre publicare: 15.05.2020

### Autor corespondent:

Corina Iliadi-Tulbure, dr. șt. med., conf. univ.

Departamentul de obstetrică și ginecologie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

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

e-mail: corina.iliadi@usmf.md

REVIEW ARTICLE

## Perinatal aspects on the COVID-19 pandemic: the evolution and management of pregnancy

Olga Cernetchi<sup>1</sup>, Corina Iliadi-Tulbure<sup>1\*</sup>, Irina Sagaidac<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of obstetrics and gynecology, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 11.05.2020

Accepted for publication on: 15.05.2020

### Corresponding author:

Corina Iliadi-Tulbure, assoc. prof.

Department of obstetrics and gynecology

Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy

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

e-mail: corina.iliadi@usmf.md

### Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Până în prezent nu este pe deplin elucidată influența maladii COVID-19 asupra evoluției sarcinii, nașterii și perioadei postpartum, precum și transmiterea verticală a virusului SARS-CoV-2.

### Ipoteza de cercetare

Descrierea datelor literaturii de specialitate existente până în prezent, ce ar facilita studiul particularităților evoluției perioadei perinatale în condițiile pandemiei COVID-19.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Articolul elucidează date despre rezultatele cercetărilor la nivel internațional, efectuate până în prezent, la tematica ce ține de evoluția și managementul perioadei perinatale în condițiile pandemiei COVID-19.

### What is not known yet, about the topic

To date, the influence of COVID-19 disease on the course of pregnancy, childbirth and the postpartum period, as well as the vertical transmission of SARS-CoV-2 virus, has not been fully elucidated.

### Research hypothesis

Literature review on the existing data so far, which would facilitate the study of the perinatal period evolution features in the conditions of the COVID-19 pandemic.

### Article's added novelty on this scientific topic

The article brings data on the results of international researches, carried out so far, on the topic related to the evolution and management of the perinatal period in the conditions of the COVID-19 pandemic.

### Rezumat

**Introducere.** Maladia COVID-19 a impus starea de pandemie, constituind o urgență în sănătatea publică, fiind cauzată de coronavirusul de tip nou, numit coronavirusul sindromului respirator acut sever 2 (SARS-CoV-2). Sarcina este caracterizată printr-un statut fiziologic ce predispune la manifestarea infecției respiratorii. Din cauza supresiei imune legate de sarcină, gestanta poate fi supusă unui risc crescut de a dezvolta o formă severă sau critică a maladii COVID-19. Până în prezent nu există date care s-ar referi, cu certitudine, la transmiterea verticală a virusului.

### Abstract

**Introduction.** COVID-19 disease is a global pandemic and public health emergency, caused by a new coronavirus called Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Pregnancy is a physiological state that predisposes women to viral respiratory infections. Pregnant women may be at an increased risk of developing severe or critical COVID-19 disease, because they have a suppressed immune system. There has been no documented vertical transmission based on limited case series.

**Material și metode.** Au fost selectate 44 surse bibliografice internaționale pentru evaluare minuțioasă, inclusiv protocoale, recomandări, articole, publicații în limbile engleză, franceză, rusă și română, realizate în perioada 01.03.2020-10.05.2020.

**Rezultate.** Datele studiilor anterioare sugerează că gestantele COVID-19 pozitive, pot avea un risc crescut pentru avorturi spontane, naștere prematură, restricție de creștere intrauterină, preeclampsie și o rată crescută pentru finalizarea sarcinii prin operație cezariană, în special în cazul când gravida este diagnosticată cu pneumonie și insuficiență respiratorie. În mod specific, COVID-19 poate fi asociat cu creșterea nivelului de transaminaze și creatinină, precum și trombocitopenie. Este necesar de testat statutul COVID-19 în sarcină. Supravegherea maternă este necesară și include monitorizarea vigilentă a semnelor vitale și a saturației cu oxigen pentru a preveni hipoxia maternă. Este important de utilizat metode imagistice de diagnostic, și în special de efectuat CT a cavității toracale, pentru evaluarea stării gestantei COVID-19 pozitive. Este necesar de autoizolat gravida și de luat măsuri profilactice. Un aspect important este managementul adecvat al pacientelor COVID-19 confirmate, pentru a preveni complicațiile materne și fetale în sarcină, naștere și perioada postpartum. Sulfatul de magneziu este indicat cu scop de neuroprotecție fetală. Corticosteroizii sunt utilizați pentru maturizarea plămânilor fetali, evaluând beneficiul administrării și riscul potențial legat de statutul matern. Modalitatea de naștere și timpul oportun sunt decise în mod individual și depind de starea mamei, vârsta gestațională și starea fătului. Alăptarea la sân nu este contraindicată dacă sunt luate măsuri de precauție (purtați măști, spălarea mâinilor, dezinfectia regulată a suprafețelor).

**Concluzii.** Infecția COVID-19 poate influența evoluția sarcinii și avea efecte adverse asupra stării fătului și nou-născutului. Cu toate acestea, transmiterea verticală a virusului SARS-CoV-2 nu este confirmată. Din cauza unor aspecte încă slab elucidate, legate de influența maladiei COVID-19 în evoluția sarcinii, nașterii și perioadei postpartum, este necesară efectuarea cercetărilor ulterioare pentru a oferi răspuns la întrebările încă nerezolvate.

**Cuvinte cheie:** virusul SARS-CoV-2, infecția COVID-19, pandemia COVID-19, sarcina, nașterea, perioada postpartum.

## Introducere

Sănătatea sexuală și reproductivă este o problemă semnificativă de sănătate publică în timpul epidemiilor, iar sarcina și nașterea în condiții de siguranță depind de funcționarea sistemelor de sănătate și de respectarea strictă a măsurilor de precauție privind infecțiile. Infecția generată de coronavirusul SARS-CoV-2 este, în prezent, una dintre cele mai actuale tematici abordate în cadrul literaturii de specialitate și discutată de către specialiștii din domeniul perinatologiei. Iar starea de pandemie COVID-19 declarată, impune necesitatea evaluării minuțioase a procesului gestațional, nașterii

**Material and methods.** Were selected for evaluation 44 international bibliographic sources, in English, French, Russian and Romanian, published in the period 01.03.2020-10.05.2020, including protocols, recommendations and articles.

**Results.** Early data suggest that pregnant women with COVID-19 may be at increased risk of miscarriage, preterm birth, intrauterine growth restriction, preeclampsia and caesarean delivery, in particular if they develop pneumonia and respiratory failure. Specifically, COVID-19 may be associated with elevated transaminases and creatinine, and thrombocytopenia. Pregnant women should be tested for COVID-19. Maternal surveillance is necessary and includes vigilant monitoring of vital signs and oxygen saturation level to prevent maternal hypoxia. Chest imaging, especially CT scan, is essential for the evaluation of clinical conditions of a pregnant woman with COVID-19 infection. Appropriate isolation and sanitation is needed. Management of patients who screen positive is also important to prevent maternal and fetal complications during pregnancy, delivery and postpartum period. Magnesium sulfate is indicated for fetal neuroprotection. Corticosteroids are used for fetal lung maturity, balancing between the benefit of administration and the potential risk based on maternal status. The timing and mode of delivery should be individualized, depending on the clinical status of the mother, gestational age and fetal condition. Breastfeeding is not contraindicated if additional hygiene measures (wearing a mask, hand hygiene, disinfecting surfaces regularly) are taken.

**Conclusions.** Perinatal COVID-19 infection may influence pregnancy evolution and have adverse effects on fetus and newborns. However, vertical transmission of SARS-CoV-2 virus is not confirmed. Further researches are needed to answer unresolved questions about the influence of COVID-19 disease on pregnancy, delivery and postpartum period.

**Key words:** SARS-CoV-2 virus, COVID-19 disease, COVID-19 pandemic, pregnancy, delivery, postpartum period.

## Introduction

Sexual and reproductive health is a significant public health issue during epidemics, and safe pregnancy and childbirth depends on the functioning of health systems and strict adherence to precautions for infections. The infection generated by the SARS-CoV-2 coronavirus is, now, one of the most current topics addressed in the literature and discussed by specialists in the field of perinatology. The declared state of pandemic COVID-19 imposes the need for a thorough assessment of the pregnancy, delivery and post-

și perioadei postpartum, în scopul abordării unui management oportun și adecvat. Actualmente, publicațiile apărute la tema COVID-19, cercetează particularitățile ce țin de patogenia, evoluția procesului patologic, metodele posibile de profilaxie, inclusiv elaborarea unui vaccin pentru profilaxia specifică, metodele certe de diagnostic și tratamentul specific. Toate aspectele menționate subliniază caracterul medico-social al infecției SARS-CoV-2, care ar putea avea repercusiuni nu doar de scurtă, dar și de lungă durată, atât pentru mamă, cât și pentru copil, ce trebuie apreciate și evaluate. „În timp ce teama și incertitudinea sunt răspunsuri naturale la coronavirus, trebuie să fim ghidați de fapte și informații solide”, a declarat Dr. Natalia Kanem, directoarea executivă a United Nations Population Fund (UNFPA) [38]. „Trebuie să fim uniți în solidaritate, să luptăm împotriva stigmatizării și discriminării și să ne asigurăm că oamenii obțin informațiile și serviciile de care au nevoie, în special femeile însărcinate și cele care alăptează” [38].

### Material și metode

Pentru realizarea unui studiu bibliographic, axat pe problemele de evoluție a sarcinii, pe fundal de infecție SARS-CoV-2, conduita sarcinii, nașterii și perioadei postpartum în pandemia COVID-19 și consecințele acestei infecții pentru mamă și făt, au fost accesate bazele de date: *PubMed*, <https://www.acog.org/>, <https://www.cdc.gov/>, <https://www.eshre.eu/>, <https://ranzco.edu.au/>, <https://www.sciencedirect.com/>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>, <https://www.wfsahq.org/>, <https://www.who.int/>, <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/>, <https://www.archivesofpathology.org/> <https://www.thelancet.com/>, <https://www.rcog.org.uk/>. Au fost selectate 44 surse bibliografice internaționale pentru evaluare minuțioasă, inclusiv protocoale, recomandări, articole, publicații în limbile engleză, franceză, rusă și română, realizate în perioada 01.03.2020-10.05.2020. Modul de căutare a fost prin accesarea cuvintelor-cheie: „virusul SARS-CoV-2”, „infecția COVID-19”, „pandemia COVID-19”, „sarcina”, „nașterea”, „perioada postpartum”, „alăptare”. În acest context, au fost apreciate ca prioritare, publicațiile societăților notorii care determină standardele în managementul perioadei perinatale: World Health Organisation (WHO), Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG), United Nations Population Fund (UNFPA), Centre for Disease Control and Prevention (CDC), European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG), Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) și Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology (SOAP), International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO).

### Rezultate

Pentru prestatorii de servicii în domeniul perinatologiei, un aspect important este posibila influență a virusului SARS-CoV-2 asupra stării fătului și transmiterii verticale a infecției

partum period, in order to address a timely and appropriate management. At the present, the publications released on COVID-19, investigate the features related to the pathogenesis, the evolution of the pathological process, the possible methods of prophylaxis, including the development of a vaccine for specific prophylaxis, certain methods of diagnosis and specific treatment. All the mentioned aspects underline the medico-social character of the SARS-CoV-2 infection, which could have not only short-term but also long-term repercussions, both for the mother and for the child and should be taken into account. “While fear and uncertainty are natural responses to coronavirus, we must be guided by facts and solid information,” said Dr. Natalia Kanem, Executive Director of the United Nations Population Fund (UNFPA). “We must stand together in solidarity, fight stigma and discrimination, and ensure that people get the information and services they need, especially pregnant and lactating women” [38].

### Material and methods

For a bibliographic study, focused on the problems of pregnancy evolution in SARS-CoV-2 infection, pregnancy management, delivery and postpartum period in the COVID-19 pandemic, the consequences of this infection for mother and fetus, the following databases were searched: *PubMed*, <https://www.acog.org/>, <https://www.cdc.gov/>, <https://www.eshre.eu/>, <https://ranzco.edu.au/>, <https://www.sciencedirect.com/>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>, <https://www.wfsahq.org/>, <https://www.who.int/>, <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/>, <https://www.archivesofpathology.org/> <https://www.thelancet.com/>, <https://www.rcog.org.uk/>. Were selected 44 international bibliographic sources for thorough evaluation, including protocols, recommendations, articles, publications in English, French, Russian and Romanian, between 1<sup>st</sup> of March 2020 and 10<sup>th</sup> of May 2020. The search was undertaken by accessing the keywords: “SARS-CoV-2 virus”, “COVID-19 infection”, “COVID-19 pandemic”, “pregnancy”, “birth”, “postpartum period”, “breastfeeding”. A priority in analyzing the sources was given to organizations that are known for their standards and guidelines published in time in the management of pregnancy: World Health Organization (WHO), Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG), United Nations Population Fund (UNFPA), Centre for Disease Control and Prevention (CDC), European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG), Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) and Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology (SOAP), International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO).

### Results

For perinatology health providers, an important aspect is the possible influence of the SARS-CoV-2 virus on the condition of the fetus and the vertical transmission of SARS-CoV-2

SARS-CoV-2. La fel este importantă influența infecției asupra evoluției sarcinii, stării mamei și survenirea posibilelor complicații în perioada perinatală. Ca și în cazul pacienților somatici, în sarcină, infecția SARS-CoV-2, poate fi diagnosticată prin metode clinice (prezența simptomatologiei și evoluția acestora, în special în ultimele 14 zile) și imunologice (prin reacția de polimerizare în lanț din materialul biologic prelevat din nazofaringe, spută, aspirat endotraheal, ser sangvin, salivă, mase fecale; determinarea IgM și IgG). Utile sunt și metodele suplimentare de laborator (analiza generală și bichimică de sânge, proteina C reactivă), instrumentale (radiografia toracică, CT a cutiei toracice) [2, 18, 44] și aprecierea nivelului de saturație cu oxigen ( $O_2$ ). Un aspect important îl are istoricul epidemiologic în fiecare caz evaluat (contactul cu persoanele COVID-19 pozitive confirmate sau suspecte pe parcursul ultimelor 14 zile). Tot mai multe studii ce țin de COVID-19 se referă la posibilitatea infectării repetate [2, 44].

În prezent, peste 100 milioane gestante din întreaga lume au un potențial risc de a achiziționa virusul SARS-CoV-2 și dezvoltă maladia COVID-19. În prezent nu este cunoscut un tratament specific pentru COVID-19, inclusiv în grupul gestantelor. De menționat, că studiile efectuate de către World Health Organisation (WHO), Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG), nu includ femeile însărcinate în grupul de risc major pentru infectarea cu virusul SARS-CoV-2 [2, 29, 32, 39]. Totodată, Centre for Disease Control and Prevention (CDC) relatează despre un risc similar de infectare în sarcină și în afara ei [4, 8].

În pofida celor menționate, se consideră că datorită modificărilor caracteristice sarcinii, precum creșterea volumului de sânge circulant și necesitatea crescută în  $O_2$  și a schimbărilor imunologice, se poate atesta riscul crescut de achiziționare a infecției SARS-CoV-2, dezvoltarea formelor severe sau critice și survenirea complicațiilor perinatale [2, 6, 44].

Din asemenea, tot mai frecvent apar studii considerente, care fac referință la acțiunea altor tipuri de coronavirusuri (*Severe Acute Respiratory Syndrome* – SARS-CoV și *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* – MERS-CoV) asupra evoluției sarcinii, în timpul epidemiilor din anii 2002-2003 și 2012. Este bine cunoscută acțiunea nefastă a acestora asupra evoluției sarcinii, care s-a complicat prin avorturi spontane de prim trimestru, prematuritate, restricție de creștere intrauterină și o rată înaltă de decese perinatale și materne. Este important de menționat faptul că acțiunea SARS-CoV și MERS-CoV în timpul sarcinii determină un grad sporit de insuficiență respiratorie și coagulopatie, comparativ cu femeile negravidă, chiar și în lipsa aprecierii transmisiei verticale ai acestor agenți patogeni [4, 35].

Până în prezent, nu există date care ar confirma, cu certitudine, evoluția complicată a sarcinii, nașterii și perioadei postpartum la femeile SARS-CoV-2 pozitive în comparație cu populația generală. Se consideră că gestantele care au achiziționat infecția, vor manifesta preponderent forme ușoare

infection. The influence of the infection on the evolution of pregnancy, mother's condition and the occurrence of possible complications in the perinatal period is one of the key points, as well. As in chronic patients in pregnancy, SARS-CoV-2 infection can be diagnosed by clinical (the presence of symptoms and their evolution, especially in the last 14 days) and immunological methods (by polymerase chain reaction of biological material taken from the nasopharynx, sputum, endotracheal aspirate, blood serum, saliva, faeces; determination of IgM and IgG). Additional laboratory methods (general and biochemical analysis of blood, C-Reactive protein), instrumental (chest radiography, chest CT) and assessment of oxygen saturation ( $O_2$ ) are also useful [2, 18, 44]. An important aspect is the epidemiological history in each evaluated case (contact history with COVID-19 positive person confirmed or suspected during the last 14 days). More and more studies on COVID-19 refer to the possibility of a repeated infection [2, 44].

Currently, more than 100 million pregnant women worldwide have a potential risk of acquiring the SARS-CoV-2 virus and developing COVID-19 disease. No specific treatment for COVID-19 is currently known, including for pregnant women. It should be noted that studies conducted by the World Health Organization (WHO), Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG), Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynecologists (RANZCOG), do not include pregnant women in the high-risk group for SARS-CoV-2 virus infection [2, 29, 32, 39]. At the same time, the Center for Disease Control and Prevention (CDC) reports a similar risk of infection in and out of pregnancy [4, 8].

Despite the above, it is considered that due to changes in pregnancy, such as increased circulating blood and increased need for  $O_2$ , and immunological changes, there may be an increased risk of acquiring SARS-CoV-2 infection in pregnancy with the development of severe or critical forms and the occurrence of perinatal complications [2, 6, 44].

For these reasons, there are more studies referring to the action of other types of coronaviruses (*Severe Acute Respiratory Syndrome* – SARS-CoV and *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* – MERS-CoV) on the evolution of pregnancy during the epidemics from 2002-2003 and 2012. Their negative effect on the course of pregnancy, which has been complicated by first trimester miscarriages, prematurity, intrauterine growth restriction and a high rate of perinatal and maternal deaths, is well known. It is important to note that the action of SARS-CoV and MERS-CoV during pregnancy causes an increased degree of respiratory failure and coagulopathy compared to non-pregnant women, even in the absence of vertical transmission of these pathogens [4, 35].

To date, there are no data that would confirm with certainty the complicated evolution of pregnancy, childbirth and the postpartum period in SARS-CoV-2 positive women compared to the general population. It is considered that pregnant women, who have acquired the infection, will manifest mainly mild or moderate forms, with characteristic respiratory symptoms. At the same time, asymptomatic

sau moderate, cu simptomatologie respiratorie caracteristică. Totodată, gestantele asimptomatice și cele cu evoluție ușoară a infecției, vor dezvolta rar complicații postpartum [2, 13, 32, 44]. Cu toate acestea, pentru pacientele SARS-CoV-2 pozitive cu forme ușoare sau moderate, este importantă monitorizarea în dinamică, din cauza că se poate înregistra *peak*-ul de manifestare a infecției în a doua săptămână de la infectare, în unele cazuri momentul fiind important pentru decizia despre modalitatea de finalizare a sarcinii [44]. Această ipoteză este confirmată de Breslin N. *et al.* (2020), în urma evaluării a 43 gravide SARS-CoV-2 pozitive, dintre care 29 au fost simptomatice (67,4%), iar în 14 cazuri (32,6%) testul pozitiv a fost apreciat în timpul testării screening la SARS-CoV-2. Astfel, a fost relatată evoluția ușoară a infecției în 86% cazuri și prezența formei complicate – în 9,3%, iar în 4,7% cazuri s-a manifestat forma critică, date identice din punct de vedere statistic, cu datele pentru populația generală [4].

Cu toate acestea, conform relatărilor RCOG și RANZCOG, femeile însărcinate pot fi supuse acțiunii virusului SARS-CoV-2, motiv pentru care trebuie respectate cu strictețe regulile de profilaxie (izolare, spălarea mâinilor, masca, dezinfectarea suprafețelor etc.). Breslin N. *et al.* au descris 2 cazuri de internare în stare gravă a gestantelor COVID-19 confirmate, în secțiile de terapie intensivă [5]. Datele unui studiu recent relatează că în peste 50% cazuri la femeile SARS-CoV-2 pozitive, s-a dezvoltat pneumonia interstițială, fiind necesară internarea în secția de reanimare în 16,3% cazuri și finalizarea sarcinii prin operație cezariană (OC) în 41,9% cazuri [32].

Datele unei meta-analize asupra unui număr de 41 gestante cu COVID-19 au arătat că acestea pot avea un risc crescut pentru pierderi reproductive, naștere prematură, preeclampsie și finalizarea sarcinii / nașterii prin OC urgentă, în special dacă sunt diagnosticate cu pneumonie. Riscul pentru făt a fost crescut pentru deces *in utero* și neonatal (câte un caz înregistrat – 2,4%) și pentru îngrijirea în secția de terapie intensivă pentru nou-născuți [44].

Datele de literatură relevă prezența unui singur caz de mortalitate maternă în Iran (Karami P. *et al.*) la o femeie cu suspexie la COVID-19, în vârstă de 27 ani, la a doua naștere, care a fost internată la 30 săptămâni de gestație +3 zile, cu acuze la febră, tuse și mialgie pe parcurs de 3 zile; anamneza epidemiologică, somatică și obstetricală – necomplicate. Din cauza agravării stării, pacienta a fost transferată în secția de terapie intensivă, fiind apreciate modificări la radiografia toracică, caracteristice pentru COVID-19, confirmate ulterior la CT; saturația O<sub>2</sub> de 92%; leucopenie, trombocitopenie, creșterea nivelului de proteina C reactivă etc. Din cauza febrei 40°C și frecvenței respirației de 55 rpm, pacienta a fost transferată la respirație dirijată noninvazivă, fiind ulterior intubată cu aplicarea ventilării pulmonare artificială. În cazul dat a fost efectuat tratamentul cu oseltamivir, lopinavir / ritonavir, hidroxichloroquină, meropenem, vancomicină. Trăvialul a debutat desinestător în ziua următoare, copi-

pregnant women, and those with a slight evolution of the infection will rarely develop postpartum complications [2, 13, 32, 44]. However, for SARS-CoV-2 positive patients with mild or moderate forms, continuous monitoring is important, because the peak of infection may be reached during the second week after infection, in some cases timing being important for the decision on how to finalize the pregnancy [44]. This hypothesis is confirmed by Breslin N. *et al.*, following the assessment of 43 SARS-CoV-2 positive pregnant women, of which 29 were symptomatic (67.4%), and in 14 cases (32.6%) the positive test was assessed during the SARS-CoV-2 screening test. Thus, a mild evolution of the infection was reported in 86% of cases and the presence of severe forms – in 9.3%, and in 4.7% of cases critical forms were registered, obtained data being statistically identical, with data in general population [4].

However, according to RCOG and RANZCOG reports, pregnant women can be exposed to the SARS-CoV-2 virus, which is why non-drug interventions such as distancing, hand hygiene, mask, tracing, surface disinfection have been the only effective means of control so far, and must be respected. Breslin N. *et al.* described 2 cases in which confirmed COVID-19 pregnant women were admitted in intensive care units with severe forms [5]. Data from a recent study reports, that in over 50% of cases in SARS-CoV-2 positive women, interstitial pneumonia was developed, requiring hospitalization in the intensive care unit in 16.3% of cases and cesarean section (CS) in 41.9% of cases [32].

Data from a meta-analysis including 41 pregnant women with COVID-19 showed that they may be at increased risk for reproductive loss, premature birth, preeclampsia and termination of pregnancy / delivery by urgent CS, especially if diagnosed with pneumonia. The risk for the fetus was increased for uterine and neonatal death (one case registered – 2.4%) and for care in the intensive care unit for newborns [44].

The study findings indicate a single case of maternal mortality in Iran (Karami P. *et al.*) in a woman suspected of COVID-19, aged 27, at the second birth, who was admitted at 30 weeks of gestation, with fever, cough and myalgia for the past 3 days; epidemiological, chronic and obstetrical anamnesis – uncomplicated. Due to the worsening of the condition, the patient was transferred to the intensive care unit, with changes in chest radiography, characteristic of COVID-19, later confirmed on CT; 92% O<sub>2</sub> saturation; leukopenia, thrombocytopenia, increased C-reactive protein levels, etc. Due to progressive worsening, fever 40°C, 55 respiration rate, and patient was switched to noninvasive respiration, being subsequently intubated with the application of artificial pulmonary ventilation. In this case, treatment was done with oseltamivir, lopinavir / ritonavir, hydroxychloroquine, meropenem, vancomycin. A spontaneous vaginal delivery began the next day, the child was born with the Apgar score 0/0, failed resuscitation measures. O<sub>2</sub> saturation decreased up to 70-75%, on the background of treatment for cutting the respiratory distress syndrome in adults. The patient's

lul născut cu scorul Apgar 0/0, măsuri de resuscitare eșuate. Saturația O<sub>2</sub> cu scădere până la 70-75% pe fondal de tratament pentru cuparea sindromului de detresă respiratorie la adult. Decesul pacientei a survenit ca urmare a insuficienței poliorganice și șocului septic. Testul la SARS-CoV-2 pozitiv [21].

Una dintre cele mai recente publicații ale lui Chen L. *et al.* se referă la evaluarea a 118 gravide în al treilea trimestru de sarcină, cu vârsta medie de 31 ani, dintre care 52% nulipare. În 64% cazuri au fost testate SARS-CoV-2 pozitiv, având frecvent simptome ca febră (75% cazuri) și tuse (73% cazuri). Limfopenia a fost apreciată în 44% cazuri, iar în 79% cazuri – modificări la CT toracică (infiltrate în ambii plămâni). Infecția a avut evoluție ușoară în 92% cazuri, iar în 8% cazuri s-a înregistrat forma severă, într-un caz – forma critică care a necesitat ventilare mecanică noninvasivă. În 58% cazuri femeile au născut, dintre care în 93% cazuri s-a recurs la OC; în 21% cazuri nașterea a fost prematură. Nu s-a apreciat nici un caz de asfixie neonatală, copiii având rezultatul SARS-CoV-2 negativ. În 94% cazuri, femeile au fost externate [10].

Printre gestantele cu SARS-CoV-2 pozitiv în grupul cu risc crescut sunt incluse femeile cu patologie somatică (cardiovasculară, a sistemului respirator ca pneumonia, astmul bronșic, patologii autoimune și neoplazice, diabetul zaharat etc.), intervenții chirurgicale în anamneză, cu evoluție complicată a sarcinii și gravidele în trimestrele II și III, conform datelor literaturii de specialitate [2, 28].

Un alt aspect important al maladiei COVID-19 este probabilitatea transmiterii verticale a virusului SARS-CoV-2, nefiind cunoscute date care s-ar referi cert la acest moment. Datele literaturii relatează câteva cazuri de SARS-CoV-2 pozitiv la nou-născuți, dar în majoritatea situațiilor infecția a fost determinată peste circa 30 ore după naștere și nu poate fi exclusă infectarea în urma contactului cu mama SARS-CoV-2 pozitivă. În toate cazurile menționate, starea nou-născuților a fost satisfăcătoare, lipsind simptomatologia vădită [6, 11]. Conform datelor RCOG, este important de menționat faptul că virusul SARS-CoV-2 nu a fost apreciat în lichidul amniotic, placentă sau în eliminările vaginale, în prezent, lipsind date despre acțiunea teratogenă a acestuia [2, 6, 32, 34].

Conform recomandărilor CDC, este puțin probabilă transmiterea verticală a virusului, dar în postpartum riscul contaminării copilului crește prin contact cu persoana SARS-CoV-2 pozitivă (mama sau ruda) [4, 8]. Se atestă cazuri când la o mamă SARS-CoV-2 pozitivă s-au născut copii cu testul negativ la SARS-CoV-2 și nivelul crescut de IgM și Ig G. Astfel, conform datelor lui Dong L. *et al.*, la un copil născut de la o mamă SARS-CoV-2 pozitivă, a fost apreciat nivelul crescut de IgG și IgM la virusul SARS-CoV-2 la 2 ore postpartum, iar rezultatele a 5 frotiuri ulterioare au fost negative, fiind prelevate între 2 ore și 16 zile de viață [14]. Studiul lui Zeng L. *et al.* a apreciat 3 cazuri de nou-născuți SARS-CoV-2 pozitivi de la mamele SARS-CoV-2 pozitive, în 2 cazuri copiii manifestând slăbiciune, febră, fiind diagnosticată pneumonie. Probele repetate la virusul SARS-CoV-2 din nasofaringe și masele fecala-

death occurred as a result of polyorganismal insufficiency and septic shock. Test for SARS-CoV-2 positive [21].

One of Chen L.'s *et al.* latest publications refers to the evaluation of 118 pregnant women in the third trimester of pregnancy, with an average age of 31 y.o., of which 52% nulliparous. In 64% of cases, SARS-CoV-2 was tested positive, with frequent symptoms such as fever (75% of cases) and cough (73% of cases). Lymphopenia was assessed in 44% of cases, and in 79% of cases – changes in chest CT (infiltration in both lungs). The infection had a mild evolution in 92% of cases and in 8% of cases severe forms were registered, and one critical patient that required non-invasive mechanical ventilation. In 58% of cases women gave birth, of which 93% of cases ended with CS; in 21% of cases the birth was premature. No cases of neonatal asphyxia were registered, all children having a negative SARS-CoV-2 result. In 94% of cases, women were discharged safely [10].

The findings support categorizing pregnant patients with SARS-CoV-2 positive as a higher risk group, particularly those with chronic disease (cardiovascular, respiratory system such as pneumonia, asthma, autoimmune and neoplastic pathologies, diabetes etc.), with surgery in anamnesis, with complicated pregnancy and pregnant women in the second and third trimesters [2, 28].

Another important aspect of COVID-19 disease is the probability of vertical transmission of SARS-CoV-2 virus, as no data are known that would certainly refer to this time. The literature reports several cases of SARS-CoV-2 positive newborns, but in most cases infection was determined over 30 hours after birth and infection cannot be ruled out following contact with the mother of SARS-CoV-2 positive. In all the mentioned cases, the condition of the newborns was satisfactory, lacking obvious symptoms [6, 11]. According to RCOG data, it is important to note that the SARS-CoV-2 virus has not been seen in amniotic fluid, placenta or vaginal discharge, currently lacking data on its teratogenic action [2, 6, 32, 34].

According to CDC recommendations, vertical transmission of the virus is unlikely, but in the postpartum period the risk of contamination of the child increases through contact with the SARS-CoV-2 positive person (mother or relative) [4, 8]. There are findings that show that children were born with the negative test for SARS-CoV-2 and the increased level of IgM and Ig G from SARS-CoV-2 positive mothers. Thus, according to the data of Dong L. *et al.*, a newborn from a SARS-CoV-2 positive mother, shows increased level of IgG and IgM in the SARS-CoV-2 virus detected 2 hours postpartum, with 5 subsequent negative smears, taken between 2 hours and 16 days of life [14]. Zeng L. *et al.* study appreciated 3 cases of SARS-CoV-2 positive newborns from SARS-CoV-2 positive mothers, in 2 cases children showing weakness, fever, being diagnosed with pneumonia. Repeated samples of the SARS-CoV-2 virus from the nasopharynx and faeces, taken on the 2<sup>nd</sup> and 4<sup>th</sup> day of life, showed positive results, the test being negative on the 6<sup>th</sup> day of life. In the third case, a cesarean section at 31 weeks of gestation +2 days was done due to the association of pneumonia and respiratory distress syn-

le, prelevate la 2-a și a 4-a zi de viață, au arătat rezultate pozitive, testul fiind negativ la a 6-a zi de viață. În al treilea caz, sarcina a fost finalizată prin OC la 31 săptămâni de gestație +2 zile, din cauza asocierii pneumoniei și sindromului de detresă respiratorie (SDR) la făt, ceea ce a necesitat efectuarea manevrelor de resuscitare. Nou-născutul a fost diagnosticat cu SDR, pneumonie, sepsis neonatal, fiind efectuată ventilația pulmonară noninvasivă, administrată terapia antibacteriană, cu însănătoșire la a 14-a zi de viață [42].

Di Mascio D. *et al.* au evaluat rezultatele a 6 studii, în care au inclus 41 paciente SARS-CoV-2 pozitive și au apreciat o frecvență crescută de nașteri premature, în 12 cazuri (29,3%) SDR la făt, OC fiind efectuată la 38 femei (92,7% cazuri) [12]. Liu Y. *et al.* au determinat 2 cazuri de mortalitate perinatală, în urma cercetării efectuate asupra gestantelor SARS-CoV-2 pozitive, într-un caz la o gestantă internată la 34 săptămâni de gestație, cu acuze la febră, cefalee, starea căreia, pe parcursul spitalizării s-a înrăutățit [23]. Zhu H. *et al.* au apreciat un caz de deces neonatal, copilul fiind născut la 34 săptămâni de gestație +5 zile, fiind transferat la 30 min. după naștere în secția de reanimare din cauza manifestării dispneei pronunțate, care peste 8 zile a dezvoltat șoc refractar, insuficiență poliorganică, sindromul de coagulare intravasculară diseminată, cu transfuzia ulterioară de masă trombocitară, eritrocitară și plasmă sangvină. Decesul a survenit la a 9-a zi postpartum [43]. Astfel, majoritatea studiilor menționate demonstrează prezența unor consecințe și complicații perinatale la femeile SARS-CoV-2 pozitive. În ceea ce privește posibilitatea realizării procedurilor de fertilizare *in vitro*, European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) susține că oocitele și embrionii nu au receptori pentru virusul SARS-CoV-2 și există o probabilitate minimă ca să fie infectați de noul coronavirus, iar *zona pellucida* le oferă protecție înaltă. În scopul prevenirii posibilelor complicații și, în special, a mortalității materne și fetale, este necesară abordarea unei conduite corecte și etapizate în sarcină, care presupune evaluarea stării gravidei, fătului și evoluției sarcinii, conform standardelor de îngrijire antenatală. Pentru a spori calitatea prestării serviciilor medicale antenatale în perioada de pandemie COVID-19, se recomandă ca evaluarea să fie efectuată prin metode de telemedicină sau la telefon, ceea ce ar permite menținerea conexiunii cu medicul de familie și obstetrician și optimizarea distanței sociale [3, 31]. Supravegherea antenatală presupune efectuarea consultului pentru a răspunde la întrebările gestantelor, a le informa și consilia, pentru a minimaliza starea de stres în perioada de pandemie COVID-19. Gravidelor le este recomandat să efectueze monitorizarea temperaturii, frecvenței respirației și saturației  $O_2$ , în măsura posibilităților existente. În perioada de pandemie COVID-19 trebuie evitate investigațiile / procedurile care necesită transportarea gestantei în afara zonei de autoizolare sau cu risc crescut de contaminare cu SARS-CoV-2 [13, 22, 35, 41].

Astfel, gravidele cu evoluția fiziologică a sarcinii și fără patologii somatică ar trebui să rămână în autoizolare la

drome (SDR) în fetus, care a necesitat resuscitare manevrelor. Nou-născutul a fost diagnosticat cu SDR, pneumonie, sepsis neonatal, fiind efectuată ventilația pulmonară noninvasivă, administrată terapia antibacteriană, cu însănătoșire la a 14-a zi de viață [42].

Di Mascio D. *et al.* au evaluat rezultatele a 6 studii, în care au inclus 41 paciente SARS-CoV-2 pozitive și au apreciat o frecvență crescută de nașteri premature, în 12 cazuri (29,3%) SDR la făt, OC fiind efectuată la 38 femei (92,7% cazuri) [12]. Liu Y. *et al.* au determinat 2 cazuri de mortalitate perinatală, în urma cercetării efectuate asupra gestantelor SARS-CoV-2 pozitive, într-un caz la o gestantă internată la 34 săptămâni de gestație, cu acuze la febră, cefalee, starea căreia, pe parcursul spitalizării s-a înrăutățit [23]. Zhu H. *et al.* au descris un caz de deces neonatal, copilul fiind născut la 34 săptămâni de gestație +5 zile, fiind transferat la 30 min. după naștere în secția de reanimare din cauza manifestării dispneei pronunțate, care peste 8 zile a dezvoltat șoc refractar, insuficiență poliorganică, sindromul de coagulare intravasculară diseminată, cu transfuzia ulterioară de masă trombocitară, eritrocitară și plasmă sangvină. Decesul a survenit la a 9-a zi postpartum [43]. Astfel, majoritatea studiilor menționate demonstrează prezența unor consecințe și complicații perinatale la femeile SARS-CoV-2 pozitive. În ceea ce privește posibilitatea realizării procedurilor de fertilizare *in vitro*, European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) susține că oocitele și embrionii nu au receptori pentru virusul SARS-CoV-2 și există o probabilitate minimă ca să fie infectați de noul coronavirus, iar *zona pellucida* le oferă protecție înaltă. În scopul prevenirii posibilelor complicații și, în special, a mortalității materne și fetale, este necesară abordarea unei conduite corecte și etapizate în sarcină, care presupune evaluarea stării gravidei, fătului și evoluției sarcinii, conform standardelor de îngrijire antenatală. Pentru a spori calitatea prestării serviciilor medicale antenatale în perioada de pandemie COVID-19, se recomandă ca evaluarea să fie efectuată prin metode de telemedicină sau la telefon, ceea ce ar permite menținerea conexiunii cu medicul de familie și obstetrician și optimizarea distanței sociale [3, 31]. Supravegherea antenatală presupune efectuarea consultului pentru a răspunde la întrebările gestantelor, a le informa și consilia, pentru a minimaliza starea de stres în perioada de pandemie COVID-19. Gravidelor le este recomandat să efectueze monitorizarea temperaturii, frecvenței respirației și saturației  $O_2$ , în măsura posibilităților existente. În perioada de pandemie COVID-19 trebuie evitate investigațiile / procedurile care necesită transportarea gestantei în afara zonei de autoizolare sau cu risc crescut de contaminare cu SARS-CoV-2 [13, 22, 35, 41].

În order to prevent possible complications and, in particular, maternal and fetal mortality, it is necessary to follow up the pregnancy step by step, which involves assessing the condition of the pregnant woman, her complaints, the fetus, according to the standards of antenatal care. In order to increase the quality of antenatal care in the COVID-19 pandemic, it is recommended to provide care through telemedicine or by using the telephone, which would allow the connection with the family doctor and obstetrician, and the optimization of social distancing [3, 31]. Antenatal care should assess and assure the needs of pregnant women, answer all her worries and complaints, inform and advise them, to minimize stress during the COVID-19 pandemic. Pregnant women are advised to monitor the temperature, respiration rate and  $O_2$  saturation if possible. During the COVID-19 pandemic, investigations and procedures that require the transportation of the pregnant woman outside the self-isolation zone, or the zone with an increased risk of SARS-CoV-2 contamination should be avoided [13, 22, 35, 41].

Thus, pregnant women with physiological evolution of pregnancy and without chronic diseases should remain in self-isolation at home, according to some recommendations until at least 2 weeks before the presumed date of birth [6]. In case of complications related to pregnancy (bleeding, hypertensive conditions etc.) or childbirth (uterine contractions, premature rupture of amniotic membranes etc.), women should be evaluated in medical units, where they will

domiciliu, conform unor recomandări până cu cel puțin 2 săptămâni înainte de data presupusă a nașterii [6]. În cazul survenirii complicațiilor legate de sarcină (sângerare, stări hipertensive etc.) sau naștere (aparitia contractiilor uterine, ruperea prematură a membranelor amniotice etc.), femeile trebuie evaluate în unități medicale, unde vor primi recomandări în funcție de starea la momentul adresării și statutul COVID-19. Unele surse recomandă efectuarea screening-ului și testarea gravidelor la infecția SARS-CoV-2 înainte și în momentul internării [2]. Trierea pacientelor este efectuată prin screening verbal despre prezența semnelor respiratorii caracteristice infecției COVID-19 și a fișei epidemiologice [2, 30].

Conform recomandărilor International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG), în perioada de pandemie COVID-19, examenul ecografic este efectuat în sarcină, în regim imediat la pacientele cu SARS-CoV-2 pozitiv, în caz de complicații legate de evoluția sarcinii, a stării mamei sau a fătului sau complicații postpartum. În caz de SARS-CoV-2 negativ sau lipsa simptomelor, examenul ecografic poate fi amânat și efectuat la momentul potrivit. Gravidelor SARS-CoV-2 pozitive simptomatice, la necesitate, li se efectuează diagnostic imagistic, indiferent de vârsta de gestație, cu aplicarea măsurilor de protecție existente [9, 27, 28].

Saturația  $O_2$  la gestantă trebuie menținută la 95%. La diminuarea acestui parametru, se indică aprecierea presiunii parțiale a oxigenului ( $PaO_2$ ), care trebuie să fie  $\geq 70$  mmHg pentru a menține gradientul optim de difuzie a  $O_2$  din partea maternă a placentei spre cea fetală [18, 19]. Cercetătorii menționează că dacă în sarcină și / sau în travaliul se apreciază stare febrilă, este necesar de efectuat diagnostic diferențial inclusiv cu corioamnionita [2, 4]. Este cunoscut faptul, că în infecția SARS-CoV-2 pot surveni schimbări de laborator (creșterea transaminazelor și creatininei; trombocitopenia), ceea ce necesită diferențierea de preeclampsie și sindromul HELLP [2, 20, 30].

Conform recomandărilor Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) și Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology (SOAP), decizia despre administrarea sulfatului de magneziu cu scop de neuroprotecție la făt, trebuie luată în funcție de evaluarea beneficiilor fetale vs. riscul inhibării funcției respiratorii materne. În cazul dereglării funcției renale, doza preparatului trebuie ajustată. Poate fi abordată și metoda de alternativă, cu introducerea unei singure doze de 4 g în bolus, la pacientele cu dereglări respiratorii moderate. În caz de preeclampsie, va fi apreciat riscul / beneficiul de administrare a preparatului, în mod individualizat [24]. *Indicațiile International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) susțin* că administrarea glucocorticoizilor, cu scop de prevenirea SDR la făt trebuie efectuată cu precauție, din cauza că ar putea conduce la înrăutățirea stării femeii sau tergiversa finalizarea sarcinii la pacienta în stare critică [23]. Decizia trebuie luată în cadrul unui consiliu multidisciplinar, format din medicii obstetricieni și neonatologi [2, 25, 36]. În cazul nașterii premature la pacienta COVID-19 confirmată,

receive recommendations depending on their health status at the time and COVID-19 status. Some sources recommend screening and testing of pregnant women for SARS-CoV-2 infection before and at the time of hospitalization [2]. Patient screening is performed by verbal screening about the presence of respiratory signs characteristic of COVID-19 infection and the epidemiological record [2, 30].

Ultrasound scanning in pregnant women with SARS-CoV-2 positive, in case of complications related to the evolution of pregnancy, maternal or fetal conditions or postpartum complications should be done as soon as possible, according to the recommendations of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG). In case of SARS-CoV-2 negative or no symptoms, the ultrasound examination can be postponed and performed at the right time. Symptomatic SARS-CoV-2 positive pregnant women, if necessary, are offered the scan, regardless of gestational age, with the application of existing protection measures [9, 27, 28].

Oxygen saturation in pregnant women should be maintained at 95%. When this parameter decreases, the appreciation of the partial pressure of oxygen ( $PaO_2$ ), which must be  $\geq 70$  mmHg to maintain the optimal  $O_2$  diffusion gradient from the maternal part of the placenta to the fetal one [18, 19], is indicated. Researchers point out that if fever is observed during pregnancy and / or labor, it is necessary to make a differential diagnosis with chorioamnionitis [2, 4]. It is known that laboratory changes can occur in SARS-CoV-2 infection (increased transaminases and creatinine; thrombocytopenia), which requires differentiation from preeclampsia and HELLP syndrome [2, 20, 30].

According to the recommendations of the Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) and the Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology (SOAP), the decision on the administration of magnesium sulfate for neuroprotective purposes in the fetus should be made based on the evaluation of fetal benefits vs. the risk of inhibition of maternal respiratory function. In case of impaired renal function, the dose of the drug should be adjusted. The alternative method suggests administration of a single dose of 4 g in a bolus, in patients with moderate respiratory disorders. In case of preeclampsia, the risk / benefit of administration of the drug will be assessed individually [24]. *The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) states* that glucocorticoids should be used with caution to prevent fetal RDS, as they may worsen the woman's condition or delay delivery in the critically ill patient [23]. The decision must be taken in a multidisciplinary team, made up of obstetricians and neonatologists [2, 25, 36]. In the case of premature birth in confirmed COVID-19 patient, tocolysis is not recommended to provide time for corticosteroid administration [26].

There is currently no specific treatment for SARS-CoV-2 infection, including in pregnancy. Experimental animal research is currently being conducted to assess the efficacy of antimalarial (chloroquine and hydroxychloroquine), antiviral (remdesivir, ribavirin, favipiravir), antiretroviral (lopinavir and ritonavir) drugs in the treatment of SARS-CoV-2 infection [33]. Adverse effects (teratogenicity, CNS damage,



nu se recomandă efectuarea tocolizei pentru a oferi timp de administrare a corticosteroizilor [26].

La moment, nu există tratament specific pentru infecția SARS-CoV-2, inclusiv, în sarcină. În prezent, se efectuează cercetări experimentale pe animale pentru aprecierea eficacității preparatelor antimalarice (chloroquina și hidroxihloroquina), antivirale (remdesivir, ribavirin, favipiravir), antiretrovirale (lopinavir și ritonavir) în tratamentul infecției SARS-CoV-2 [33]. În cazul administrării hidroxichloroquinei au fost apreciate efecte adverse (teratogenitate, lezarea SNC, ototoxicitate, hemoragie retiniană și patologia de pigmentare a retinei). Ribavirina este contraindicată în sarcină, iar remdesivirul nu este recomandat [16]. În urma administrării de lopinavir și ritonavir, nu s-au atestat anomalii de dezvoltare a fătului. Este recomandată utilizarea de acetaminofen și ibuprofen pentru controlul durerii în perioada de gestație, în condiții de infectare cu SARS-CoV-2 [19].

Infecția SARS-CoV-2 nu constituie o indicație pentru finalizarea sarcinii prin OC conform recomandărilor WHO. RANZCOG susține că dacă gestanta este SARS-CoV-2 pozitivă, în lipsa riscului pentru starea sănătății ei și a indicațiilor obstetricale, OC și inducția travaliului trebuie amânate pe cât este posibil, iar cu o zi înainte de efectuare, se recomandă aprecierea SARS-CoV-2 [2, 6, 29, 38]. Conform American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), intervențiile menționate pot fi efectuate și după finalizarea regimului de izolare, pentru a minimaliza riscul de infectare a nou-născutului [1]. Decizia despre modalitatea de finalizare a sarcinii este luată în cadrul consiliului multidisciplinar, în funcție de indicațiile obstetricale și starea gravidei, vârsta gestațională și starea fătului. Orice procedură obstetricală programată, trebuie să fie efectuată în ultimul rând, pentru a minimaliza riscul răspândirii infecției [17, 37].

În cazul survenirii spontane a contracțiilor în infecția SARS-CoV-2, se recomandă conduita nașterii pe cale naturală, sub monitoring riguros al stării mamei și fătului. Pacienta cu SARS-CoV-2 confirmată, trebuie să fie internată / transferată în secția obstetricală (sala de naștere) special echipată, doar când travaliul este instalat. Conduita nașterii trebuie efectuată de către o echipă specializată, cu experiență, cu utilizarea echipamentului necesar [2, 9, 17, 30, 32]. În travaliu se recomandă de efectuat monitorizarea temperaturii, frecvenței respirației și  $SpO_2$  a parturientei; se apreciază raportul dintre volumul de lichid administrat și evacuat, pentru a obține un echilibru optim și a evita supraîncărcarea lichidiană [37].

Pentru cuparea sindromului dolo, se dă predilecție analgeziei epidurale în travaliul precoce din cauză că minimizează necesitatea anesteziei generale în caz de OC urgente, intubarea având un risc înalt pentru producerea de aerosoli și expunerea unui risc suplimentar de contaminare [2, 17, 36, 44]. În cazul parturientelor SARS-CoV-2 pozitive, poate fi luată în considerare necesitatea scurtării perioadei de expulzie și limitarea scremetelor, prin utilizarea metodelor de naștere instrumentală (vacuum extracția sau aplicarea for-

ototoxicity, retinal haemorrhage and retinal pigmentation pathology) with hydroxychloroquine have been reported. ribavirin is contraindicated in pregnancy and remdesivir is not recommended [16]. Following administration of lopinavir and ritonavir, no abnormalities in fetal development were observed. It is recommended to use of acetaminophen and ibuprofen, to control pain during pregnancy under conditions of SARS-CoV-2 infection [19].

SARS-CoV-2 infection is not an indication for CS according to WHO recommendations. RANZCOG argues that if the pregnant woman is SARS-CoV-2 positive, in the absence of a risk to her health and obstetric indications, CS and labor induction should be postponed as much as possible, and one day before planned delivery the assessment of SARS-CoV-2 is recommended [2, 6, 29, 38]. According to the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), these interventions can be performed even after the end of the isolation regime, in order to minimize the risk of infecting the newborn [1]. The decision on how to end the pregnancy is made in a multidisciplinary team, depending on the obstetric indications and the health status of the pregnant woman, the gestational age, and the condition of the fetus. Any scheduled obstetric procedure must be reasonable in order to minimize the risk of spreading the infection [17, 37].

In case of spontaneous uterine contractions in SARS-CoV-2 positive pregnant women, natural delivery is recommended, under rigorous monitoring of the mother and fetus. The patient with confirmed SARS-CoV-2, should be hospitalized / transferred to a specially equipped obstetric ward (delivery room) only when labor is imminent. The management of delivery must be done by a specialized team with experience, with the use of the necessary equipment [2, 9, 17, 30, 32]. In labor, it is recommended to monitor the temperature, respiration rate and  $SpO_2$ ; data on the ratio between the volume of liquid administered and discharged should be registered, in order to obtain an optimal balance and to avoid liquid overload [37].

Epidural analgesia is preferred in early labor because it minimizes the need for general anesthesia in case of urgent CS, intubation having a high risk for aerosol production and exposure to an additional risk of contamination [2, 17, 36, 44]. In SARS-CoV-2 positive cases, the expulsion period should be shortened and pushing should not be delayed because it prolongs time to delivery; vacuum extraction or forceps application should be considered, due to increased risk of chorioamnionitis and postpartum hemorrhage [26, 25, 34].

In the COVID-19 pandemic condition, skin-to-skin contact of the newborn with the mother and positioning at her breast is not recommended. The newborn will be isolated in a specialized ward, until the SARS-CoV-2 status is being assessed, with repeated testing. Neonatal vaccination and screening are possible only after receiving a negative SARS-CoV-2 result [2, 12]. According to WHO recommendations, SARS-CoV-2 virus was not detected in breast milk in SARS-CoV-2 positive women. The decision about breastfeeding is made by the woman, the neonatologist and obstetrician,

cepsului), inclusiv din cauza riscului crescut pentru coriamnionită și hemoragie postpartum [26, 25, 34].

În condiția de pandemie COVID-19, nu se recomandă contactul piele-la-piele a nou-născutului cu mama și poziționarea la sânul acesteia. Acesta trebuie maximum izolat într-o secție specializată, fiind apreciat statutul SARS-CoV-2, cu testarea repetată. Vaccinarea și screening-ul neonatal sunt efectuate doar după primirea rezultatului SARS-CoV-2 negativ [2, 12]. Conform recomandărilor WHO, virusul SARS-CoV-2 nu a fost apreciat în laptele matern la femeile SARS-CoV-2 pozitive. Decizia despre alăptare este luată de către femeie, medicul neonatolog și obstetrician, fiind corelată cu starea pacientei. Conform recomandărilor WHO, CDC, RCOG, alăptarea este posibilă dacă mama urmează măsuri de precauție (poartă mască, își dezinfectează mâinile și suprafețele etc.) [40]. Dacă starea mamei este gravă, se ia decizia de izolare imediată a nou-născutului și alăptarea cu laptele matern obținut prin stoarcere. În situațiile menționate este necesar de luat în considerare măsurile sanitaro-epidemiologice riguroase, cu prelucrarea pompei, a recipientelor de păstrare a laptelui matern etc [2, 7].

Se consideră necesară externarea la domiciliu cât mai rapid posibil în perioada postpartum. Unele protocoale sugerează externarea în prima zi postpartum pentru femeile care au născut *per vias naturalis* și la a 2-a zi postpartum după OC, dacă starea pacientelor permite și nu sunt prezente complicații, pentru a minimaliza riscul de infectare prin contact, decizia fiind luată în consiliu multidisciplinar [2].

### Concluzii

Conform datelor literaturii de specialitate, gestantele nu reprezintă grupul de risc crescut pentru manifestarea maladiei COVID-19, iar evoluția acesteia în sarcină este similară cu cea din afara sarcinii. Cu toate acestea, trebuie păstrată vigilența în monitorizarea antenatală, în special în forma gravă. Până în prezent nu sunt date certe, care s-ar referi la transmiterea verticală a virusului SARS-CoV-2 și / sau efectul teratogen al acestuia. Totodată, infecția ar putea avea o evoluție complicată la pacientele cu maladii somatice și / sau evoluția complicată a sarcinii, preparatele medicamentoase utilizate fiind alese cu precauție din cauza posibilului efect teratogen.

Infecția SARS-CoV-2 nu constituie indicație pentru efectuarea operației cezariene, decizia despre modalitatea și timpul oportun de finalizare a sarcinii / nașterii, fiind luată în funcție de evoluția sarcinii / nașterii, starea mamei și / sau a fătului. Alăptarea la sân nu este contraindicată mamei SARS-CoV-2 pozitive, în condițiile utilizării măsurilor de profilaxie și acceptul medicului neonatolog și obstetrician. Datele studiilor sugerează că în perioada dată, fiecare pacientă trebuie apreciată ca fiind potențial SARS-CoV-2 pozitivă, cu aplicarea tuturor măsurilor de precauție, necesare pentru a scădea riscul de infectare a pacientelor și personalului medical.

Din cauza unor aspecte încă slab elucidate, legate de influ-

being correlated with the patient's condition. According to the recommendations of WHO, CDC, RCOG, breastfeeding is possible if the mother follows precautions (wears a mask, disinfects her hands and surfaces etc.) [40]. If the mother's condition is severe, she will be immediately isolated from the newborn and breastfeeding will be done with breast milk obtained by pumping. In the mentioned situations, it is necessary to take into account the rigorous sanitary-epidemiological measures, the entire pump should be appropriately disinfected and all parts of the pump that come in contact with breast milk [2, 7].

Early postnatal discharge is recommended. Some protocols suggest discharge on the first day postpartum for women who gave birth *per vias naturalis* and on the second day after a CS, if the condition of the patient allows and no complications were registered, to minimize the risk of infection by contact [2].

### Conclusions

The literature review suggests pregnant women are not at greater risk of severe development of the COVID-19 disease and its evolution in pregnancy is similar to that outside pregnancy. However, vigilance should be maintained in antenatal monitoring, especially in severe cases. To date, there are no clear data on the vertical transmission of SARS-CoV-2 virus and / or its teratogenic effect. At the same time, the infection could have a complicated evolution in patients with chronic diseases and / or a complicated evolution of the pregnancy, the drugs used for treatment being chosen with caution due to the possible teratogenic effect.

Presence of SARS-CoV-2 infection is not an indication to alter the route of delivery, the decision on how and when to finalize the pregnancy / delivery, being taken depending on its evolution, the condition of the mother and / or fetus. Breastfeeding is not contraindicated in SARS-CoV-2 positive mothers, provided that prophylaxis measures are used and with the consent of the neonatologist and obstetrician. The findings of the study suggest that in this period, each patient should be assessed as a potential SARS-CoV-2 positive, with the application of all necessary precautions to reduce the risk of infection of patients and medical staff.

Due to some still poorly elucidated issues related to the influence of SARS-CoV-2 virus and the development of the COVID-19 disease in the perinatal period, there are needed further researches, to answer the unresolved questions. At present, the management of pregnancy, childbirth and the postpartum period during COVID-19 pandemic in the Republic of Moldova is carried out according to the Provisional National Clinical Protocol „*New type coronavirus infection (COVID-19)*” ([https://msmps.gov.md/sites/default/files/pcn\\_provizoriu\\_-\\_infecția\\_cu\\_coronavirus\\_de\\_tip\\_nou\\_covid-19\\_aprobat\\_prin\\_ordinul\\_msmps\\_nr.336\\_din\\_30.03.2020\\_ro.pdf](https://msmps.gov.md/sites/default/files/pcn_provizoriu_-_infecția_cu_coronavirus_de_tip_nou_covid-19_aprobat_prin_ordinul_msmps_nr.336_din_30.03.2020_ro.pdf)).

### Authors' contribution

All authors contributed equally to the development and

ența virusului SARS-CoV-2 și a dezvoltării maladiei COVID-19 în perioada perinatală, este necesară efectuarea cercetărilor ulterioare, pentru a oferi răspuns la întrebările încă nerezolvate. La moment, conduita sarcinii, nașterii și perioadei postpartum în pandemia COVID-19 în Republica Moldova, se efectuează conform Protocolului clinic național provizoriu „Infecția cu coronavirus de tip nou (COVID-19)” ([https://msmps.gov.md/sites/default/files/pcn\\_provizoriu\\_-\\_infecția\\_cu\\_coronavirus\\_de\\_tip\\_nou\\_covid-19\\_aprobat\\_prin\\_ordi-nul\\_msmps\\_nr.336\\_din\\_30.03.2020\\_ro.pdf](https://msmps.gov.md/sites/default/files/pcn_provizoriu_-_infecția_cu_coronavirus_de_tip_nou_covid-19_aprobat_prin_ordi-nul_msmps_nr.336_din_30.03.2020_ro.pdf)).

### Contribuția autorilor

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

### Declarația conflictului de interes

Autorii declară lipsa conflictelor de interes.

### Referințe / references

1. ACOG. COVID-19 FAQs for Obstetrician-Gynecologists. *Obstetrics*, 2020. <https://www.acog.org/clinical-information/physician-faqs/covid-19-faqs-for-ob-gyns-obstetrics> (accesat la 25.05.2020).
2. Boelig R., Manuck T., Oliver E. *et al.* Labor and delivery guidance for COVID-19. *AJOG MFM*, 2020; <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589933320300409?via%3Dihub> (accesat la 25.05.2020).
3. Boelig R., Saccone G., Bellussi F., Berghella V. MFM Guidance for COVID-19. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2020; <https://ilpqc.org/wp-content/uploads/2020/03/MFM20guidance20for20COVID-19.pdf> (accesat la 25.05.2020).
4. Breslin N., Baptiste C., Gyamfi-Bannerman C. COVID-19 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *American Journal of Obstetrics and Gynecology MFM*, 2020; <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589933320300483> (accesat la 25.05.2020).
5. Breslin N., Baptiste C., Miller R. *et al.* COVID-19 in pregnancy: early lessons. *American Journal of Obstetrics and Gynecology MFM*, 2020; <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589933320300410?via%3Dihub> (accesat la 25.05.2020).
6. Brickley E., Paixão E. Covid-19: the time to shield all pregnant frontline workers is now. *BMJ*, May 4, 2020; 369: m1792. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32366583> (accesat la 25.05.2020).
7. CDC. Coronavirus disease (COVID-19) and breastfeeding, 2020; <https://www.cdc.gov/breastfeeding/breastfeeding-special-circumstances/maternal-or-infant-illnesses/covid-19-and-breastfeeding.html> (accesat la 25.05.2020).
8. CDC. Pregnancy and breastfeeding, 2020; file:///C:/Users/corin/Downloads/cdc\_86277\_DS1.pdf (accesat la 25.05.2020).
9. Chen H., Guo J., Wang C. *et al.* Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records, 2020; [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30360-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30360-3/fulltext) (accesat la 25.05.2020).
10. Chen L., Li Q., Zheng D., *et al.* Clinical Characteristics of Pregnant Women with Covid-19 in Wuhan, China. *The New England Journal of Medicine*, May, 2020. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2009226>.
11. Chen L., Xiong J., Bao L., Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*, 2020; 20 (4): 398-400. [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099\(20\)30141-9.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099(20)30141-9.pdf).
12. Di Mascio D., Khalil A., Saccone G. *et al.* Outcome of Coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID 1-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology MFM*, March, 2020; <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589933320300379?via%3Dihub> (accesat la 25.05.2020).
13. Di Mascio D., Saccone G., Bellussi F. *et al.* Delayed versus immediate pushing in the second stage of labor in women with neuraxial analgesia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol.*, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32067972> (accesat la 25.05.2020).
14. Dong L., Tian J., He S. *et al.* Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 from an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA*, March, 2020; e204621. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763853> (accesat la 25.05.2020).
15. ESHRE. Assisted reproduction and COVID-19. An updated statement from ESHRE, April 5, 2020; [www.eshre.eu/Press-Room/ESHRE-News](http://www.eshre.eu/Press-Room/ESHRE-News) (accesat la 25.05.2020).
16. European Medicines Agency. Summary on compassionate use: Remdesivir Gilead. Procedure No. EMEA/H/K/5622/CU, April, 2020; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/summary-compassionate-use-remdesivir-gilead\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/summary-compassionate-use-remdesivir-gilead_en.pdf) (accesat la 25.05.2020).
17. Favre G., Pomar L., Qi X. *et al.* Guidelines for pregnant women with suspected SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect Dis.*, March, 2020; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32142639> (accesat la 25.05.2020).
18. FDA. Accelerated emergency use authorization (EUA) Summary. SARS-CoV-2 ASSAY (Rutgers Clinical Genomics Laboratory), 2020; <https://www.fda.gov/media/136875/download> (accesat la 25.05.2020).
19. FDA. FDA advises patients on use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for COVID-19. March, 2020; <https://www.fda.gov/oc/2020/03/fda-advises-patients-on-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-for-covid-19>

writing of the article. The final version was read and accepted by all authors.

### Declaration of conflicting interests

The authors declare no conflicts of interest.

- www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-advises-patients-use-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids-covid-19 (accesat la 25.05.2020).
20. Guan W.J., Ni Z. Y., Hu Y. *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.*, 2020; <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2002032> (accesat la 25.05.2020).
  21. Karami P., Naghavi M., Feyzi A. *et al.* Mortality of a pregnant patient diagnosed with COVID-19: a case report with clinical, radiological, and histopathological findings. *Travel Medicine and Infectious Disease*, April, 2020; <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1477893920301332?via%3Dihub> (accesat la 25.05.2020).
  22. Liang H., Acharya G. Novel corona virus disease (COVID-19) in pregnancy: what clinical recommendations to follow? *Acta Obstet Gynecol Scand.*, 2020; 99: 439-442. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32141062> (accesat la 25.05.2020).
  23. Liu Y., Chen H., Tang K., Guo Y. Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *Journal of Infection*, 2020; [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(20\)30109-2/fulltext](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30109-2/fulltext) (accesat la 25.05.2020).
  24. Miller E., Leffert L., Landau R. Labor and Delivery COVID-19 Considerations. *Society for Maternal-Fetal Medicine and Society for Obstetric and Anesthesia and Perinatology*, March, 2020; [https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2319/SMFM-SOAP\\_COVID\\_LD\\_Considerations\\_-\\_revision\\_4-14-20\\_PDF\\_\(003\).pdf](https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2319/SMFM-SOAP_COVID_LD_Considerations_-_revision_4-14-20_PDF_(003).pdf) (accesat la 25.05.2020).
  25. Mullins E., Evans D., Viner R. *et al.* Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2020; <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/uog.22014> (accesat la 25.05.2020).
  26. Poon L., Yang H., Kapur A. *et al.* Global interim guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy and puerperium from FIGO and allied partners: information for healthcare professionals. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, April 2020; <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijgo.13156> (accesat la 25.05.2020).
  27. Qiao J. What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women? *The Lancet*, March 2020; 395(10226): 760-762. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32151334> (accesat la 25.028).  
Queensland Clinical Guideline: Perinatal care of suspected or confirmed COVID-19 pregnant women. Guideline No. MN20.63-V1-R25. Queensland Health, 2020; [https://www.health.qld.gov.au/\\_data/assets/pdf\\_file/0033/947148/g-covid-19.pdf?fbclid=IwAR0BCs24J63weYeZqBU6\\_Tv9JuTzjwEGyKrN5PLrSn9B-N3gfZ2QAUUGcrU](https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0033/947148/g-covid-19.pdf?fbclid=IwAR0BCs24J63weYeZqBU6_Tv9JuTzjwEGyKrN5PLrSn9B-N3gfZ2QAUUGcrU) (accesat la 25.05.2020).
  29. RANZCOG. A message for pregnant women and their families, April, 2020; <https://ranzco.edu.au/statements-guidelines/covid-19-statement/information-for-pregnant-women> (accesat la 25.05.2020).
  30. Rasmussen S., Jamieson D. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy responding to a rapidly evolving situation. *Obstetrics and gynecology*, May 2020; 135 (5): 999-1002. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32213786> (accesat la 25.05.2020).
  31. Rasmussen S., Smulian J., Lednický J. *et al.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2020; [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(20\)30197-6/pdf](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(20)30197-6/pdf) (accesat la 25.05.2020).
  32. RCOG. Coronavirus infection and pregnancy. Information for healthcare professionals, May, 2020; <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-05-13-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy.pdf> (accesat la 25.05.2020).
  33. Sanders J., Monogue M., Jodlowski T., Cutrell J. Pharmacologic treatments for coronavirus disease, 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*, April, 2020; <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764727> (accesat la 25.05.2020).
  34. Schwartz D. An analysis of 38 pregnant women with COVID-19, their newborn infants, and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2: maternal coronavirus infections and pregnancy outcomes. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, March, 2020; <https://www.archivesofpathology.org/doi/10.5858/arpa.2020-0901-SA> (accesat la 25.05.2020).
  35. Schwartz D., Graham A. Potential maternal and infant outcomes from Coronavirus 2019-nCoV (SARS-CoV-2) infecting pregnant women: lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections. *Viruses*, 2020; 12 (2): 194. <https://www.mdpi.com/1999-4915/12/2/194> (accesat la 25.05.2020).
  36. SOAP. Interim considerations for obstetric anesthesia care related to COVID19, March, 2020; [https://www.wfsahq.org/images/SOAP\\_COVID-19\\_Obstetric\\_Anesthesia\\_Care\\_031620-2\\_.pdf](https://www.wfsahq.org/images/SOAP_COVID-19_Obstetric_Anesthesia_Care_031620-2_.pdf) (accesat la 25.05.2020).
  37. Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România. Gravida și infecția cu coronavirus (COVID-19), 2020; <https://sog.ro/gravida-si-infecția-cu-coronavirus-covid-19/> (accesat la 25.05.2020).
  38. UNFPA. As COVID-19 continues to spread, pregnant and breastfeeding women advised to take precautions, 2020; <https://www.unfpa.org/news/covid-19-continues-spread-pregnant-and-breastfeeding-women-advised-take-precautions> (accesat la 25.05.2020).
  39. WHO Q&A: Pregnancy, childbirth and COVID-19, April, 2020; <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/q-a-on-covid-19-pregnancy-and-childbirth> (accesat la 25.05.2020).
  40. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance, April, 2020; [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) (accesat la 25.05.2020).
  41. Yang H., Wang C., Poon L. Opinion. Novel coronavirus infection and pregnancy, *Ultrasound Obstet Gynecol.* [wileyonlinelibrary.com](https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/uog.22006), 2020; <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/uog.22006> (accesat la 25.05.2020).
  42. Zeng L., Xia S., Yuan W. *et al.* Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatrics*, March, 2020; <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2763787> (accesat la 25.05.2020).
  43. Zhu H., Wang L., Fang C. *et al.* Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Translational Pediatrics*, 2020; 9 (1): 51-60. <http://tp.amegroups.com/article/view/35919/28274> (accesat la 25.05.2020).
  44. Временные методические рекомендации профилактики, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). April, 2020. [https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/951/original/09042020\\_%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_v5.pdf](https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/951/original/09042020_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_v5.pdf) (accesat la 25.05.2020).



ARTICOL DE SINTEZĂ

## Managementul tumorilor maligne pe perioada pandemiei COVID-19: sinteză narativă de literatură

Dumitru Sofroni<sup>1†\*</sup>, Cristina Cucieru<sup>1†</sup>, Mariana Vîrlan<sup>1†</sup>, Veronica Șveț<sup>1†</sup>, Valentin Martalog<sup>1†</sup>, Nicolae Ghidirim<sup>1†</sup>, Tudor Rotaru<sup>1†</sup>, Andrei Țîbîrnă<sup>1†</sup>, Lilia Bacalîm<sup>1†</sup>, Oxana Odobescu<sup>1†</sup>, Victor Schiopu<sup>1†</sup>, Constantin Popescu<sup>1†</sup>

<sup>1</sup>Catedra de oncologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 03.06.2020

Data acceptării spre publicare: 15.07.2020

### Autor corespondent:

Dumitru Sofroni, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Catedra de oncologie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

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

e-mail: dimitru.sofroni@usmf.md

REVIEW ARTICLE

## Management of malignant tumors during the COVID-19 pandemic: narrative review

Dumitru Sofroni<sup>1†\*</sup>, Cristina Cucieru<sup>1†</sup>, Mariana Vîrlan<sup>1†</sup>, Veronica Svet<sup>1†</sup>, Valentin Martalog<sup>1†</sup>, Nicolae Ghidirim<sup>1†</sup>, Tudor Rotaru<sup>1†</sup>, Andrei Tibirna<sup>1†</sup>, Lilia Bacalim<sup>1†</sup>, Oxana Odobescu<sup>1†</sup>, Victor Schiopu<sup>1†</sup>, Constantin Popescu<sup>1†</sup>

<sup>1</sup>Department of oncology, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 03.06.2020

Accepted for publication on: 15.07.2020

### Corresponding author:

Dumitru Sofroni, MD, PhD, prof.

Department of oncology

Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy

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

e-mail: dimitru.sofroni@usmf.md

### Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Pacienții cu cancer sunt mai susceptibili infecției cu SARS-CoV-2 decât populația generală, din cauza imunopresiei produsă de cancerul în sine, dar și de tratamentele antineoplazice. Din cauza lipsei unor criterii de diagnostic și tratament specific a pacienților oncologici cu maladia COVID-19, cât și lipsa unor protocoale clinice unanim acceptate, elaborarea măsurilor certe de triaj, diagnostic și tratament specific, este iminentă pentru a obține un prognostic cât mai favorabil.

### Ipoteza de cercetare

Expunerea unei sinteze narative a literaturii științifice contemporane, cu privire la prezentarea cât mai amplă a măsurilor de conduită diagnostică și terapeutică, *vis-a-vis* de pacientul oncologic în asociere cu COVID-19.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Articolul prezintă o sinteză a studiilor contemporane la nivel internațional privind tabloul clinic, diagnosticul, complicațiile, tratamentul, prognosticul și evoluția patologiei oncologice și COVID-19.

### What is not known yet, about the topic

Cancer patients are more susceptible to SARS-CoV-2 infection than the general population, due to immunosuppression caused by cancer itself, but also by antineoplastic therapies. Due to the lack of specific diagnostic and treatment criteria for cancer, patients with COVID-19 disease, as well as the lack of unanimously accepted clinical protocols, it is necessary to develop clear triage, as well as specific diagnosis and treatment measures to obtain a more favorable prognosis.

### Research hypothesis

The narrative synthesis of the contemporary scientific literature, can reflect the comprehensive presentation of the diagnostic and therapeutic management of oncological patients with COVID-19.

### Article's added novelty on this scientific topic

The article presents a synthesis of contemporary international studies on the clinical picture, diagnosis, complications, treatment, prognosis and evolution of oncological disease and COVID-19.

## Rezumat

**Introducere.** COVID-19 este o boală infecțioasă cauzată de coronavirus, cunoscută prin faptul că poate provoca infecții respiratorii cu simptomele unei răceli banale, până la sindromul respirator acut sever, numit și SARS. SARS-CoV-2 rămâne în prezent o infecție necunoscută, puțin studiată și tot mai puțin este elucidat impactul acesteia asupra bolnavilor oncologici. Cercetările în această direcție, în plan de determinare a influenței acestei infecții, în special, asupra persoanelor suferinde de neoplazii maligne, stabilirea diagnosticului și a tratamentului specific pentru pacienții oncologici cu maladia COVID 19 sunt esențiale pentru a determina o evoluție favorabilă acestui contingent de bolnavi.

**Material și metode.** Din sursele *PubMed*, *Scopus*, *Protocoale clinice internaționale* au fost selectate articole publicate din perioada decembrie 2019 până în prezent, după introducerea cuvintelor cheie: „COVID-19”, „sindromul acut respirator sever”, „pneumonie atipică”, „coronavirus”, „pandemie”, „maladie oncologică”, „tratament specific oncologic”. A fost selectată și procesată informația despre epidemiologia, tabloul clinic, complicațiile, diagnosticul, diagnosticul diferențial, triajul pacienților oncologici cu COVID-19, tratamentul specific.

**Rezultate.** După procesarea informației din bazele de date *PubMed*, *Scopus* și *Protocoale clinice internaționale* conform criteriilor de căutare, au fost găsite și selectate 38 de articole privind pacienții oncologici în perioada pandemiei, infectați cu SARS-CoV-2, care au fost considerate reprezentative pentru materialele publicate la tema acestui articol de sinteză.

**Concluzii.** Pacienții oncologici sunt un grup specific de pacienți foarte susceptibili la orice infecție, dar în special la infecția SARS-CoV-2, ceea ce denotă importanța cunoașterii tuturor particularităților acestei infecții, necesitând un diagnostic rapid și un tratament eficient din cauza evoluției progresive a infecției.

**Cuvinte cheie:** COVID-19, SARS-CoV-2, pneumonie atipică, tratament oncologic specific.

## Introducere

COVID-19 este o boală infecțioasă cauzată de noul coronavirus, care cauzează sindromul respirator acut sever (SARS) [1]. Având în considerație răspândirea fulminantă a acestui virus, caracterizată prin virulența sa foarte înaltă, Organizația Mondială a Sănătății a fost impusă de situația de a declara stare de pandemie. În prezent, nu există careva măsuri specifice de profilaxie COVID-19, după cum nu există nici metode eficiente de tratament.

## Material și metode

Pentru realizarea obiectivului trasat a fost efectuată căutarea inițială a literaturii științifice de specialitate, identificarea de motorul de căutare *Google Search* și din bazele de date *PubMed*, *Scopus*, *Protocoale clinice internaționale*. Criteriile

## Abstract

**Introduction.** COVID-19 is an infectious disease caused by coronavirus, known to cause respiratory infections, with symptoms of a common cold to severe acute respiratory syndrome, also called SARS. SARS-CoV-2 currently remains an unknown and little-studied infection and its impact on cancer patients is even less elucidated. Research on this issue, in order to determine the influence of this infection, especially on people suffering from malignant neoplasms, as well as establishing the diagnosis and specific treatment for cancer patients with COVID-19 disease, are essential to determine the favorable evolution of this contingent of patients.

**Material and methods.** Articles published from December 2019 until the present in *PubMed*, *Scopus*, and *International Clinical Protocols* have been selected, according to the keywords: “COVID-19”, “severe acute respiratory syndrome”, “atypical pneumonia”, “coronavirus”, “pandemic”, “oncological disease”, “specific oncological treatment”. The information about epidemiology, clinical picture, complications, diagnosis, differential diagnosis, triage of cancer patients with COVID-19, and specific treatment was selected and processed.

**Results.** After processing the information from the *PubMed*, *Scopus* and *International Clinical Protocols* databases according to the search criteria, 38 articles on cancer patients during the pandemic, infected with SARS-CoV-2, were found and selected, which were considered representative of the materials published on the topic of the synthesis article.

**Conclusions.** Cancer patients are a specific group of patients, susceptible to any infection, but especially to SARS-CoV-2 infection, which indicates the importance of knowledge of all the infection peculiarities, requiring rapid diagnosis and effective treatment due to the progressive evolution of the infection.

**Key words:** COVID 19, SARS-CoV-2, atypical pneumonia, specific oncological treatment.

## Introduction

COVID-19 is an infectious disease caused by new coronavirus that causes severe acute respiratory syndrome (SARS) [1]. Considering the sudden spread of this virus, characterized by an extremely high virulence, the World Health Organization, through force of circumstances, declared the state of pandemic. There are currently no specific COVID-19 prophylaxis measures, as there are no effective treatment methods.

## Material and methods

In order to achieve the objective set, the initial search of the specialized scientific literature was performed, identified by the search engine *Google Search* and *the PubMed*, *Scopus*, *International Clinical Protocols* databases. The inclusion criteria for articles were cancer patients infected with

de includere a articolelor au fost pacienții oncologici în perioada pandemiei infectați cu SARS-CoV-2, după introducerea următoarelor cuvinte cheie „COVID-19”, „sindromul acut respirator sever”, „pneumonie atipică”, „coronavirus”, „pandemie”, „maladie oncologică”, „tratament specific oncologic”.

Pentru selectarea avansată a surselor bibliografice au fost aplicate următoarele filtre: articole cu text integral, articole în limba engleză, articole publicate din luna decembrie 2019 până în prezent. După o analiză preliminară a titlurilor au fost selectate articole originale, editoriale, articole de sinteză narativă, sistematică și meta-analiză, ce conțin informații relevante despre etiopatogenia, simptomele, complicațiile, diagnosticul, diagnosticul diferențial și tratamentul bolnavilor oncologici infectați cu SARS-CoV-2. A fost realizată o căutare în listele de referințe bibliografice a surselor identificate, care nu au fost găsite inițial în baza de date.

Informația din publicațiile incluse în bibliografie a fost adunată, studiată, clasificată, evaluată și sintetizată, evidențiind principalele aspecte ale viziunii contemporane asupra pacienților oncologici și infecției SARS-CoV-2.

În scopul minimalizării riscurilor de erori sistematice în studiu, au fost efectuate căutări minuțioase în baza de date, pentru identificarea unui număr maxim de publicații relevante pentru scopul acestui studiu. Au fost evaluate doar articolele ce expun asupra criteriilor de includere și utilizate criterii sigure de excludere a articolului în studiu, au fost analizate toate cercetările efectuate până în prezent.

Pentru precizarea unor noțiuni au fost consultate surse adiționale de informație, iar toate sursele care nu au corespuns criteriilor studiului, publicațiile duplicate sau articole ce nu au corespuns cu scopul studiului au fost excluse din lista publicațiilor generate de motorul de căutare.

## Rezultate

Pacienții cu cancer au o probabilitate de 4-8 ori mai mare decât populația generală de a dezvolta complicații respiratorii severe legate de COVID-19, marcate prin debut rapid și, de multe ori, fatal. Riscul este mai crescut la pacienții care sunt după tratament chirurgical, chimioterapic sau radioterapic [3].

Rata cazurilor de deces pentru pacienții cu COVID-19 în asociere cu alte patologii sunt:

- 1,4% – în lipsa patologiilor concomitente;
- 13,2% – cu boli cardiovasculare preexistente;
- 9,2% – cu diabet zaharat tip I și II;
- 8,4% – cu hipertensiune arterială;
- 8,0% – cu boli respiratorii cronice.

Rata cazurilor de deces pentru pacienții cu tumori maligne în asociere cu infecția SARS-CoV-2, confirmată prin examen de laborator, reprezintă 7,6% [3].

Printre grupele de pacienți cu risc mai înalt de infecții severe sunt cei cu: afecțiuni hematologice (leucemie, limfom), leucopenie (scăderea numărului de leucocite) produsă de neoplazie și de tratament, nivel scăzut al imunoglobulinelor, precum în mielomul multiplu, imunosupresie cronică pe fon

COVID-19 during the pandemic, according to the following keywords “COVID-19”, “severe acute respiratory syndrome”, “atypical pneumonia”, “coronavirus”, “pandemic”, “oncological disease”, “specific oncological treatment”.

For the advanced selection of bibliographic sources, the following filters were applied: full text articles, articles in English, articles published from December 2019 until the present. After a preliminary analysis of the titles, original articles, editorials, articles of narrative, systematic synthesis, and meta-analysis were selected, containing relevant information about etiopathogenesis, symptoms, complications, diagnosis, differential diagnosis and treatment of cancer patients infected with SARS-CoV-2. The search was performed in the reference lists of the identified sources, which were not initially found in the database.

The information from the publications included in the bibliography was gathered, studied, classified, evaluated and synthesized, highlighting the main aspects of the contemporary vision on cancer patients and SARS-CoV-2 infection.

In order to minimize the risks of systematic errors in the study, a thorough database search was performed to identify a maximum number of publications relevant to the purpose of the study. Only the articles that met the inclusion criteria were evaluated, safe exclusion criteria being used. All the researches carried out so far were analyzed.

Additional sources of information were consulted to clarify some notions. All sources that did not meet the study criteria and the purpose of the study, publications or articles generated by the search engine, were excluded from the list of publications.

## Results

Cancer patients are 4-8 times more likely than the general population to develop severe COVID-19 related respiratory complications, marked by rapid onset and being often fatal. The risk is higher in patients after surgical treatment, chemotherapy or radiotherapy [3].

The death rates for patients with COVID-19 in combination with other diseases are:

- 1.4% – in the absence of concomitant diseases;
- 13.2% – with pre-existing cardiovascular diseases;
- 9.2% – with type I and II diabetes;
- 8.4% – with hypertension;
- 8.0% – with chronic respiratory diseases.

The death rate for patients with malignancies associated with SARS-CoV-2 infection, confirmed by laboratory examination, accounts for 7.6% [3].

Among the groups of patients at higher risk of severe infections, there are subjects with the following conditions: hematological disorders (leukemia, lymphoma), leukopenia (decreased leukocyte count) caused by neoplasia and treatment, low level of immunoglobulins, as in multiple myeloma, chronic immunosuppressive therapy such as corticosteroids or monoclonal antibodies, allogeneic stem cell transplantation or other cell therapies [7].

de tratamente cu corticosteroizi sau anticorpi monoclonali, transplant alogenic de celule stem sau alte terapii celulare [7].

Se estimează că riscul de a fi internat pentru tratament este de 4 ori mai mare, iar riscul de deces este de 10 ori mai mare la un pacient oncologic cu COVID-19. Acest risc crescut pare deosebit de marcat la cei cu limfopenie sau neutropenie, caracteristică frecvent întâlnită la pacienții tratați cu chimioterapie [8].

De asemenea, pacienții diagnosticați cu COVID-19, care au urmat tratament antineoplazic cu 14 zile până la depistarea infecției, prezintă un risc majorat de apariție a complicațiilor severe. Experiența din China, recent publicată care a comparat evoluția COVID-19 dintre pacienții cu cancer și fără, a raportat un risc crescut de internare în spital, evoluție severă și deces pentru pacienții oncologici de 39%, față de 8% pentru pacienții neoncologici, precum și durată mai scurtă până la apariția complicațiilor severe de 13 zile față de 43 de zile [14].

Conform Liang W. *et al.* (2020), 1590 din pacienți testați la infecția SARS-CoV-2 pozitivi, 18 din au avut antecedente de cancer. Concluzia finală a acestui studiu a fost că pacienții oncologici au avut cel mai mare risc de infectare cu SARS-CoV-2, cu un prognostic mai nefavorabil, decât pacienții fără antecedente de cancer [4].

Zhang L. *et al.* (2020), au prezentat date conform cărora, pacienții cu COVID-19 și maladii concomitente oncologice prezintă un prognostic mai sever decât populația generală [9].

Referitor la pacienții oncologici și COVID-19, reprezintă o dificultate obținerea rezultatelor elocvente, deoarece dimensiunea eșantioanelor studiate sunt mici, pacienții fiind diagnosticați cu diferite tipuri de cancer, cu stadii și comportamente biologice diverse. Acești pacienți pot fi supuși diferitor strategii de tratament, fie chirurgicale, chimioterapice sau radioterapice. Unii pacienți diagnosticați cu tumori maligne pot prezenta stabilizarea procesului cu lipsa recidivelor, mai mult de 4 ani, fiind clinic vindecați. Concluzia finală este că abordarea pacientului oncologic cu COVID-19 trebuie să fie foarte minuțioasă, chiar dacă este clinic vindecat nu trebuie neglijată imunosupresia specifică asociată cancerului [4, 5].

Xu Z. *et al.* (2020), au raportat că pacienții cu cancer în asociere cu COVID-19 dezvoltă forme mai severe de boală, fiind internați în terapia intensivă, necesitând ventilare invazivă [5].

Bitterman R. *et al.* (2018), într-un studiu retrospectiv efectuat în Italia care a inclus 355 de pacienți decedați de COVID-19, a raportat că 20% dintre aceștia sufereau de cancer [8]. Alarmant este faptul că pacienții oncologici infectați cu SARS-CoV-2 în China au indicat un risc de 5,3 ori mai mare în necesitatea de internare în secția de terapie intensivă, decât la celelalte persoane (39% vs 8%,  $p = 0,0003$ ). Un criteriu de prognostic important pentru riscul de a dezvolta complicații respiratorii severe a fost anamnestical de tratament specific administrat și / sau chirurgical în lunile precedente (OR = 5,34;  $p = 0,0026$ ).

It was estimated that the risk of being hospitalized for treatment is 4 times higher and the risk of death is 10 times higher in a cancer patient with COVID-19. This increased risk is particularly marked in those with lymphopenia or neutropenia, a feature commonly found in patients treated with chemotherapy [8].

Also, patients diagnosed with COVID-19, who received antineoplastic treatment for 14 days before the infection detection, have an increased risk of severe complications. The recently published experience in China, comparing the evolution of COVID-19 in patients with and without cancer, reported an increased risk of hospitalization, severe evolution and death in cancer patients – 39%, compared to 8% in non-cancer patients, as well as a shorter duration before the onset of severe complications of 13 days compared to 43 days [14].

According to Liang W. *et al.* (2020), 1590 patients tested positive for SARS-CoV-2 infection, 18 patients had a history of cancer. The final conclusion of the study was that cancer patients had the highest risk of SARS-CoV-2 infection, with a more unfavorable prognosis than patients without a history of cancer [4].

According to Zhang L. *et al.* (2020), patients with COVID-19 and a concomitant oncological disease have a more severe prognosis than the general population [9].

In terms of cancer patients and COVID-19, it is difficult to obtain eloquent results, given the small size of the samples studied, patients being diagnosed with different types of cancer, stages and biological behaviors. These patients may undergo different treatment strategies, namely, surgery, chemotherapy or radiotherapy. Some patients diagnosed with malignant tumors may have a stabilized process with no recurrence, for more than 4 years, being clinically cured. The final conclusion is that a thorough approach to cancer patients with COVID-19 is necessary, even if they are clinically cured, the specific immunosuppression associated with cancer should not be neglected [4, 5].

Xu Z. *et al.* (2020) reported that cancer patients with COVID-19 develop more severe forms of the disease, being hospitalized in intensive care units, requiring invasive ventilation [5].

Bitterman R. *et al.* (2018), in a retrospective study conducted in Italy on 355 patients who died of COVID-19, reported that 20% of them suffered from cancer [8]. It is alarming that cancer patients infected with SARS-CoV-2 in China showed a 5.3-fold higher risk of hospitalization in the intensive care unit than other subjects (39% vs 8%,  $p = 0.0003$ ). An important prognostic criterion for the risk of developing severe respiratory complications was the anamnesis of specific treatment and / or surgery in the previous months (OR = 5.34,  $p = 0.0026$ ). Also, the rate of respiratory distress was higher in cancer patients – 13 days versus 43 days (HR = 3.56; 95CI: 1.65 to 7.69) [8, 9].

Onder G. *et al.* (2020) presented a study conducted in Italy on a group of 3000 infected people, showing that 20% of



De asemenea, rata de detresă respiratorie a fost mai înaltă la pacienții cu cancer de 13 zile față de 43 zile (HR = 3,56; 95CI: 1,65-7,69) [8, 9].

Onder G. *et al.* (2020), au prezentat un studiu efectuat în Italia pe un lot de 3000 de persoane infectate, demonstrând faptul că 20% dintre persoanele decedate în ultimele 5 luni au suferit și de o maladie oncologică (cancer esofagian, cancer al glandei mamare). În cazul pacienților cu cancer pulmonar, deseori s-a soldat cu pneumonie bilaterală rezistentă la tratament [10].

Conform aceluiași studiu, 70% dintre pacienții infectați cu SARS-CoV-2 prezintă stadiul IV. Cauzele decesului au fost: infarct miocardic acut, sindrom de detresă respiratorie acută, șoc toxico-septic și embolism pulmonar [9, 10].

Întârzierea administrării tratamentului chimioterapic adjuvant datorită infecției cu SARS-CoV-2 duce la scăderea ratei de supraviețuire în cancerul colorectal (HR = 1,14; 95CI: 1,10-1,17 la 4 săptămâni) și cancerul mamar (RR = 1,08; 95CI: 1,01-1,15 la 4 săptămâni).

În concluzie, pacienții cu cancer prezintă un risc mult mai mare de la 4 până la 5 ori de a dezvolta foarte rapid complicații respiratorii severe, inclusiv deces, îndeosebi dacă au suferit intervenții chirurgicale sau au primit chimioterapie în săptămânile precedente [13, 14].

Riscul crescut de infecție cu SARS-CoV-2 și de evoluție severă a bolii în cazul pacienților cu cancer și boli cardiovasculare a fost confirmat într-un articol publicat la 20 martie în revista *JACC Cardio Oncology*. Conform raportărilor din China, 1% din pacienții infectați cu SARS-CoV-2 prezentau cancer iar 40% din cei internați aveau boală cardiovasculară preexistentă. Datele inițiale din China indicau o fatalitate de 5,6% din cauza COVID-19 la pacienții oncologici și de 13,2% la cei cu boală cardiovasculară, comparativ cu 1% de restul pacienților infectați [14, 15].

Terapia antineoplazică, în mod special cea adjuvantă și neoadjuvantă, este recomand de a fi efectuată conform programărilor dacă starea clinico-biologică a pacienților permite acest lucru. Orice întârziere în administrarea terapiei duce la scăderea șanselor de supraviețuire a pacienților, de aceea e necesar de a găsi un compromis rezonabil între riscul de infecție cu SARS-CoV-2 și continuarea administrării terapiei oncologice. Societatea Europeană de Oncologie Medicală și Serviciul Național de Sănătate al Angliei, au aprobat acordarea ajutorului medical pacienților cu cancer în dependență de diferite priorități [15].

Conform unui nou set de recomandări din partea Colegiului American al Chirurșilor (ACS), intervențiile chirurgicale oncologice ar trebui, pe cât posibil, amânate, întrucât spitalele sunt obligate să aloce resurse din ce în ce mai mari pentru numărul în continuă creștere de pacienți cu COVID-19. Unii cercetători au clasat pacienții oncologici asociați cu infecția SARS-CoV-2 în trei grupe:

- prima grupă – pacienți primari cu diagnosticul morfologic stabilit de tumoare malignă, la care administrarea tratamentului este primordială. Inițierea tratamentului

pacienții care au murit în ultimele 5 luni, au avut și o boală oncologică (esofageal cancer, cancer de sân). În pacienții cu cancer pulmonar, aceasta a dus adesea la pneumonie bilaterală rezistentă la tratament [10].

Conform aceluiași studiu, 70% dintre pacienții infectați cu SARS-CoV-2 sunt în stadiul IV. Cauzele decesului au fost: infarct miocardic acut, sindrom de detresă respiratorie acută, șoc toxico-septic și embolism pulmonar [9, 10].

Întârzierea administrării terapiei adjuvante datorită infecției cu SARS-CoV-2 duce la scăderea ratei de supraviețuire în cancerul colorectal (HR = 1,14; 95CI: 1,10-1,17 la 4 săptămâni) și cancerul mamar (RR = 1,08; 95CI: 1,01-1,15 la 4 săptămâni).

În concluzie, pacienții cu cancer prezintă un risc mult mai mare de la 4-5 ori de a dezvolta foarte rapid complicații respiratorii severe, inclusiv deces, îndeosebi dacă au suferit intervenții chirurgicale sau au primit chimioterapie în săptămânile precedente [13, 14].

Riscul crescut de SARS-CoV-2 infecție și de evoluție severă a bolii în cazul pacienților cu cancer și boli cardiovasculare a fost confirmat într-un articol publicat pe 20 martie în revista *JACC Cardio Oncology*. Conform rapoartelor din China, 1% din pacienții infectați cu SARS-CoV-2 aveau cancer, iar 40% din cei internați aveau boală cardiovasculară preexistentă. Datele inițiale din China indicau o fatalitate de 5,6% din cauza COVID-19 la pacienții oncologici și de 13,2% la cei cu boală cardiovasculară, comparativ cu 1% de restul pacienților infectați [14, 15].

Terapia antineoplazică, în mod special cea adjuvantă și neoadjuvantă, trebuie să fie efectuată conform programărilor dacă starea clinico-biologică a pacienților permite acest lucru. Orice întârziere în administrarea terapiei duce la scăderea șanselor de supraviețuire a pacienților, de aceea e necesar de a găsi un compromis rezonabil între riscul de infecție cu SARS-CoV-2 și continuarea administrării terapiei oncologice. Societatea Europeană de Oncologie Medicală și Serviciul Național de Sănătate al Angliei, au aprobat acordarea ajutorului medical pacienților cu cancer în dependență de diferite priorități [15].

Conform unui nou set de recomandări ale Colegiului American al Chirurșilor (ACS), intervențiile chirurgicale oncologice ar trebui, pe cât posibil, amânate, întrucât spitalele sunt obligate să aloce resurse din ce în ce mai mari pentru numărul în continuă creștere de pacienți cu COVID-19. Unii cercetători au clasat pacienții oncologici asociați cu infecția SARS-CoV-2 în trei grupe:

- prima grupă – pacienți primari cu diagnosticul morfologic stabilit de tumoare malignă, la care administrarea tratamentului este primordială. Inițierea tratamentului

trebuie să fie cât mai precoce, deoarece amânarea este mai periculoasă decât asocierea cu COVID-19. Tactica de tratament nu se modifică fie acesta chirurgicală, radioterapică sau chimioterapică, însă se vor respecta toate normelor de securitate. La pacienții la care a fost confirmat și nu necesită o intervenție de urgență, de exemplu stările pre-tumorale ale pielii, carcinoame bazocelulare, polipi intestinali etc. se recomandă de a aștepta sau amâna spitalizarea;

- a II-a grupă – pacienții care primesc tratament radio-terapic și / sau chimioterapic în situația de pandemie. Aici examinarea acestor cazuri trebuie să fie individuală la fiecare caz aparte, dacă este posibilitate de amânarea a tratamentului sau nu. La această categorie de bolnavi riscurile mari sunt din cauza complicațiilor ce pot apărea din cauza tratamentului agresiv oncologic. Chiar și după trei luni de administrarea a chimioterapiei pacienții sunt într-un risc major;
- a III-a grupă – bolnavii ce au fost supuși tratamentului oncologic și la moment nu sunt date de progresarea a procesului tumoral. Acești bolnavi au nevoie de examinări de control regulate la medicul oncolog, și în unele cazuri de progresarea a maladiei, continuarea tratamentului. Dacă apar unele semne de progresare trebuie să se informeze medicului oncolog [15, 18].

În perioada de pandemie ar trebui monitorizate cu atenție simptomele, precum febra și cele tipice afectării respiratorii la pacienții cu cancer pulmonar care primesc tratament anti-tumoral, pentru a evalua riscul de infectare cu SARS-CoV-2. Din punct de vedere al simptomelor clinice, bolnavii de cancer pulmonar sunt greu de diferențiat de cei cu COVID-19 [18, 19].

Scopul principal în stabilirea diagnosticului la un pacient cu cancer pulmonar pe durata pandemiei de COVID-19 este obținerea materialului biptic pentru analiza histologică, folosind cea mai puțin invazivă metodă. În cazul în care acestor pacienți li se asociază simptome respiratorii noi, cum ar fi dispneea, tusea cu / sau fără febră, este recomandată efectuarea tomografiilor computerizate a plămânilor [21].

Investigațiile radiologice se vor efectua în cazurile de suspexie la carcinom sau în cancerul pulmonar în stadiu II / III / IV. De asemenea, acestea se vor utiliza în depistarea precoce a cancerului pulmonar, a nodulilor sau tumorilor pulmonare suspecte de cancer în stadiul I, II pentru efectuarea ulterioară a biopsiei. Screeningul cancerului pulmonar prin tomografie computerizată cu doze mici poate fi amânat până când va fi „rezolvată” pandemia COVID-19 [20].

Pe durata pandemiei COVID-19, tratamentul chirurgical ce necesită a fi aplicat pacienților va fi selectat în dependență de dimensiunile tumorii. În cazul nodulilor pulmonari cu diametrul mai mic de 3 cm, suspectați a fi benigni, operațiile pot fi amânate pe un termen de 3 luni. Intervenția chirurgicală la pacienții cu un diagnostic clar de cancer pulmonar sau cu ganglioni limfatici regionali mai mari de 3 cm trebuie efectuată în termen de o lună. Orice decizie de intervenție chirurgicală trebuie luată cu atenție și individual pentru fiecare pacient [21, 22].

- the II<sup>nd</sup> group – patients receiving radiotherapy and chemotherapy in the event of a pandemic. The examination of these cases must be individual in each case, whether it is possible to postpone treatment or not. In this category of patients, high risks are due to complications that may occur due to an aggressive oncological treatment. Even after three months of receiving chemotherapy, patients are at a major risk;
- the III<sup>rd</sup> group – patients subjected to cancer treatment, who do not present the process progression. These patients need regular check-ups at the oncologist, and in some cases of disease progression, the continuation of treatment. If there are any signs of disease progression, the oncologist should be informed [15, 18].

During the pandemic, symptoms such as fever and specific respiratory manifestations should be carefully monitored in patients with lung cancer receiving anti-tumor treatment to assess the risk of SARS-CoV-2 infection. In terms of clinical symptoms, lung cancer patients are difficult to differentiate from those with COVID-19 [18, 19].

The main goal in establishing the diagnosis in a lung cancer patient during the COVID-19 pandemic is to obtain the biopsy for histological analysis, using the least invasive method. If new respiratory symptoms, such as dyspnea, cough with / or without fever, are associated with these patients – computed tomography of the lungs is recommended [21].

Radiological investigations should be performed in cases of suspected carcinoma or stage II / III / IV of lung cancer. They should also be used in the early detection of lung cancer, nodules or lung tumors suspected on stage I or II, for subsequent biopsy. Screening for lung cancer by low-dose computed tomography may be delayed until the COVID-19 pandemic is „resolved” [20].

During the COVID-19 pandemic, the surgical treatment that needs to be applied to patients will be selected depending on the tumor size. In the case of lung nodules smaller than 3 cm in diameter, suspected to be benign, operations can be postponed for 3 months. Surgery in patients with a clear diagnosis of lung cancer or regional lymph nodes larger than 3 cm should be performed within one month. Any surgical decision must be made carefully and individually for each patient [21, 22].

Radiation treatment of lung neoplasia is a priority in radiotherapy of inoperable lung cancer, stage II, III, with contraindications for chemotherapy. Palliative radiotherapy is recommended in the obstruction of the superior vena cava, pronounced hemoptysis, compression of the spinal cord, and significant bone pain. Stereotactic ablative radiotherapy is applied in stage I of bronchopulmonary cancer and prophylactic cranial irradiation (PCI) after chemotherapy in patients with limited microcellular lung cancer [21, 23].

Chemo-radiotherapy will be performed in patients with inoperable non-microcellular stage II and III cancer and in those with microcellular lung carcinoma, stage I / II and III.

Radioterapia neoplaziei pulmonare este prioritar în cazul formelor neoperabile în stadiile II-III cu contraindicații pentru chimioterapie. Radioterapia paliativă este recomandată în obstrucția venei cava superioară, hemoptizie pronunțată, compresia măduvei spinării, durere osoasă semnificativă. Radioterapia stereotactică ablativă și cea corporală se aplică în cancerul bronhopulmonar în stadiul I și iradierea craniană profilactică (PCI) după tratamentul chimioterapic la pacienții cu cancer pulmonar microcelular limitat [21, 23].

Chimioradioterapia se va efectua bolnavilor de cancer non-microcelular în stadiul II și III inoperabil și la cei cu carcinom pulmonar microcelular în stadiul I, II sau III a bolii. Chimioterapia neoadjuvantă se va efectua în caz de amânare a intervenției chirurgicale pe un termen de până la 3 luni în stadiul clinic II al tumorii. Chimioterapia adjuvantă se va aplica la pacienții cu cancer pulmonar în pandemia cu COVID-19 în T2b și T3N0 a neoplaziei sau N1-2 pentru pacienții cu vârsta de până la 65 de ani. La bolnavii cu cancer pulmonar metastatic se va lua în considerație tratamentul chimioterapic de prima linie: chimioterapia + imunoterapia, doar imunoterapia sau inhibitorii de tirozin-kinază pentru a îmbunătăți prognosticul, simptomatologia și calitatea vieții bolnavilor de cancer pulmonar [24, 28].

La pacienții la care cancerul bronhopulmonar a progresat este necesară începerea chimioterapiei și administrarea tratamentului cu inhibitori de tirozin-kinază de linia a doua sau a imunoterapiei. Trebuie luată în considerație utilizarea factorului de stimulare a coloniei granulocitelor (G-CSF) dacă, în pofida modificării optime a dozei preparatelor chimioterapice, riscul de neutropenie febrilă este >10%. Este necesar de prevăzut posibilitatea de înlocuire a chimioterapiei intravenoase (etopozid, vinorelbine) cu cea orală pentru a reduce vizitele la spital. Protecția strictă a pacienților cu cancer pulmonar este necesară pentru a evita infecția.

Per general, recomandările ESMO (Societatea Europeană pentru Oncologie Medicală) încurajează medicii oncologi să își adapteze practicile clinice obișnuite pe perioada pandemiei: pentru pacienții stabili, mai ales pentru cei care primesc terapie orală se recomandă telecomunicația, triaj telefonic cu o zi înaintea consultației pentru a identifica pacienții cu simptome sugestive de infecție SARS-CoV-2 și a putea lua măsurile necesare. Se recomandă reevaluarea regimurilor terapeutice pentru a reduce numărul de consultații medicale o dată la 2-3 săptămâni [30, 34].

ASCO (Societatea Americană pentru Oncologie Medicală) a emis un ghid de îngrijire a pacienților cu cancer în timpul pandemiei COVID-19. În primul rând, ASCO încurajează toate persoanele implicate în îngrijirea pacienților oncologici să urmeze ghidurile actuale emise de CDC (Centrul pentru Controlul și Prevenția Bolii). Pentru pacientele care administrează tratament hormonoterapic se recomandă livrarea de preparate, dacă există facilitatea administrării tratamentului. Supravegherea poate fi efectuată prin telefon, asigurând ghidajul și administrarea acestora [29, 31].

Procesul de decizie în vederea selectării tratamentului oportun este documentat de echipa multidisciplinară, luând

Neoadjuvant chemotherapy will be performed in case of postponement of surgery for up to 3 months in the clinical stage II of tumor. Adjuvant chemotherapy will be applied to patients with lung cancer in the COVID-19 pandemic in T2b and T3N0 of neoplasia or N1-2 for patients up to 65 years of age. In patients with metastatic lung cancer, first-line chemotherapy: chemotherapy + immunotherapy, immunotherapy or tyrosine-kinase inhibitors will be considered to improve the prognosis, symptoms and quality of life of lung cancer patients [24, 28].

In patients with bronchopulmonary cancer progression, it is necessary to start chemotherapy and second-line tyrosine-kinase inhibitors or immunotherapy. The use of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) should be considered, if, despite the optimal dose adjustment of the chemotherapeutic preparations, the risk of febrile neutropenia is >10%. It is necessary to provide for the possibility of replacing intravenous chemotherapy (etoposide, vinorelbine) with oral chemotherapy to reduce hospital visits. Strict protection of lung cancer patients is necessary to prevent infection.

In general, the recommendations of the ESMO (European Society for Medical Oncology) encourage oncologists to adapt their usual clinical practices during the pandemic: for stable patients, especially for those receiving oral therapy, telecommunication is recommended, telephone triage one day before the appointment to identify patients with symptoms suggestive of SARS-CoV-2 infection and to be able to take appropriate actions. It is recommended to re-evaluate therapeutic regimens to reduce the number of medical consultations once every 2-3 weeks [30, 34].

The ASCO (American Society for Medical Oncology) has issued a guide to caring for cancer patients during the COVID-19 pandemic. First of all, the ASCO encourages all health-care professionals involved in the care of cancer patients to follow the current guidelines issued by the CDC (Center for Disease Control and Prevention). For patients receiving hormone therapy, the delivery of preparations is recommended, if there is a facility to administer the given treatment. Surveillance can be performed by telephone, providing guidance and administration [29, 31].

The decision process, concerning the selection of the appropriate treatment, is made by the multidisciplinary team, considering the patient's condition (vulnerable people > 65 years with pre-existing cardiovascular disease, pre-existing respiratory disease), tumor stage and available hospitalization resources [27].

Patients and their family should be adequately informed of the risk / benefit ratio of each surgery and specific treatment measures, considering the national and international therapeutic or interventional guidelines or national specialist recommendations in relation to COVID-19 [25, 26 30].

In the case of gynecological malignancies, a major treatment priority is given to patients with potentially unstable tumors with clinical signs of acute abdomen, postoperative complications, complications during or after pelvic radio-

în considerare starea pacientului (persoane vulnerabile >65 de ani cu boli cardiovasculare preexistente, boli respiratorii preexistente), stadiul tumoral și resursele disponibile de spitalizare [27].

Pacienții și familiile acestora trebuie informați, în mod adecvat, cu privire la raportul risc / beneficiu al fiecărei intervenții chirurgicale și măsuri de tratament specific, luând în considerare ghidurile terapeutice sau intervenționale naționale și internaționale sau recomandările naționale de specialitate în legătură cu COVID-19 [25, 26, 30].

În cazul neoplaziilor maligne ginecologice, prioritate majoră pentru tratament o prezintă pacientele cu tumori potențial instabile cu semne clinice de abdomenului acut, complicații în perioada postoperatorie, complicații în timpul sau după radioterapia pelvină, hemoragie persistentă, anurie, simptome ale trombozei venoase profunde la pacientele cu diagnostic confirmat morfologic de cancer ginecologic [30, 31, 34].

Prioritate medie pentru asistența oncologică o au pacientele în perioada postoperatorie care nu prezintă complicații, cu diagnosticul stabilit care prezintă acuze sau semne clinice manifeste pe fond de tratament efectuat și cele care necesită *follow-up* (examen clinic și ginecologic) după efectuarea tratamentului paliativ pentru boala avansată / recurentă (amânată până la 2 luni). Prioritate joasă de asistență oncologică o au pacientele cu *follow-up* post tratament radical pentru patologii în stadii incipiente (amânată până la 6 luni) [31, 32, 33].

### Concluzii

Datorită imunosupresiei sistemice a pacienților cauzată de malignitatea și tratamentul antineoplazic, pacienții diagnosticați cu cancer sunt mai vulnerabili la infecție decât persoanele sănătoase și prezintă un risc sporit de îmbolnăvire cu COVID-19. Tratarea pacientului oncologic și protejarea față de coronavirus este o problemă destul de complexă ce necesită o abordare multilaterală. Pe plan mondial sunt depuse toate eforturile necesare în combaterea pandemiei și asigurarea la timp a serviciilor medicale oncologice specializate.

### Contribuția autorilor

Autorii au contribuit în mod egal la elaborarea și scrierea manuscrisului. Versiunea finală a fost citită și acceptată de toți autorii.

### Declarația conflictului de interese

Nimic de declarat.

### Referințe / references

1. Surveillance case definitions for human infection with novel coronavirus (nCoV). *WHO int.* (accesat la 21.01.2020).
2. Novel coronavirus (2019-nCoV), Wuhan, China. *Cdc.gov.* (accesat la 16.01.2020).
3. Chen N., Zhou M., Dong X. *et al.* Epidemiological and clinical char-

acteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 2020; published online Jan 29; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7) (accesat la 16.01.2020).

therapy, persistent hemorrhage, anuria, symptoms of deep vein thrombosis in patients with a morphologically confirmed diagnosis of gynecological cancer [30, 31, 34].

Patients in the postoperative period, who do not have complications, should be given a medium priority for oncological care, given the established diagnosis and marked clinical manifestations or signs associated with the treatment performed; and those requiring follow-up (clinical and gynecological examination) after palliative treatment for advanced / recurrent disease (delayed up to 2 months). Patients with follow-up after radical treatment for diseases in early stages (delayed up to 6 months) have a low priority for oncological care [31, 32, 33].

### Conclusions

Due to the systemic immunosuppression of patients caused by malignancy and antineoplastic treatment, patients diagnosed with cancer are more vulnerable to infection than healthy people and have an increased risk of COVID-19. Treatment of cancer patients and protection against coronavirus is a rather complex issue that requires a multi-lateral approach. Worldwide, all necessary efforts are being made to combat the pandemic and to provide timely specialized oncological care.

### Authors' contribution

The authors contributed equally to the elaboration and writing of the manuscript. The final version was read and accepted by all authors.

### Declaration of conflict of interest

Nothing to declare.

4. Liang W., Guan W., Chen R. *et al.* Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.*, 2020;

- published online Feb 14; [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6) (accesat la 16.01.2020).
5. Xu Z., Shi L., Wang Y. *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.*, 2020; published online Feb 18; [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X) (accesat la 16.01.2020).
  6. Cai G., Bulk and single-cell transcriptomics identify tobacco-use disparity in lung gene expression of ACE2, the receptor of 2019-nCov. *MedRxiv.*, 2020.
  7. Sidaway P. COVID-19 and cancer: what we know so far. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2020; 1-1. [Google Scholar] (accesat la 20.01.2020).
  8. Bitterman R., Eliakim-Raz N., Vinograd I. *et al.* Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018; (2) [Google Scholar] (accesat la 20.01.2020).
  9. Zhang L., Zhu F., Xie L. *et al.* Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: A retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Annals of Oncology*, 2020; S0923-7534(20): 36383-36393. [Google Scholar] (accesat la 20.01.2020).
  10. Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*, 2020 [Google Scholar] (accesat la 21.01.2020).
  11. Liang W. *et al.* Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncology*, 2020; 21: 335-337.
  12. Biagi J., *et al.* Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2011; 305: 2335-2342.
  13. Raphael M. *et al.* The relationship between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2016; 160, 17-28.
  14. Onder G. *et al.* Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*, 2020, published online March 23; doi:10.1001/jama.2020.4683 (accesat la 05.04.2020).
  15. National Health Service England. Clinical guide for the management of noncoronavirus patients requiring acute treatment: cancer. <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/03/specialty-guide-acute-treatment-cancer-23-march-2020.pdf> (accesat la 05.04.2020).
  16. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID19)-SITUATION REPORT 51. Available: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf> (accesat la 05.04.2020).
  17. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Coronavirus Covid19 infectious risk: indications for oncology, 2020. Available: [https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/03/20200313\\_COVID19\\_indicazioni\\_AIOM-CIPO-MO-COMU.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/03/20200313_COVID19_indicazioni_AIOM-CIPO-MO-COMU.pdf) (accesat la 05.04.2020).
  18. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: delivery of systemic anticancer treatments, 2020. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng161> (accesat la 05.04.2020).
  19. ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: lung cancer. <https://esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/lungcancer-in-the-covid-19-era> (accesat la 05.04.2020).
  20. Tian S., Hu W., Niu L. *et al.* Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol.*, 2020; 15: 700-704.
  21. American Society of Surgeons. 2020 COVID-19 guidelines for triage of thoracic patients. <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/elective-case/thoracic-cancer> (accesat la 05.04.2020).
  22. Suppli M., De Blanck S., Elgaard T. *et al.* Early appearance of COVID-19 associated pulmonary infiltrates during daily radiotherapy imaging for lung cancer. *J Thorac Oncol.*, 2020.
  23. Clinical guide for the management of non-coronavirus patients requiring acute treatment. *NHC*, 2020; Version 2. <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/03/specialty-guide-acute-treatment-cancer-23-march-2020.pdf> (accesat la 05.04.2020).
  24. Framework for care of patients with gynaecological cancer during the COVID-19 Pandemic. <https://www.bgcs.org.uk/wp-content/uploads/2020/03/BGCS-covid-guidance-v1.-22.03.2020.pdf> (accesat la 05.04.2020).
  25. Surgical considerations for gynecologic oncologists during the COVID-19 pandemic (March 27, 2020). <https://www.sgo.org/clinical-practice/management/covid-19-resources-for-health-care-practitioners/surgical-considerations-for-gynecologic-oncologists-during-the-covid-19-pandemic> (accesat la 05.04.2020).
  26. Ramirez P., Chiva L., Eriksson A. *et al.* COVID-19 Global pandemic: options for managements of gynaecologic cancers. *Int J Gynecol Cancer*, 2020, 27 March.
  27. Spanish Society Of Gynecology And Obstetrics – S.E.G.O. Recommendations of the Gynecological Oncology and Breast Disease Section of SEGO on management of gynecological tumors during the COVID-19 pandemic.
  28. Framework for care of patients with gynaecological cancer during the COVID-19 Pandemic (Final. 22/03/2020). <https://www.bgcs.org.uk/wp-content/uploads/2020/03/BGCS-covid-guidance-v1.-22.03.2020.pdf> (accesat la 31.03.2020).
  29. Akladios C., Azais H., Ballester M. *et al.* Recommendations for the surgical management of gynecological cancers during the COVID-19 pandemic – FRANCOGYN group for the CNGOF. *Journal Gynecol Obstet Hum Reprod.*, 2020 Apr 1; 101729.
  30. Huntsman Cancer Institute Patient Scheduling Recommendations During COVID 19 Crisis 17 March, 2020.
  31. Surgical considerations for gynecologic oncologists during the COVID-19 pandemic (March 27, 2020). <https://www.sgo.org/clinical-practice/management/covid-19-resources-for-health-care-practitioners/surgical-considerations-for-gynecologic-oncologists-during-the-covid-19-pandemic/> (accesat la 31.03.2020).
  32. Guidance on the management of clinical trials during the covid-19 (coronavirus) pandemic. Version 3, [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/guidanceclinicaltrials\\_covid19\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/guidanceclinicaltrials_covid19_en.pdf) (accesat la 28.04.2020).
  33. Recommendations of the Gynecological Oncology and Breast Disease Section of SEGO on management of gynecological tumors during the COVID-19 pandemic. <https://www.esgo.org/media/2020/03/Recommendations-of-the-Gynecological-Oncology-and-Breast-Disease-Section-of-SEGO-on-management-of-gynecological-tumors-during-the-COVID-19-pandemic.pdf> (accesat la 28.04.2020).
  34. <https://www.feam.eu/wp-content/uploads/FEAM-statement-Protection-COVID-19-7-April-2020.pdf> (accesat la 28.04.2020).
  35. <https://www.ecco-org.eu/Global/News/COVID-19/Resources> (accesat la 28.04.2020).
  36. <https://www.esmo.org/newsroom/covid-19-and-cancer/q-a-on-covid-19> (accesat la 28.04.2020).



ARTICOL DE SINTEZĂ

## Managementul pacienților pediatrici cu tumori maligne și maladia COVID-19 – provocare severă a secolului XXI

Rodica Golban<sup>1†</sup>, Vasile Musteață<sup>1,3†\*</sup>, Ira Plaschevici<sup>1†</sup>, Natalia Lisița<sup>2†</sup>

<sup>1</sup>Departamentul de hematologie, Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>2</sup>Secția de oncologie pediatrică, Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>3</sup>Disciplina hematologie, Departamentul de medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 10.06.2020

Data acceptării spre publicare: 15.06.2020

### Autor corespondent:

Vasile Musteață, dr. șt. med., conf. univ.

Departamentul de hematologie, Institutul Oncologic

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

str. Nicolae Testemițanu, 30, Chișinău, Republica Moldova, MD-2025

e-mail: vasile.musteata@usmf.md

REVIEW ARTICLE

## Management of pediatric patients with malignant tumors and COVID-19 disease – a severe challenge of the 21<sup>th</sup> century

Rodica Golban<sup>1†</sup>, Vasile Musteata<sup>1,3†\*</sup>, Ira Plaschevici<sup>1†</sup>, Natalia Lisita<sup>2†</sup>

<sup>1</sup>Department of hematology, Oncological Institute, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>2</sup>Department of pediatric oncology, Oncological Institute, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>3</sup>Discipline of hematology, Department of internal medicine, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 10.06.2020

Accepted for publication on: 15.06.2020

### Corresponding author:

Vasile Musteata, PhD, assoc. prof.

Department of hematology, Oncological Institute

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

30, Nicolae Testemitanu str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2025

e-mail: vasile.musteata@usmf.md

### Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Rămâne necunoscută strategia de conduită a pacienților pediatrici cu tumori maligne și maladia COVID-19.

### Ipoteza de cercetare

A fost desfășurat studiul analitic – revista narativă a literaturii, pentru a identifica elementele cheie ale managementului pacienților pediatrici cu tumori maligne și maladia COVID-19.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

În calitate de premieră sunt sumarizate, sistematizate și stratificate recomandările privind conduita pacienților pediatrici cu tumori maligne și maladia COVID-19.

### Rezumat

**Introducere.** Deși riscul de a dezvolta simptome severe și complicații ale maladii COVID-19 este mult mai scăzut la copii, în comparație cu adulții, coronavirusul de tip nou SARS-CoV-2 poate pune în pericol viața celor care suferă de o serie de afecțiuni cu imunitatea scăzută, în special de tumori maligne. Scopul studiului a fost de a identifica recomandări-

### What is not known yet, about the topic

The strategy in pediatric patients with malignant tumors and COVID-19 disease remains unknown.

### Research hypothesis

Was conducted the analytical study – the narrative review of the literature, to identify the key elements of the management of pediatric patients with malignant tumors and the COVID-19 disease.

### Article's added novelty on this scientific topic

As a premiere, was systematized and stratified the recommendations on the strategy in pediatric patients with malignant tumors and COVID-19 disease.

### Abstract

**Introduction.** Although the risk of the development of severe symptoms and complications of COVID-19 disease is lower in children, as compared with adults, SARS-CoV-2 new coronavirus may threaten the life of those, who suffer from the diseases, associated with the immune deficiency, especially related to the malignant tumors. The aim of the

le optime, pentru toate categoriile de copii cu tumori maligne, atât pentru cei neinfecțati, cât și pentru cei suspecti sau confirmați cu infecția SARS-CoV-2, având diagnosticul oncologic prezumtiv sau stabilit, care urmează să fie spitalizați în instituțiile medico-sanitare publice de profil oncologic, pentru tratamentul specific în perioada pandemiei.

**Material și metode.** A fost programat un studiu analitic, secundar – revista narativă a literaturii. Au fost studiate peste 40 de surse bibliografice de referință, dintre care identificate și selectate – 25 de surse primare relevante, cu abordarea științifică, reproductibilă și transparentă a temei puse în discuție, cu extragerea și analiza ulterioară a datelor.

**Rezultate.** La copiii cu tumori maligne, confirmați la infecția SARS-CoV-2, va fi efectuat tratamentul infecției conform Protocolului clinic național provizoriu „Infecția cu coronavirus de tip nou (COVID-19)” (nr. 336 din 30.03.2020). Oportunitatea efectuării tratamentului anti-cancer va fi apreciată în mod individualizat, în dependență de tipul tumorii și evoluția maladiei COVID-19. În cazurile cu forme ușoare și medii ale maladiei COVID-19, tratamentul anti-cancer va fi efectuat conform protocoalelor clinice naționale.

**Concluzii.** Conform publicațiilor recente și studiilor efectuate la nivel internațional, la copiii primar diagnosticați cu tumori maligne, este recomandată testarea la infecția SARS-CoV-2. La cei spitalizați repetat, necesitatea în testare va fi apreciată individual.

**Cuvinte cheie:** populația puerilă, maladia COVID-19, testare, tumori maligne, tratamentul chimioterapeutic, tratamentul chirurgical.

## Introducere

Conform datelor Centrului European de Prevenire și Control al Bolilor, care funcționează sub patronajul Uniunii Europene și a Global COVID-19 Observatory and Resource Center for Childhood Cancer, copiii sunt afectați de maladia COVID-19, într-o măsură mult mai redusă, decât adulții. Copiii cu vârsta sub 10 ani reprezintă 1% din totalul cazurilor raportate, iar cei cu vârsta cuprinsă între 10 și 19 ani – 4% [1, 2, 3]. Pentru copiii care nu suferă de nicio altă maladie gravă, riscul de a dezvolta simptome severe și complicații ale maladiei COVID-19 este mult mai scăzut, în comparație cu adulții [4, 5]. Chiar dacă populația puerilă aparent este cea mai puțin afectată categorie în ceea ce privește infectarea SARS-CoV-2, poate pune în pericol viața celor care suferă de o serie de afecțiuni cu imunitatea scăzută, în special de tumori maligne. Indicele morbidității, prin tumori maligne la copii, în Republica Moldova, variază între 9-12 cazuri la 100000 de populație puerilă. Tumorile maligne la copii includ hemopatii (leucemii acute și cronice, limfoame maligne, histiocitoze), cu substratul morfologic compus din celulele hematopoietice, precum și tumori solide originare din alte țesuturi. În Republica Moldova, aproximativ 95 de copii

study was to identify the optimal recommendations for all children categories with malignant tumors, both for those uninfected and for those suspected or confirmed with SARS-CoV-2 infection, having a presumptive or established oncological diagnosis, to be hospitalized in public oncological institutions, for specific treatment during the pandemic.

**Material and methods.** The analytic, secondary study was arranged under the form of the narrative literature review. Were studied over the 40 reference bibliographic sources, from which identified and selected – 25 relevant primary sources, with a scientific, reproducible and transparent approach to the topic under discussion, with subsequent extraction and analysis of data.

**Results.** Children with malignant tumors, confirmed for the SARS-CoV-2 infection, should undergo the anti-infection treatment, according to the provisional National Clinical Protocol “New type coronavirus infection (COVID-19)” (no. 336 from 30.03.2020). The opportunity for anti-cancer treatment will be appreciated by the individualized mode, regarding the tumor type and evolution of the COVID-19 disease. In cases of mild or moderate COVID-19 disease, the anti-cancer treatment will be realized according to the National Clinical Protocols.

**Conclusions.** As reported by the recent publications and international studies, the test for SARS-CoV-2 infection is recommended for children primarily diagnosed with malignant tumors. In repeatedly hospitalized children the necessity for testing will be appreciated individually.

**Key words:** children population, COVID-19 disease, testing, malignant tumors, chemotherapeutic treatment, surgical treatment.

## Introduction

According to European Centre for Disease Prevention and Control Data, which operates under the patronage of the European Union, and the Global COVID-19 Observatory and Resource Center for Childhood Cancer, children are affected with COVID-19, to a much lesser extent, than adults. Children under 10 years account for 1% of all reported cases, and those aged 10 to 19 years old – 4% [1, 2, 3]. The risk of developing severe symptoms and complications of the COVID-19 disease for children, who do not suffer from any other serious disease, is much lower in comparison with adults [4, 5]. Even though the child population is apparently the least affected category, in terms of SARS-CoV-2 infection, it can be life-threatening for those suffering from a number of conditions with low immunity, especially malignancies. In Republic of Moldova the incidence of malignant tumors in children varies between 9-12 cases per 100.000 child population. Malignant tumors in children include hemopathies (acute and chronic leukemia, malignant lymphoma, histiocytosis), with a morphological substrate, consisting of hematopoietic cells and solid tumors, originating from other tissues. In Republic of Moldova about 95 children are diagnosed

sunt diagnosticați anual cu diverse tumori maligne, 50% din acestea constituind hemopatiile maligne. Hemopatiile maligne sunt mai sensibile la chimioterapie și radioterapie, cu cea mai sigură rată ridicată a răspunsului la tratamentul specific, cu posibilitatea vindecării complete, în special, în stadiile neavansate și, chiar în cele generalizate. Scopul studiului a fost identificarea recomandărilor optime pentru toate categoriile de copii cu tumori maligne, atât pentru cei neinfecțați, cât și pentru cei suspecți sau confirmați la infecția SARS-CoV-2, având diagnosticul oncologic prezumtiv sau stabilit, care urmează să fie spitalizați în instituțiile medico-sanitare publice de profil oncologic pentru tratamentul specific în perioada pandemiei.

### Material și metode

A fost programat un studiu analitic, secundar – revista narativă a literaturii. Articolul a sumarizat diferite studii primare, dedicate conduitei pacienților pediatrici cu tumori maligne, suspecți sau confirmați la infecția SARS-CoV-2. Acumularea informației pentru cercetare s-a efectuat prin analiza datelor literaturii mondiale și ale statisticii oficiale, privind entitățile nozologice menționate. Au fost studiate peste 40 de surse bibliografice de referință, dintre care identificate și selectate – 25 de surse primare relevante, cu abordarea științifică, reproductibilă și transparentă a temei puse în discuție, cu extragerea și analiza ulterioară a datelor. Pentru a minimaliza eroarea, inițial s-a produs un exemplar de fișă de extragere a datelor, cu enumerarea tuturor elementelor ce urmează a fi extrase din studiile primare. Realizând o cercetare de tip calitativ, a fost întreprinsă sinteza narativă a datelor.

Recomandările, privind măsurile de protecție împotriva COVID-19, au fost studiate prin prisma următoarelor aspecte:

- inițierea tratamentului specific la copiii primar depistați cu tumori maligne;
- continuarea sau reluarea tratamentului specific la copiii cu tumori maligne;
- protecția pacienților și personalului medical din cadrul instituțiilor medico-sanitare publice de profil oncologic împotriva contaminării cu infecția cu noul tip de coronavirus SARS-CoV-2;
- managementul copiilor cu tumori maligne confirmați la infecția SARS-CoV-2.

Importanța practică a studiului constă în evidențierea aspectelor de prioritate în tratamentul tumorilor maligne, atenuarea efectelor negative ale pandemiei COVID-19 asupra managementului copiilor bolnavi de cancer.

### Rezultate

Datele literaturii de specialitate rezumă recomandări de consens provizoriu, referitor la prezentarea și diagnosticul clinic al maladii COVID-19, relevă factorii care trebuie să fie luați în considerare în managementul copiilor cu tumori maligne, principiile tratamentului și factorii de risc în cazul asocierii infecției SARS-CoV-2. Sunt sugerate acțiuni posibile

with various malignant tumors annually, 50% of which constitute malignant hemopathies. Malignant hemopathies are more susceptible to chemotherapy and radiotherapy, have a high response to specific treatment, with the possibility of complete cure, especially in not advanced stages and even in generalized ones. The aim of the study was to identify the optimal recommendations for all categories of children with malignant tumors, both as uninfected, as well as those suspected or confirmed with SARS-CoV-2 infection, with preliminary or confirmed oncological diagnosis, to be hospitalized in public medical-sanitary institutions of oncological profile for specific treatment during the pandemic.

### Material and methods

An analytical study and literature review were undertaken. The article summarized various primary studies of the behavior of pediatric patients with malignant tumors, suspected or confirmed with SARS-CoV-2 infection. The accumulation of information for research was carried out by analyzing the data, provided by the international scientific sources and official statistics on those nosological entities. It has been studied more than 40 reference bibliographic sources, of which identified and selected – 25 relevant primary sources, with scientific, reproducible and transparent approach to the topic under discussion, with subsequent data extraction and analysis. To minimize the error, a copy of the data extraction was initially produced, listing all the elements to be extracted from the primary studies. Carrying out a qualitative research, was undertaken the narrative synthesis of the data.

Recommendations regarding protection measures against COVID-19, have been studied in light of the following aspects:

- initiation of specific treatment in primary detected children with malignant tumors;
- continuation or resumption of specific treatment in children with malignant tumors;
- protection of patients and medical staff within public medical-sanitary institutions of oncological profile, against contamination with SARS-CoV-2 infection;
- management of children with malignant tumors and confirmed SARS-CoV-2 infection.

The practical importance of the study, consists in highlighting the priority aspects in the treatment of malignant tumors, mitigating the negative effects of the COVID-19 pandemic on the management of children with cancer.

### Results

Data from the literature summarize recommendations of provisional consensus, regarding the presentation and clinical diagnosis of COVID-19 disease, reveal the factors to be considered in the management of children with malignancies, the principles of treatment and risk factors in case of association SARS-CoV-2 infection. Possible actions are suggested for medical personnel, who manage children with malignant neoplasms, in order to ensure the continuity in



pentru personalul medical, care gestionează copiii bolnavi de neoplazii maligne, în scopul asigurării continuității prestării serviciilor medicale. Clinicienii, adesea, au necesitatea să reevalueze riscurile și beneficiile terapiei administrate copiilor bolnavi de cancer, echilibrând și minimalizând riscurile de progresare a tumorilor cu cele ale infecțiilor sau ale altor complicații survenite în legătură cu tratamentul prescris și, în același timp, asigură proporționalitatea, echitabilitatea și transparența măsurilor profilactice și curative. Recomandările, sesizate din referințele bibliografice, conțin propunerile privind profilaxia infecției cu SARS-CoV-2, punctele cheie de comunicare pentru pacienți și pun în discuție impacturile potențiale ale infecției SARS-CoV-2 asupra practicii medicale, în așa domenii precum transfuziile, radioterapia și furnizarea serviciilor de îngrijiri paliative.

În prezent, nu există un vaccin eficient pentru profilaxia specifică a infecției SARS-CoV-2 la copiii ce suferă de tumori maligne [6, 7]. Nu se cunoaște durata imunității în infecția SARS-CoV-2, dar în infecțiile cauzate de alte coronavirusuri, imunitatea nu este de durată. Scopul profilaxiei nespecifice, la copiii bolnavi de cancer și imunocompromiși, este reducerea riscului de contaminare cu SARS-CoV-2 la nivel de comunitate și la întoarcerea din zona cu transmitere a infecției SARS-CoV-2.

Procesul de luare a deciziilor, privind tratamentul, se documentează de echipa multidisciplinară, din care fac parte oncologul pediatru, hematologul pediatru, chirurgul pediatru, radioterapeutul, luând în considerație starea copilului, stadiul tumorii și resursele disponibile în cadrul instituției medicale, fiind bazat pe protocoalele terapeutice / intervenționale naționale sau recomandările naționale de specialitate în legătură cu infecția SARS-CoV-2 [7, 8, 9].

Tactica curativ-managerială se bazează pe următoarele considerări:

- toți copiii suspecți la cancer trebuie să fie investigați imediat, fără întârziere, deoarece evoluția bolii depinde direct de tratamentul efectuat cu întârziere, iar în scopul optimizării diagnosticului și a tratamentului, se recomandă realizarea protocoalelor clinice naționale și a standardelor de îngrijire disponibile pentru confirmarea, stadializarea și stratificarea tumorii maligne conform gradului de risc a bolii, ceea ce este important pentru tratamentul care urmează după perioada de pandemie [4, 10, 11];
- este necesar de a continua desfășurarea ședințelor multidisciplinare ale Consiliului tumoral (*Tumor Board*) pentru luarea deciziilor, la necesitate acestea pot fi organizate prin telefon / teleconferință pentru a asigura distanțierea socială;
- există riscul ca unii copii, cu semne clinice precoce ale oncopatologiei, să nu se prezinte la timp pentru investigații, din cauza restricțiilor de a se deplasa, a fricii legate de prezentarea la spital sau din cauza problemelor financiare pe care le poate avea familia – acest lucru poate duce la diagnosticarea tardivă a maladiei oncologice și, în consecință, la diminuarea speranței la viață [2, 4, 12].

providing medical services. Clinicians often need to re-evaluate the risks and benefits of the therapy given to children with cancer, balancing and minimizing the risks of tumor progression, with those of infections or other complications related to the administered treatment, while ensuring proportionality, fairness and transparency of prophylactic and curative measures. The recommendations from the bibliographic references, contain proposals on the prevention of SARS-CoV-2 infection, key points of communication for patients and discuss the potential impacts of SARS-CoV-2 infection on medical practice such as transfusions, radiotherapy and provision of palliative care services.

At the moment, there is no effective vaccine for the specific prophylaxis of SARS-CoV-2 infection in children with malignant tumors [6, 7]. The duration of immunity in SARS-CoV-2 infection is unknown, but in infections caused by other coronaviruses the immunity is not for a long-term. The purpose of nonspecific prophylaxis in children with cancer and those immunocompromised, is to reduce the risk of contamination with SARS-CoV-2 at the community level and on return from the area of SARS-CoV-2 transmission.

The decision-making process, regarding the treatment, is documented by the multidisciplinary team, consisting of an oncologist-pediatrician, hematologist-pediatrician, pediatric surgeon, radiotherapist, taking into account the general status of the child, the tumor stage and the resources available within the medical institution, being based on national therapeutic / intervention protocols or national specialized recommendations related to SARS-CoV-2 infection [7, 8, 9].

Curative-managerial tactics are based on the following considerations:

- all children, suspected of having cancer, should be investigated immediately, without delay, as the course of the disease depends directly on the treatment performed late, and in order to optimize diagnosis and treatment, it is recommended to establish national clinical protocols and standards of care available for confirmation, staging and stratification of the malignant tumor according to the degree of risk of the disease, which is important for the treatment following the pandemic period [4, 10, 11];
- it is necessary to continue the multidisciplinary meetings of the *Tumor Board* for making decisions, if necessary these meetings can be organized by telephone / teleconference to ensure social distancing;
- there is a risk that some children, with early clinical signs of oncopathology, will not show up in time for investigations due to travel restrictions, fears about being in hospital or financial problems that the family may have – this can lead to late diagnosis of oncological disease and, consequently, to a decrease in life expectancy [2, 4, 12].

## Discuții

Leucemia acută (LA) reprezintă cea mai frecventă neoplazie malignă la copii, cu cea mai durabilă perioadă de tratament. Astfel, amenințarea majoră pentru viața copiilor cu LA poate fi întreruperea sau, în unele situații clinice, efectuarea incompetentă a tratamentului din cauza COVID-19. Conform publicațiilor și studiilor efectuate în diferite țări, pentru copiii cu LA se recomandă testarea la infecția SARS-CoV-2, pentru a stabili diagnosticul, precum și stratificarea, pentru a putea iniția cât mai curând tratamentul specific [13, 14]. La copiii primar diagnosticați cu LA și hiperleucocitoză, concomitent confirmați pozitiv la infecția SARS-CoV-2, este necesară inițierea neîntârziată a tratamentului, începând cu faza de citoreducție, după care urmează chimioterapia conform protocolului prestabilit și în paralel tratamentul maladii COVID-19 [4, 13].

Dacă imunofenotiparea și / sau diagnosticul molecular pentru stabilirea diagnosticului de hemopatie malignă sunt temporar indisponibile, pacienților trebuie inițiat tratamentul în baza investigațiilor citomorfologice ale măduvei osoase și sângelui venos [14, 15].

Nu se recomandă modificarea sau stoparea tratamentului chimioterapic la etapa terapiei de menținere, în perioada cu risc de infecție SARS-CoV-2. La pacienții confirmați cu infecția SARS-CoV-2, terapia de menținere va fi stopată pentru o perioadă necesară de timp [4, 13, 14].

Pentru a reduce la minim vizitele în spital și a nu supune riscului copilul bolnav oncologic, supravegherea poate fi efectuată prin telefon, cu monitorizarea administrării chimio-preparatelor tabletate. Familiei pacientului se oferă informația medicală și logistică, necesară pentru a asigura respectarea continuității și a evita suspendarea tratamentului [2, 4, 7].

Limfomul non-Hodgkin (LNH) tip Burkitt este cea mai agresivă tumoră malignă întâlnită la copiii diagnosticați cu cancer. Limfomul Burkitt este adesea prezent în stadii avansate, cu risc major pentru viața copilului, ce impune inițierea imediată a tratamentului. Acest tip de limfom este destul de sensibil la chimioterapie. Maladia în stadiile avansate poate fi curabilă, dacă tratamentul a fost inițiat la timp [16, 17]. În cazul în care copilul este suspectat de LNH tip Burkitt și în paralel este infectat cu SARS-CoV-2, diagnosticul trebuie să fie efectuat în mod urgent prin biopsie minim invazivă, examinări imagistice (radiologice, cu ultrasunete), ceea ce poate fi suficient pentru a stabili un diagnostic sigur și pentru a începe tratamentul [5, 16].

Limfomul Hodgkin (LH) prezintă o neoplazie malignă cu șanse mari de vindecare, preponderent la pacienții diagnosticați în stadiile incipiente ale bolii, cu efectuarea ulterioară a tratamentului complex chimio și radioterapeutic. Toți copiii și adolescenții, care prezintă limfadenopatie progresivă, sunt supuși evaluării clinice imediate, cu efectuarea diagnosticului complex, cu biopsie ulterioară [18]. În perioada pandemiei de COVID-19 nu se recomandă modificarea protocolului sau a tacticii de tratament a copiilor cu LH. În ca-

## Discussion

Acute leukemia (AL) is the most common malignant neoplasia in children, with the longest treatment period. Thus, the major threat to the lives of children with AL may be interruption or, in some clinical situations, inadequate treatment, due to COVID-19. According to the publications and studies, conducted in different countries, it is recommended to test this children for SARS-CoV-2 infection, to confirm the diagnosis, as well as stratification, in order to ensure the initiation of specific treatment as soon as possible [13, 14]. In children first diagnosed with AL and hyperleukocytosis, simultaneously confirmed positive to SARS-CoV-2 infection, it is necessary to initiate the treatment without delay, starting with the cytoreduction phase, followed by chemotherapy according to the predetermined protocol and in parallel treatment of COVID-19 disease [4, 13].

If immunophenotyping and / or molecular diagnosis to establish the diagnosis of malignant haemopathy are temporarily unavailable, treatment should be initiated in patients based on cytomorphological investigations of bone marrow and venous blood [14, 15].

It is not recommended to modify or discontinue chemotherapy at the maintenance therapy stage during the period at risk of SARS-CoV-2 infection. In patients confirmed with SARS-CoV-2 infection, the maintenance therapy will be stopped for a necessary period of time [4, 13, 14].

In order to minimize visits to the hospital and not to put at risk the child with oncological disease, the supervision can be carried out by phone, monitoring the administration of chemopreparations in pill form. The patient's family is provided with the necessary medical and logistical information to ensure the continuity and avoid suspension of treatment [2, 4, 7].

Burkitt type Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) is the most aggressive malignant tumor found in children diagnosed with cancer. Burkitt lymphoma is often present in the advanced stage, with a major risk to the life of the child and requires immediate initiation of treatment. This type of lymphoma is quite sensitive to chemotherapy. In advanced stages the disease can be curable, if the treatment was initiated on time [16, 17]. If the child is suspected of Burkitt type NHL and in parallel is infected with SARS-CoV-2, the diagnosis should be carried out urgently by a minimally invasive biopsy, imaging (radiological, ultrasound) examinations, which may be enough to make a precise diagnosis and begin the treatment [5, 16].

Hodgkin's lymphoma (HL) is a malignant neoplasm with high chances of cure, mainly in patients diagnosed in the early stages of the disease, with subsequent chemo- and radiotherapy complex treatment. All children and adolescents with progressive lymphadenopathy are subject to immediate clinical evaluation, with complex diagnosis and subsequent biopsy [18]. During the COVID-19 pandemic it is not recommended to change the protocol or tactics of treatment of children with HL. If a child with HL is infected with SARS-

zul în care la un copil cu LH s-a asociat infecția SARS-CoV-2, tratamentul chimio și radioterapeutic poate fi anulat până la obținerea testului negativ la SARS-CoV-2 [4, 10, 18].

În cazurile de diagnosticare precoce, cu un tratament neintârziat și adecvat, retinoblastomul este aproape întotdeauna vindecabil [12, 19]. Totodată, în cazurile avansate, cu extindere extraoculară, metastaze locale sau la distanță, retinoblastomul prezintă un prognostic nefavorabil [12]. Copilul cu proces tumoral avansat și imposibilitatea recuperării vederii, va necesita o intervenție imediată, pentru extirparea globului ocular, urmată de chimioterapie sistemică, indiferent de rezultatul testului pentru infecția SARS-CoV-2. Postoperator se efectuează chimioterapia după program deplin.

În timpul perioadei de pandemie cu COVID-19, pot exista unele obstacole în diagnosticarea și tratamentul tumorii Wilms, în special, în ceea ce privește intervenția chirurgicală planificată și radioterapia. La toți copiii, care prezintă o masă tumorală abdominală, după examenul clinic, se va efectua radiografia cutiei toracice, USG abdominală și, dacă este posibil, CT a cutiei toracice și a abdomenului. Pentru tumorile renale primare la copii, în timpul pandemiei, în cazul în care nefrectomia imediată nu este posibilă, se recomandă inițierea chimioterapiei preoperatorii [20]. Tratamentul chirurgical și radioterapeutic, dacă este indicat, trebuie să fie efectuat conform protocolului [20, 21]. În cazul în care există tergiversări, iar pacientul a prezentat evoluție pozitivă după chimioterapie, se recomandă de prelungit tratamentul cu un curs suplimentar de chimioterapie preoperatorie, până va fi posibil de efectuat intervenția chirurgicală, indiferent de rezultatul testului pentru infecția SARS-CoV-2.

Pentru copiii cu tumori cerebrale care urmează tratament cu chimioterapie, se recomandă continuarea tratamentului planificat, fără modificări. În cazul pandemiei de COVID-19, majoritatea copiilor cu diagnostic suspect de tumoare cerebrală, vor fi manageriați de urgență cu consultația neurochirurgului pentru tratamentul chirurgical [22]. În cazul tumorilor cerebrale inoperabile, prioritar este tratamentul chimio- sau radioterapeutic [22].

Recomandările pentru chirurgia cancerului la copil trebuie adaptate conform prevalenței infecției SARS-CoV-2 în țară și a capacității sistemului de sănătate. Obiectivele de îngrijire în timpul pandemiei sunt: oferirea serviciilor chirurgicale copiilor suspecți sau bolnavi de cancer, în timp util, cu optimizarea resurselor disponibile și limitarea expunerii pacienților și a personalului medical la riscul de contaminare.

Intervenția chirurgicală în anumite tipuri de cancer la copii reprezintă o etapă a tratamentului, cu toate acestea poate fi necesar de a introduce unele modificări pentru a asigura prestarea tratamentului adecvat și în condiții de siguranță, fără a compromite prognosticul oncologic [2, 4].

Conform recomandărilor din sursele bibliografice de specialitate, procedurile de elecție și chirurgicale pentru tumorile benigne sau cu grad scăzut de creștere și / sau cu risc metastatic scăzut, trebuie amânate, revizuite în termeni rezonabili și replanificate [24].

CoV-2 infection, chemo and radiotherapy treatment can be canceled until is obtained the negative SARS-CoV-2 test [4, 10, 18].

In cases of early diagnosis, with timely and adequate treatment, retinoblastoma is almost always curable [12, 19]. At the same time, in advanced cases, with extraocular enlargement, local or remote metastases, retinoblastoma has an unfavorable prognosis [12]. The child with advanced tumor process and failure to recover vision, will require immediate intervention for removal of the eyeball, followed by systemic chemotherapy, regardless of the outcome of the SARS-CoV-2 infection test. The postoperative chemotherapy is performed in full program.

During the pandemic period with COVID-19, there may be some obstacles in the diagnosis and treatment of Wilms tumor, in particular, with regard to planned surgery and radiation therapy. After clinical examination, all children who have an abdominal tumor mass, should have chest X-ray, abdominal USG and, if possible, CT of the chest and abdomen. During the pandemic, if immediate nephrectomy is not possible, it is recommended to initiate preoperative chemotherapy for primary kidney tumors in children [20]. Surgical and radiotherapy treatment (if indicated) should be performed according to the protocol [20, 21]. If there are delays and the patient has developed a positive outcome after chemotherapy, it is recommended to prolong treatment with an additional course of preoperative chemotherapy until surgery is possible, regardless of the outcome of the SARS-CoV-2 infection test.

In cases when children with brain tumors are undergoing chemotherapy treatment, it is recommended to continue the planned treatment without any modifications. During the COVID-19 pandemic, most children with a suspected diagnosis of a brain tumor will be urgently managed with the consultation of the neurosurgeon for surgical treatment [22]. In the case of inoperable brain tumors the priority is chemo- or radiotherapy treatment [22].

Recommendations for child cancer surgery, should be adapted according to the prevalence of SARS-CoV-2 infection in the country and the capacity of the health system. The objectives of healthcare during the pandemic are: to provide surgical services to children suspected or diagnosed with cancer, in a timely manner, with the optimization of available resources and limiting the exposure of patients and medical staff to the risk of contamination.

In certain types of cancer in children, surgical intervention is a stage of treatment, however it may be necessary to introduce some changes to ensure the provision of adequate and safe treatment without compromising the oncological prognosis [2, 4].

Specialized bibliographic sources recommend, the selection and surgical procedures for benign or low-growth tumors and / or low metastatic risk to be postponed, reviewed in reasonable terms and re-planned [24].

Medical personnel who will be trained to provide chemo-

Personalul medical care va fi antrenat pentru prestarea tratamentului chimioterapeutic, chirurgical, radioterapeutic și îngrijirea pacienților suspecți sau confirmați la infecția SARS-CoV-2, trebuie să respecte toate criteriile și recomandările de protecție, pentru a preveni răspândirea infecției [7, 10, 15]. Conform publicațiilor recente și studiilor efectuate la nivel internațional, la copiii primar diagnosticați cu tumori maligne, este recomandată testarea la infecția SARS-CoV-2, iar la cei spitalizați repetat necesitatea în testare va fi apreciată individual [25].

### Concluzii

La copiii cu tumori maligne, confirmați la infecția SARS-CoV-2, va fi efectuat tratamentul infecției conform Protocolului clinic național provizoriu „*Infecția cu coronavirus de tip nou (COVID-19)*” (nr. 336 din 30.03.2020), iar oportunitatea efectuării tratamentului specific va fi apreciată în mod individualizat, în dependență de tipul tumorii și evoluția maladiei COVID-19. În cazurile cu forme ușoare și medii ale maladiei COVID-19, tratamentul specific va fi efectuat conform protocoalelor clinice naționale.

În perioada pandemiei, la copiii primar diagnosticați cu tumori maligne, se recomandă testarea la infecția SARS-CoV-2, iar la cei spitalizați repetat, necesitatea în testare se apreciază individual.

Ținând cont de specificul tumorilor la copii (șanse mari de vindecare în pofida agresivității tumorilor, riscului major de apariție a recidivelor), tratamentul specific oncologic este prioritar, din care motiv este necesară respectarea protocoalelor clinice de tratament (tratamentul chimioterapeutic, radioterapeutic, chirurgical) la pacienții cu testul negativ la infecția SARS-CoV-2, indiferent de situația pandemică din țară.

### Contribuția autorilor

RG a studiat și a selectat sursele bibliografice de referință, a sumarizat și sistematizat datele cercetărilor și recomandărilor publicate, a structurat articolul. VM a studiat sursele bibliografice de referință, a sumarizat și sistematizat datele cercetărilor și recomandărilor publicate, a structurat și redactat articolul. IP a studiat sursele bibliografice de referință, a sumarizat și sistematizat datele cercetărilor și recomandărilor publicate. NL a studiat sursele bibliografice de referință, a sumarizat și sistematizat datele cercetărilor și recomandărilor publicate. 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.

therapeutic, surgical, radiotherapeutic treatment and care for patients, suspected or confirmed with SARS-CoV-2 infection must comply with all criteria and protective recommendations to prevent the spread of infection [7, 10, 15]. Recent publications and international studies, highlight that testing for SARS-CoV-2 infection is recommended for children diagnosed with malignant tumors and for those repeatedly hospitalized, the need for testing will be assessed individually [25].

### Conclusions

In children with malignant tumors and confirmed associated SARS-CoV-2 infection, the treatment of infection is carried out in conformity with the Provisional National Clinical Protocol, “*New type coronavirus infection (COVID-19)*” no. 336 of 30.03.2020) and the possibility to apply the specific treatment will be assessed individually, depending on the type of tumor and the evolution of COVID-19 disease. In cases with mild and medium forms of COVID-19 disease, the specific treatment will be carried out in conformity with national clinical protocols.

During the pandemic, children diagnosed with primary malignant tumors, are recommended to be tested for SARS-CoV-2 infection and in patients hospitalized repeatedly the need for testing is assessed individually.

Taking into account the specificity of tumors in children (high chances of cure despite the aggressiveness of tumors, high risk of recurrence) the specific oncological treatment is a priority, it is for this reason, that clinical treatment protocols (chemotherapy, radiotherapy, surgical treatment), must be complied in patients with negative SARS-CoV-2 infection test, regardless of the pandemic situation in the country.

### Authors' contribution

RG studied and selected the reference bibliographic sources, summarized and systematized the data of the published researches and recommendations, structured the article. VM studied the reference bibliographic sources, summarized and systematized the data of the published researches and recommendations, structured and edited the article. IP studied the reference bibliographic sources, summarized and systematized the data of the published researches and recommendations. NL studied the reference bibliographic sources, summarized and systematized the data of the published researches and recommendations. 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.

## Referințe / references

1. Global COVID-19 Registry. St Jude Childrens Research Hospital, 2020; <https://global.stjude.org/en-us/global-covid-19-observatory-and-resource-center-forchildhood-cancer.html>. (accesat la 22 aprilie, 2020).
2. St Jude Global CORC. The Global COVID-19 Observatory and Resource Center for Childhood Cancer, 2020; <https://global.stjude.org/en-us/global-covid-19-observatory-andresource-center-for-childhood-cancer.html> (accesat la 22 aprilie, 2020)3. Copiii și infecția cu Coronavirus, 315: 285, <https://www.medicover.ro/despre-sanatate/copiii-si-infectia-cu-coronavirus> (accesat la 25 aprilie, 2020).
4. Bate J., Phillips B., Grundy R. *et al.* COVID-19 guidance for children and young people with cancer undergoing treatment. *Children's Cancer and Leukaemia Group Guidance* (accesat la 6 aprilie, 2020).
5. Gopal S., Gross T. How I treat Burkitt lymphoma in children, adolescents and young adults in sub-Saharan Africa. *Blood*, 2018; 132 (3): 254-263.
6. Li G., De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat. Rev. Drug Discov*, 2020; 19 (3): 149-150.
7. Protocolul clinic național provizoriu „Infecția cu nou coronavirus (COVID-19)” (nr. 336 din 30.03.2020).
8. Tang Y., Schmitz J., Persing D., Stratton C. The Laboratory diagnosis of COVID-19 infection: Current issues and challenges. *J. Clin. Microbiol*, 2020.
9. Xu Y., Li X., Zhu B. *et al.* Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat. Med.*, 2020; 26 (4): 502-505.
10. Filippi A., Russi E., Magrini S., Corvo R. Letter from Italy: First practical indications for radiation therapy departments during COVID-19 outbreak. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2020.
11. McIntosh K., Hirsch M., Bloom A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *UpToDate*, 2020.
12. Shields C., Shields J. Retinoblastoma management: advances in enucleation, intravenous chemoreduction and intra-arterial chemotherapy. *Curr. Opin. Ophthalmol.*, 2010; 21 (3): 203-212.
13. Eden T., Pieters R., Richards S. Childhood acute lymphoblastic leukaemia collaborative group. Systematic review of the addition of vincristine plus steroid pulses in maintenance treatment for childhood acute lymphoblastic leukaemia – an individual patient data metaanalysis involving 5,659 children. *Br. J. Haematol*, 2010; 149 (5): 722-733.
14. Schmiegelow K., Nersting J., Nielsen S. *et al.* Maintenance therapy of childhood acutelymphoblastic leukemia revisited-Should drug doses be adjusted by white blood cell, neutrophil, or lymphocyte counts? *Pediatr. Blood Cancer*, 2016; 63 (12): 2104-2111.
15. Waghmare A., Englund J., Boeckh M. How I treat respiratory viral infections in the setting of intensive chemotherapy or hematopoietic cell transplantation. *Blood*, 2016; 127 (22): 2682-2692.
16. Bouda G., Traore F., Couitchere L. *et al.* Advanced Burkitt lymphoma in sub-Saharan Africa pediatric units: Results of the third prospective multicenter study of the Groupe Franco-Africaind' Oncologie Pediatrique. *J. Glob. Oncol.*, 2019; 5: 1-9.
17. Hesselting P., Israels T., Harif M. *et al.* Pediatric Oncology in Developing Countries. Practical recommendations for the management of children with endemic Burkitt lymphoma (BL) in a resource limited setting. *Pediatr. Blood Cancer*, 2013; 60 (3): 357-362.
18. Shankar A., Visaduraki M., Hayward J. *et al.* Clinical outcome in children and adolescents with Hodgkin lymphoma after treatment with chemotherapy alone – the results of the United Kingdom HD3 national cohort trial. *Eur. J. Cancer*, 2012; 48 (1): 108-113.
19. Rodriguez-Galindo C., Wilson M., Haik B. *et al.* Treatment of intraocular retinoblastoma with vincristine and carboplatin. *J. Clin. Oncol.*, 2003; 21 (10): 2019-2025.
20. Dome J., Graf N., Geller J. *et al.* Advances in Wilms tumor treatment and biology: progress through international collaboration. *J. Clin. Oncol.*, 2015; 33 (27): 2999-3007.
21. Pritchard-Jones K., Graf N., Tinteren H., Craft A. Evidence for a delay in diagnosis of Wilms' tumour in the UK compared with Germany: implications for primary care for children. *Arch. Dis. Child*, 2016; 101 (5): 417-420.
22. Hessissen L., Parkes J., Amayiri N. *et al.* SIOP PODC Adapted treatment guidelines for low-grade gliomas in low and middle income settings. *Pediatric Blood & Cance*, 2018; 64 (S5): e26737.
23. Holshue M., De Bolt C., Lindquist S. *et al.* First Case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N. Engl. J. Med.*, 2020; 382 (10): 929-936.
24. Perez V., Sampor C., Rey G. *et al.* Treatment of non-metastatic unilateral retinoblastoma in children. *JAMA Ophthalmol.*, 2018; 136 (7): 747-752.
25. Wölfel R., Corman V., Guggemos W. *et al.* Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, 2020.



ARTICOL DE SINTEZĂ

## Managementul hemopatiilor maligne în condițiile pandemiei COVID-19

Maria Robu<sup>1\*</sup>, Sanda Buruiană<sup>1†</sup>, Maria Popescu<sup>1†</sup>

<sup>1</sup>Catedra de hematologie, Departamentul de medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 26.05.2020

Data acceptării spre publicare: 15.06.2020

### Autor corespondent:

Maria Robu, dr. șt. med., conf. univ.

Catedra de hematologie, Departamentul de medicină internă  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”  
str. Nicolae Testemițanu, 30, Chișinău, Republica Moldova, MD-2025  
e-mail: maria.robu@usmf.md

REVIEW ARTICLE

## Management of malignant hematological diseases in the conditions of the COVID-19 pandemic

Maria Robu<sup>1\*</sup>, Sanda Buruiana<sup>1†</sup>, Maria Popescu<sup>1†</sup>

<sup>1</sup>Chair of hematology, Department of internal medicine, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 26.05.2020

Accepted for publication on: 15.06.2020

### Corresponding author:

Maria Robu, PhD, assoc. prof.

Chair of hematology, Department of internal medicine  
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy  
30, Nicolae Testemitanu str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2025  
e-mail: maria.robu@usmf.md

### Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

În contextul pandemiei, nu s-a elaborat un management al pacienților imunocompromiși cu hemopatii maligne primare, cu recăderi sau refractări. Nu este cunoscut faptul, care terapii antitumorale pot fi amânate sau anulate și care necesită a fi continuate și în ce volum.

### Ipoteza de cercetare

Prezentarea managementul pacienților cu hemopatii maligne în condițiile pandemiei COVID-19.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

A fost efectuată sistematizarea informației referitoare la managementul pacienților cu hemopatii maligne, în condițiile pandemiei COVID-19. O atenție deosebită a fost acordată managementului tratamentului pacienților cu hemopatii maligne primare, cu recăderi sau refractări. Sunt disponibile un număr limitat de studii la acest subiect, de aceea, acest articol de sinteză prezintă date recente.

### Rezumat

**Introducere.** Tratamentul hemopatiilor maligne include: chimioterapie, radioterapie, imunoterapie, care induc o imunosupresie și, respectiv, prezintă un risc major de dezvoltare al infecțiilor. Factori potențiali de dezvoltare a infecțiilor grave sunt: vârsta înaintată, imunodeficiența secunda-

### What is not known yet, about the topic

In the context of the pandemic, the management of immunocompromised patients with primary malignancies, relapses or refractories, it has not been elaborated. It is not known which antitumor therapies can be delayed or canceled and which need to be continued, and in what amount.

### Research hypothesis

Presentation of the management of patients with malignant hematological diseases, in the conditions of the COVID-19 pandemic.

### Article's added novelty on this scientific topic

The systematization of information regarding the management of patients with malignant hematological diseases, in the conditions of the COVID-19 pandemic, was performed. Particular attention was paid to the management of treatment of patients with primary malignancies, relapses or refractories. A limited number of studies are currently available on this subject, therefore, this synthesis article presents recent data.

### Abstract

**Introduction.** The treatment of hematological malignancies includes chemotherapy, radiotherapy, immunotherapy that induce immunosuppression and, respectively, present a major risk of developing infections. Potential factors for the development of severe infections are: advanced age, secondary

ră, leucopenia, neutropenia. Infecția COVID-19 are o evoluție mult mai gravă la pacienții imunocompromiși cu hemopatii maligne. Forma gravă se dezvoltă de 2-3 ori mai frecvent, decât la persoanele sănătoase. Mortalitatea pacienților cu hemopatii maligne în asocierea infecției SARS-CoV-2 este mai mare de 20%. Pacienții cu hemopatii maligne au un potențial înalt pentru vindecare la efectuarea unui tratament antitumoral intensiv, cu evitarea ulterioară a complicațiilor infecțioase, spre deosebire de pacienții fără o terapie în deplin volum. Totodată tratamentul hemopatiilor maligne este necesar de efectuat la timp și în volum deplin. Întârzierea inițierii chimioterapiei poate afecta negativ prognosticul pacienților cu hemopatii maligne. Măsuri profilactice specifice pentru infecția SARS-CoV-2 la pacienții cu hemopatii maligne nu sunt. Este necesar de a efectua măsurile generale, care includ măsurile sanitaro-igienice, izolarea la domiciliu, la posibilitate activarea de la domiciliu și testarea pentru infecția SARS-CoV-2. Obiectivul acestui articol este prezentarea managementului hemopatiilor maligne în condițiile pandemiei COVID-19.

**Material și metode.** Pentru a selecta date din literatură, a fost folosită baza de date *PubMed*, utilizând cuvintele cheie: „COVID-19”, „hemopatii maligne”, „pandemie”, „management”. Astfel, a fost sintetizată informația despre managementul hemopatiilor maligne în condițiile pandemiei COVID-19.

**Rezultate.** Tratamentul hemopatiilor maligne este necesar de efectuat la timp și în deplin volum, deoarece întârzierea inițierii terapiei poate afecta negativ prognosticul pacienților cu hemopatii maligne. Tratamentul specific antitumoral (chimioterapia, imunoterapia, radioterapia) este însoțit de citopenii și toxicități semnificative, care trebuie să fie considerate ca factori de risc în infecția SARS-CoV-2 și, ca urmare, cu un efect negativ al evoluției bolii. Astfel, administrarea chimioterapiei poate agrava hipersensibilitatea pneumoniei indusă de COVID-19. În perioada pandemiei este necesar de a selecta pentru utilizare acele scheme de tratament, care ar limita vizitele pacienților la medic și acordarea priorității administrării preparatelor perorale sau subcutane.

**Concluzii.** Managementul corect al hemopatiilor maligne în condițiile pandemiei COVID-19 va reduce numărul cazurilor de infectare și evoluția procesului infecțios. Este obligatorie gestionarea justă al posibilelor complicații infecțioase, care se pot dezvolta în perioada sau după administrarea tratamentului specific.

**Cuvinte cheie:** COVID-19, SARS-CoV-2, hemopatii maligne, pandemie, management.

## Introducere

În perioada pandemiei COVID-19, în tactica de tratament a hemopatiilor maligne, cea mai relevantă întrebare pentru clinicieni este, care din terapiile antitumorale pot fi amânate

immunodeficiență, leucopenia cu neutropenia. SARS-CoV-2 infecția are o evoluție mult mai gravă la pacienții imunocompromiși cu hemopatii maligne. Forma gravă se dezvoltă de 2-3 ori mai frecvent, decât la persoanele sănătoase. Mortalitatea pacienților cu hemopatii maligne în asocierea infecției SARS-CoV-2 este mai mare de 20%. Pacienții cu hemopatii maligne au un potențial înalt pentru vindecare la efectuarea unui tratament antitumoral intensiv, cu evitarea ulterioară a complicațiilor infecțioase, spre deosebire de pacienții fără o terapie în deplin volum. Totodată tratamentul hemopatiilor maligne este necesar de efectuat la timp și în volum deplin. Întârzierea inițierii chimioterapiei poate afecta negativ prognosticul pacienților cu hemopatii maligne. Măsuri profilactice specifice pentru infecția SARS-CoV-2 la pacienții cu hemopatii maligne nu sunt. Este necesar de a efectua măsurile generale, care includ măsurile sanitaro-igienice, izolarea la domiciliu, la posibilitate activarea de la domiciliu și testarea pentru infecția SARS-CoV-2. Obiectivul acestui articol este prezentarea managementului hemopatiilor maligne în condițiile pandemiei COVID-19.

**Material and methods.** The *PubMed* database was used in order to select the data from the literature, using the key words: “COVID-19”, “hematological malignancies”, “pandemic”, “management”. Thus, the information containing the data on the management of malignant hematological diseases in the conditions of the COVID-19 pandemic.

**Results.** The treatment of hematological malignancies needs to be performed on time and in full amount, because the delay of initiating the therapy can negatively affect the prognosis of patients with malignant hematological diseases. Specific antitumor treatment (chemotherapy, immunotherapy, radiotherapy) is accompanied by cytopenias and significant toxicities, which must be considered as risk factors in SARS-CoV-2 infection and as a result of a negative effect on the course of the disease. Thus, the treatment with chemotherapy may aggravate the hypersensitivity induced by COVID-19 pneumonitis. During the pandemic it is necessary to select for use those treatment schemes, which would limit the visits of patients to the doctor and to give priority to the oral or subcutaneous drug administration.

**Conclusions.** Proper management of hematological malignancies in pandemic with COVID-19 will reduce the number of cases of infection and the evolution of the infectious process. At the same time, it is mandatory to follow a correct management of possible infectious complications, which may develop during or after specific treatment.

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-2, hematological malignancies, pandemic, management.

## Introduction

During the COVID-19 pandemic in the management of treatment of malignant hematological diseases, the most important question for clinicians is: which antitumor ther-

sau anulate și care necesită a fi continuate și în ce volum. Tratatamentul hemopatiilor maligne include chimioterapia, radioterapia, imunoterapia care induc o imunosupresie și, respectiv, prezintă un risc major de dezvoltare al infecțiilor. Factori potențiali de dezvoltare a infecțiilor grave sunt: vârsta înaintată, imunodeficiența secundară, leucopenia, neutropenia [1]. Măsuri profilactice specifice pentru infecția SARS-CoV-2 la pacienții cu hemopatii maligne nu sunt. Este necesar de efectuat măsurile generale care includ măsurile sanitare-igienice, izolarea la domiciliu, la posibilitate activarea de la domiciliu și testarea pentru infecția SARS-CoV-2. Pacienților cu imunodeficit secundar sunt indicate administrarea intravenoasă a imunoglobulinelor, vaccinei pneumococice. Infecția SARS-CoV-2 are o evoluție mult mai gravă la pacienții cu hemopatii maligne. Forma gravă se dezvoltă de 2-3 ori mai frecvent decât la persoanele sănătoase [1]. Mortalitatea pacienților cu hemopatii maligne cu asocierea infecției SARS-CoV-2 este mai frecventă de 20%.

Pacienții cu hemopatii maligne au un potențial înalt pentru vindecare la efectuarea unui tratament antitumoral intensiv, cu evitarea ulterioară a complicațiilor infecțioase, spre deosebire de pacienții fără o terapie în volum deplin [1]. Pacienții cu unele hemopatii maligne necesită și un tratament de suport intensiv care include și componentele sanguine care în perioada de pandemie poate fi mai dificil, deoarece se micșorează considerabil numărul donatorilor voluntari datorită autoizolării, restricțiilor de călătorie și fricii de transmitere a virusului [2]. Astfel utilizarea componentelor sanguine trebuie să fie doar în cazurile necesităților acute. Totodată tratamentul hemopatiilor maligne este necesar de efectuat la timp și în deplin volum. Întârzierea inițierii chimioterapiei poate afecta negativ prognosticul pacienților cu hemopatii maligne.

### Material și metode

Pentru a selecta date din literatură, a fost folosită baza de date *PubMed* (serviciul Bibliotecii Naționale de Medicină a Institutului Național de Sănătate al Statelor Unite al Americii), utilizând cuvintele cheie: „COVID-19”, „hemopatii maligne”, „pandemie”, „management”, din articolele publicate în lunile martie-mai 2020. De asemenea, s-au căutat surse bibliografice, care conțineau în titlul lor cuvintele cheie, anterior menționate. Astfel, a fost sintetizată informația despre managementul hemopatiilor maligne în condițiile pandemiei COVID-19.

### Rezultate

#### *Prelucrarea informației*

În perioada pandemiei este necesar de a selecta pentru utilizare acele scheme de tratament, care ar limita vizitele pacienților la medic și de acordat prioritate administrării preparatelor perorale sau subcutane. Chimioterapia este însoțită de citopenii și toxicități semnificative, care trebuie să fie considerate ca factori de risc în infecția cu SARS-CoV-2 și, ca urmare, cu un efect negativ al evoluției bolii [2]. Astfel, ad-

apies can be postponed or canceled and which need to be continued and in what amount. The treatment of hematological malignancies includes: chemotherapy, radiotherapy and immunotherapy that induce immunosuppression and, respectively, represent a major risk of developing infections. Potential factors for the development of severe infections are: advanced age, secondary immunodeficiency, leukopenia with neutropenia [1]. SARS-CoV-2 infection has a much more serious course in immunocompromised patients with malignant hematological diseases. There are no specific prophylactic measures for SARS-CoV-2 infection in patients with hematological malignancies. It is necessary to carry out general measures, which include sanitary-hygienic measures, isolation at home, possible activation at home and testing for SARS-CoV-2 infection. Intravenous administration of immunoglobulins, pneumococcal vaccine, is indicated for patients with secondary immunodeficiency. SARS-CoV-2 infection has a much more serious course in patients with malignant hematological diseases. The severe evolution develops 2-3 times more frequently than in healthy people [1]. Mortality in patients with hematological malignancies associated with SARS-CoV-2 infection is more common than 20%.

Patients with malignant hematological diseases have a high potential for healing, when performing intensive anti-tumor treatment with subsequent avoidance of infectious complications as opposed to patients without full-volume therapy [1]. Patients with some malignancies also require intensive supportive treatment that includes blood components that may be more difficult during the pandemic, as the number of voluntary donors decreases considerably due to self-isolation, travel restrictions and fear of transmitting the virus [2]. Therefore, the use of blood components should be only in cases of acute need. At the same time, the treatment of hematological malignancies needs to be performed on time and in full amount. Delayed initiation of chemotherapy may adversely affect the prognosis of patients with malignant hematological diseases.

### Material and methods

The search source was the *PubMed* online database (National Medicine Library of the United States National Institutes of Health), using the key words: “COVID-19”, “hematological malignancies”, “pandemic”, “management”, from articles published in March-May 2020. Were also sought bibliographic sources that would contain in their name the keywords mentioned above. Thus, was synthesized the information containing the data on the management of malignant hematological diseases in the conditions of the COVID-19 pandemic.

### Results

#### *Information processing*

During the pandemic it is necessary to select for use those treatment schemes that would limit patient's visits to the doctor and to give priority to the administration of oral



ministrarea chimioterapiei poate agrava hipersensibilitatea pneumoniei indusă de COVID-19 [3, 4]. Deci, este necesară gestionarea posibilelor complicații infecțioase, care se pot dezvolta în perioada sau după administrarea terapiei indicate [5, 6]. Glucocorticoizii agravează evoluția proceselor infecțioase, de aceea, este necesar la posibilitate limitarea administrării lor. În același timp în pneumoniile COVID-19, utilizarea glucocorticoizilor în doze mici (<1 mg/kg în zi în decurs de 3 zile), pot preîntâmpina reacția de hiperinflamație și dezvoltarea limfohistiocitozei hemofagocitare secundară, care poate provoca insuficiența poliorganică cu sfârșit letal. Grupurile de risc în perioada pandemiei printre pacienții cu hemopatii maligne sunt:

- pacienții la care se aplică radioterapia în decursul ultimilor 1-2 luni;
- pacienții după transplant medular cu celule stem în ultimile 6 luni;
- pacienții la care se administrează terapia imunosupresivă;
- pacienții cu leucemie acută, leucemie limfocitară cronică, limfoame non-Hodgkin, mielom multiplu;
- pacienții cu leucopenie, neutropenie.

Radioterapia (RT) în tratamentul hemopatiilor maligne este necesară în multe situații clinice și trebuie aplicată în cazurile când sunt indicații, chiar și în perioada pandemiei. Refuzul în efectuarea RT poate avea loc în situațiile când riscul complicațiilor posibile în cazurile de infecție cu SARS-CoV-2, depășește beneficiul RT. Aceasta este posibil în cazurile:

- limfoamele non-Hodgkin (LNH) indolente, stadiul local cu înlăturare chirurgicală completă (LNH folicular, LNH din celulele zonei marginale, LNH limfocitar din limfocite mici);
- limfomul Hodgkin cu predominare limfoidă după înlăturarea completă;
- RT cu scop de consolidare după finalizarea polichimioterapiei (PChT) cu obținerea remisiunii complete;
- în cazurile de contaminare cu SARS-CoV-2, RT va fi amânată până la vindecarea de această infecție.

Algoritmul de acțiune al radioterapeutului în timpul pandemiei COVID-19 la pacienții cu hemopatii maligne este:

1) Minimalizarea riscului de contaminare cu SARS-CoV-2, în perioada aplicării radioterapiei: limitarea numărului de persoane care însoțesc pacientul, organizarea consultațiilor telefonice;

- 2) Determinarea priorităților în efectuarea radioterapiei:
- radioterapia este o metoda radicală de tratament;
  - amânarea radioterapiei fără consecințe negative a prognosticului maladiei.

Aceste două principii sunt necesare să fie utilizate în perioada pandemiei COVID-19.

În cazurile radioterapiei adjuvante, este necesar de evaluat gradul de risc al evoluției bolii cu sau fără acest tratament. Dacă radioterapia reduce frecvența recăderilor locale, dar nu îmbunătățește supraviețuirea generală, atunci este rațională contramandarea acestei terapii.

or subcutaneous preparations. Chemotherapy is accompanied by significant cytopenias and toxicities, which should be considered as risk factors in SARS-CoV-2 infection and as a result of a negative effect on disease progression [2]. Thus, the administration of chemotherapy may aggravate the hypersensitivity induced by COVID-19 pneumonitis [3, 4]. Therefore, it is necessary to manage possible infectious complications that may develop during or after the administration of the indicated therapies [5, 6]. Glucocorticoids aggravate the evolution of infectious processes, so it is necessary to limit their administration. At the same time in COVID-19 pneumonias the use of glucocorticoids in small doses (<1 mg/kg per day within 3 days) may prevent the hyperinflammatory reaction and the development of secondary hemophagocytic lympho-histiocytosis which can cause lethal poly-organic insufficiency. The risk groups during the pandemic among patients with malignant hematological diseases are:

- patients to whom radiotherapy was applied during the last 1-2 months;
- patients after bone marrow stem cell transplantation in the last 6 months;
- patients receiving immunosuppressive therapy;
- patients with acute leukemia, chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkin's lymphoma, multiple myeloma;
- patients with leukopenia, neutropenia.

Radiation therapy (RT) in the treatment of hematological malignancies is necessary in many clinical situations and should be applied in cases where there are indications, even during the pandemic. Refusal to perform RT may occur in situations where the risk of possible complications in cases of SARS-CoV-2 infection outweighs the RT benefit. This is possible in cases where:

- indolent non-Hodgkin's lymphomas (NHL), local stage with complete surgical removal (Follicular NHL, Marginal NHL, Small lymphocytic NHL);
- Hodgkin's lymphoma with lymphoid predominance after complete surgical removal;
- RT for consolidation after completion of polychemotherapy (PChT) with complete remission;
- in cases of contamination with COVID-19 RT will be delayed until the cure of this infection.

The algorithm of management of RT during the COVID-19 pandemic in patients with hematological malignancies is:

1) Minimizing the risk of contamination with COVID-19 during the application of radiotherapy: limiting the number of people accompanying the patient, telephone consultations would be organized in this regard;

2) Determining priorities in performing radiotherapy:

- radiation therapy is a radical method of treatment;
- delaying radiotherapy without negative consequences of the disease prognosis.

These two principles need to be used during COVID-19 pandemic.

In cases of adjuvant radiotherapy, it is necessary to assess the degree of risk of disease progression with or with-

Radioterapia cu scop paliativ se poate de efectuat doar în cazurile lipsei eficacității tuturor celorlalte metode de tratament efectuate.

### **Leucemia mieloidă cronică**

Preparatele din grupul inhibitorilor ai BCR-ABL tirozin-kinazei, care sunt utilizate în tratamentul pacienților cu leucemie mieloidă cronică (LMC) nu provoacă imunodeficiență semnificativă și nu există date care ar demonstra că acești bolnavi ar putea fi expuși riscului de infectare cu SARS-CoV-19, mai frecvent decât restul populației [7].

În caz de diagnosticare al unui pacient primar cu LMC este indicat tratamentul cu ITK, deoarece:

- se presupune că leucocitoza severă este în măsură să agraveze afectarea țesutului pulmonar și schimbului de gaze în caz de evoluție severă a infecției SARS-CoV-2;
- inițierea întârziată a tratamentului cu ITK poate condiționa avansarea LMC.

Cu toate acestea, se recomandă prudență extremă în primele 3 luni de la inițierea tratamentului cu ITK, deoarece poate apărea citopenie severă, ceea ce majorează riscul de evoluție severă a maladiei COVID-19. Testarea sistematică pentru detectarea acestei infecții la pacienții cu LMC, chiar și în absența simptomelor, este o recomandare binevenită, dar această abordare trebuie apreciată individual în funcție de tabloul clinic, disponibilitatea testelor în regiune și țară [7].

Nu este recomandată întreruperea preventivă a ITK, deoarece poate duce la pierderea răspunsului tratamentului inițiat anterior și la recăderea sau progresia LMC, îndeosebi, dacă accesul la monitorizarea periodică a analizei generale de sânge și determinarea nivelului transcript BCR-ABL prin cercetarea molecular-genetică este dificilă din cauza situației epidemiologice. Pacienților, la care se dezvoltă rezistență sau intoleranță la ITK, nu se recomandă amânarea modificării terapiei. În aceste cazuri se recomandă inițierea tratamentului cu alt preparat al ITK și evitarea suspendării ITK până la sfârșitul pandemiei de coronavirus. Însa este necesar de menționat că unii inhibitori ai tirozin-kinazei (dazatinib) au efecte adverse care, teoretic, pot complica evoluția maladiei COVID-19 [7].

Pacienții cu LMC care administrează ITK nu au un risc mai mare de dezvoltare a formelor clinice severe ale COVID-19, decât populația generală. Excepții pot fi în următoarele cazuri:

- citopenie profundă (reducerea granulocitelor mai mică de 1000) în tratamentul ITK, în primele etape ale tratamentului;
- pneumonită activă indusă prin administrarea de ITK.

Terapia unei noi boli virale la pacienții cu remisiune moleculară a LMC trebuie efectuată în conformitate cu standardele generale acceptate.

La o formă ușoară a maladiei COVID-19 confirmată sau simptome asemănătoare cu o formă ușoară a maladiei COVID-19, nu se recomandă întreruperea ITK. În cazul evoluției severe a maladiei COVID-19, întreruperea tratamentului ITK trebuie determinate individual. Trebuie de menționat că nu

out this treatment. If radiotherapy reduces the frequency of locoregional relapses, but does not improve overall survival, then it is rational to countermand this therapy.

Palliative radiotherapy can be performed only in cases of ineffectiveness of all other treatment methods performed.

### **Chronic myeloid leukemia (CML)**

BCR-ABL tyrosine-kinase inhibitors (TKI) used in the treatment of patients with chronic myeloid leukemia do not cause significant immunodeficiency and there are no data to demonstrate that these patients may be at risk of infection with the SARS-CoV-2, more frequently than the general population [7].

In case of a newly diagnosed patient with CML, treatment with TKI is indicated because:

- severe leukocytosis is thought to be able to worsen lung tissue damage and gas exchange in the event of severe COVID-19 infection;
- delayed initiation of treatment with TKI may condition the progression of CML.

However, extreme caution is recommended in the first 3 months after starting treatment with ITK, as severe cytopenia may occur, which increases the risk of severe evolution of COVID-19 disease. Systematic testing for this infection in patients with CML, even in the absence of symptoms, is a welcome recommendation, but this approach should be assessed individually, in each case, depending on the clinical picture, the availability of tests in the region and country [7].

Preventive interruption of TKI is not recommended, as it may lead to loss of response to previously initiated treatment and relapse or progression of CML, especially if access to periodic monitoring of general blood analysis and determination of BCR-ABL transcript levels through molecular-genetic research, is difficult due to the epidemic situation. Patients, who develop resistance or intolerance to ITK, are not advised to delay the modification of therapy. In these cases, it is recommended to initiate treatment with another TKI drug and to avoid suspending TKI until the end of the coronavirus pandemic. However, it should be noted that some TKI (dasatinib) have side effects that could, theoretically, complicate the evolution of COVID-19 disease [7].

Patients with CML who receiving TKI do not have a higher risk of developing severe clinical forms of COVID-19, than the general population. Exceptions may be in the following cases:

- severe cytopenia (reduction of granulocytes less than 1000) in the treatment of TKI;
- active pneumonitis induced by TKI administration.

Therapy of a new viral disease in patients with molecular remission of CML should be performed according to accepted general standards. In the case of a confirmed mild form of COVID-19 disease or symptoms similar to a mild form of COVID-19 disease, discontinuation of TKI is not recommended. In the case of severe COVID-19 disease progression, discontinuation of TKI should be determined individually. It should be noted, that it is not known whether the evolution of CO-

se cunoaște dacă evoluția manifestărilor COVID-19 la pacienții cu LMC care au primit tratament cu ITK diferă în comparație cu populația generală [7]. Toate preparatele ITK au capacitatea de a prelungi intervalul QT și interacționează puternic cu cloroquina și azitromicina, care sunt utilizate în prezent în tratamentul pacienților cu COVID-19. Combinația acestor medicamente cu ITK în absența controlului medical poate duce la un risc crescut de tulburări ale ritmului cardiac care poate fi fatale [7].

Astfel, pacienții cu LMC necesită o abordare individuală a tratamentului și monitorizare.

#### **Mielofibroza idiopatică**

În cazul pacienților cu mielofibroza idiopatică nu sunt date care ar arăta că preparatele imunosupresive, utilizate în tratamentul acestei maladii (hidroxyurea, interferon, anagrelid), măresc riscul de contaminare sau agravează evoluția infecției SARS-CoV-2 [8]. De aceea, în perioada pandemiei nu este necesar de efectuat careva modificări în aceste metode de tratament. Însă acțiunea inhibitorilor JAK la infecția SARS-CoV-2 nu este cunoscută, ceea ce permite amânarea tratamentului cu inhibitorii JAK până la finalizarea pandemiei, dacă situația clinică permite. Pacienții care administrează deja tratamentul cu inhibitorii JAK trebuie să continue, deoarece întreruperea acestei terapii contribuie la avansarea mielofibrozei idiopatice [3, 8].

#### **Policitemia vera**

La pacienții cu policitemia vera în condițiile pandemiei nu se modifică tratamentul cu preparatele imunosupresive (hidroxyurea, interferon, anagrelid). De asemenea, în situațiile când sunt indicații absolute pentru flebotomii. Doar în cazurile policitemiei vera când conținutul hemoglobinei este până la 165-170 g/l și nu suferă starea generală a pacientului, flebotomiile pot fi amânate pe o perioadă scurtă pentru a micșora numărul vizitelor la clinică cu recomandarea unui aport sporit de lichide pentru a reduce vâscozitatea sângelui [8].

#### **Leucemia limfocitară cronică**

Pacienții cu leucemie limfocitară cronică (LLC) sunt expuși unui risc major de dezvoltare a complicațiilor infecțioase bacteriene și virale, din cauza imunodeficienței și al răspunsului imun inadecvat la infecții [9]. În condițiile pandemiei COVID-19, dacă este posibil, se recomandă amânarea tratamentului specific. În cazurile indicațiilor absolute de inițiere a tratamentului prioritate are terapia în condițiile de ambulator, cu mai puține vizite la clinică și analize de laborator. Se recomandă de evitat tratamentul cu anticorpi monoclonali (rituximab, obinutuzumab). Inițierea tratamentului cu ibrutinib necesită vizite clinice și investigații de laborator multiple, deci nu se recomandă inițierea administrării acestui preparat în perioada de pandemie COVID-19 [9].

Dacă pacientul primește deja tratamentul cu ibrutinib, tratamentul nu se stopează, deoarece întreruperea administrării lui poate duce uneori la eliberarea de citokine, care pot imita unele dintre simptomele COVID-19. Reluarea inhibitorului de semnalizare BCR are ca rezultat rezolvarea acestor simptome într-o perioadă relativ scurtă de timp [4].

COVID-19 manifestations in CML patients, who received treatment with TKI, differs compared to the general population [7]. All TKI drugs have the ability to prolong the QT interval and interact strongly with chloroquine and azithromycin, which are currently used in the treatment of patients with COVID-19. The combination of these drugs with TKI in the absence of medical supervision can lead to an increased risk of heart rhythm disorders that can be fatal [7].

Thus, patients with CML require an individual approach to treatment and monitoring.

#### **Idiopathic myelofibrosis**

In patients with myelofibrosis, it is not reported that immunosuppressive drugs used in the treatment of this disease (hydroxyurea, interferon, anagrelide) increase the risk of contamination or aggravate the evolution of SARS-CoV-2 infection [8]. Therefore, during the pandemic, it is not necessary to make any changes in these treatment methods. However, the action of JAK inhibitors on SARS-CoV-2 infection is unknown. At present, treatment with JAK inhibitors can be postponed until the end of the pandemic, if the clinical situation allows. Patients already taking JAK inhibitors should be continued, as discontinuation of this therapy contributes to the advancement of idiopathic myelofibrosis [3, 8].

#### **Polycythemia vera**

In patients with polycythemia vera, during the pandemic, the treatment with immunosuppressive drugs (hydroxyurea, interferon, anagrelide) doesn't change. The same is applicable in situations when there are absolute indications for phlebotomies. Only in cases of polycythemia vera when the hemoglobin content is up to 165-170 g/l and does not suffer from the general condition of the patient, phlebotomies can be postponed for a short period to reduce the number of visits to the clinic with the recommendation of increased fluid intake to reduce blood viscosity [8].

#### **Chronic lymphocytic leukemia**

Patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) are at increased risk of developing bacterial and viral infectious complications due to immunodeficiency and inadequate immune response to infections [9]. In the event of COVID-19 pandemic, it is recommended to postpone the specific treatment if possible. In cases of absolute indications for initiating treatment, priority is given to outpatient therapy with fewer visits to the clinic and laboratory tests. It is recommended to avoid treatment with monoclonal antibodies (rituximab, obinutuzumab). Initiation of treatment with Ibrutinib requires multiple clinical visits and laboratory investigations, so it is not recommended to initiate this during COVID-19 pandemic [9].

If the patient is already receiving treatment with Ibrutinib, treatment should not be stopped, as discontinuation of it may sometimes lead to the release of cytokines, which may mimic some of the symptoms of COVID-19. Resumption of the BCR signaling inhibitor results in the resolution of these symptoms in a relatively short period of time [4]. Patients taking Ibrutinib should continue this treatment,

Pacienții care administrează ibrutinib, trebuie să continue acest tratament, chiar dacă este diagnosticată și infecția SARS-CoV-2, fără micșorarea dozei, deoarece poate asigura protejarea afectării țesutului pulmonar și ameliorarea funcției pulmonare la bolnavii cu COVID-19.

Pentru pacienții cu LLC și COVID-19 simptomatic reținerea de la tratamentul specific este determinată de risc / beneficiu [9]. Pentru pacienții cu LLC și COVID-19 asimptomatic este o abordare individuală în funcție de agresivitatea LLC, comorbiditățile pacientului, istoricul maladiei.

În scop profilactic pentru prevenirea complicațiilor infecțioase la pacienții cu LLC, în deosebi celor cu hipogamaglobulinemie și infecții severe curente sau în anamneză, se recomandă administrarea imunoglobulinei umane [9].

### **Mielomul multiplu**

Pacienții diagnosticați cu mielom multiplu, necesită efectuarea tratamentului, chiar și în condițiile pandemiei. Se recomandă individualizarea tratamentului, pentru a limita expunerea suplimentară la COVID-19 [10]. La posibilitate este rațional inițierea tratamentului cu 6-8 cure VRD-bortezomib, lenalidomidă și dexametazonă, ulterior, tratamentul de menținere cu lenalidomidă, iar bortezomibul poate fi asociat la fiecare 2 săptămâni pacienților cu risc major [10]. Pentru pacienții în etate cu mielom multiplu prioritate au regimurile perorale ca lenalidomidă + dexametazonă. Doza de dexametazonă de micșorat până la 20 mg în zi. În cazurile cu eficacitate bună dexametazona se anulează și se continuă doar lenalidomida. La posibilitate, se poate de efectuat tratamentul cu VRD sau daratumumab + RD și, la necesitate, de continuat doar cu lenalidomidă, în funcție de riscul citogenetic și de prezența comorbidităților. Bortezomibul săptămânal poate avea avantaje practice (vs bi-săptămânal) în timpul inducției cu un program lunar utilizat (vs 3 săptămânal) [11].

Pacienții, la care se administrează bifosfonate, li se recomandă de transferat la regimul acidului zoliedronic fiecare 3 luni, iar la posibilitate chiar de anulat.

Este recomandat dea se amâna transplantul de celule stem, (inclusiv colectarea și păstrarea celulelor stem), până la finalizarea pandemiei. Însă la pacienții care sunt deja în proces de colectare a celulelor stem, se poate de continuat colectarea celulelor stem, dar transplantul să fie amânat [10]. La pacienții cu mielom multiplu + COVID-19, tratamentul specific se întrerupe.

### **Leuceemiile acute**

La toți pacienții cu leucemii acute, trebuie de efectuat testul pentru SARS-CoV-2 înainte de a iniția chimioterapia intensivă, indiferent de prezența sau absența simptomelor clinice de infecție respiratorie. Dacă pacienții sunt SARS-CoV-2 pozitivi, tratamentul specific este amânat, deși, tratamentul neuroleucemiei cu administrarea intratecală a citostaticelor, poate fi administrat dacă simptomele de afectare a sistemului nervos central sunt prezente [12]. Dacă testele SARS-CoV-2 nu sunt disponibile, este necesar de luat în considerare screening-ul atent al simptomelor și o scanare CT toracică.

Tratamentul de inducere, în leuceemiile acute primar dia-

even if SARS-CoV-2 infection is diagnosed, without reducing the dose, as it may protect the lung tissue and improve lung function in patients with COVID-19.

For patients with CLL and symptomatic COVID-19, retention from specific treatment is determined by risk / benefit [9]. For patients with CLL and asymptomatic COVID-19 is an individual approach depending on the aggressiveness of CLL, patient comorbidities, disease history.

For prophylactic purposes to prevent infectious complications in patients with CLL, especially those with hypogammaglobulinemia and severe current infections or in the anamnesis, it is recommended to administer human immunoglobulin [9].

### **Multiple myeloma**

Patients diagnosed with multiple myeloma require treatment even in pandemic conditions. Individualization of treatment is recommended to limit additional COVID-19 exposure [10]. It is possible to initiate treatment with 6-8 courses of VRD with bortezomib, lenalidomide and dexamethasone, then follow-up treatment with lenalidomide, and bortezomib, may be combined every 2 weeks with high-risk patients [10]. For elderly patients with multiple myeloma, oral regimens such as lenalidomide + dexamethasone have priority. The dose of dexamethasone should be reduced to 20 mg daily. In cases with good efficacy, dexamethasone is discontinued and only lenalidomide is continued. If possible, treatment with VRD or daratumumab + RD can be performed and if necessary only with lenalidomide, depending on the cytogenetic risk and the presence of comorbidities. Bortezomib weekly may have practical benefits, (versus bi-weekly), during induction with a monthly schedule used (vs 3 weekly) [11]. Patients receiving bisphosphonates are recommended to be transferred to the zoledronic acid regimen every 3 months, and possibly even canceled. It is advisable to postpone stem cell transplantation (including stem cell collection and storage) until the end of the pandemic. However, patients who are already in the process of collecting stem cells may continue to collect stem cells, but the transplant should be delayed [10]. In patients with multiple myeloma + COVID-19, specific treatment is discontinued.

### **Acute leukemias**

All patients with acute leukemia should be tested for SARS-CoV-2, before initiating intensive chemotherapy, regardless of the presence or absence of clinical symptoms of respiratory infection. If patients are SARS-CoV-2 positive, specific treatment is delayed, although treatment of neuroleukemia with intrathecal administration of cytostatics, may be administered if symptoms of central nervous system involvement are present [12]. If SARS-CoV-2 tests are not available, careful symptom screening and a chest CT scan should be considered. Induction treatment in primary diagnosed acute leukemias is considered urgent and needs to be applied.

In acute myeloblastic leukemias (AML), induction treatment with cytarabine and doxorubicin is indicated accord-

gnosticate, este considerat o urgență, de aceea este necesar inițierea lui. În leucemiile acute mieloblastice (LAM) este indicat tratamentul de inducere cu citarabină și doxorubicină conform programului de tratament standard: - 7+3 sau 5+2. În cazul pandemiei COVID-19 este oportun de a reduce la minimum necesitatea de transfuzii de hemocompnenți și utilizarea paturilor din staționar [13]. Din acest motiv, prioritar este opțiunea selectării conduitei de tratament cu venetoclax, doze mici de citarabină. Pacienților cu leucemii acute limfoblastice (LAL) Ph negativ se efectuează tratamentul citostatic standard. În grupul pacienților cu risc de dezvoltare a complicațiilor, se poate de micșorat doza de daunorubicină (50%) sau L-asparaginază (de exemplu, 1000 UI/m<sup>2</sup>). În LAL Ph pozitiv tratamentul cu inhibitori de tirozin-kinază în asociere cu doze minime de glucocorticoizi este prioritar în comparație cu polichimioterapia agresivă [12]. Inducerea remisiunii complete în regim ambulator este una din opțiunile posibile de tratament din motivul neutropenii care prezintă un risc major de asociere a complicațiilor infecțioase. Pacienților cu neutropenie prelungită, cu scop profilactic se indică terapia antibacteriană, care trebuie să includă levofloxacină, posaconazol și aciclovir. Un rol deosebit pentru pacienții cu neutropenii îl au factorii de creștere (G-CSF), care micșorează durata neutropeniei și riscul de dezvoltare a neutropeniei febrile, care necesită spitalizare [13, 14, 12]. Tratamentul de consolidare a remisiunii complete a LAM cu citarabină în doză mare, trebuie să fie în continuare efectuat pacienților în remisiune completă, dar va fi micșorat numărul de cure până la 3 în loc de 4 și / sau scăzută doza de citarabină la 1,5 g/m<sup>2</sup> în loc de 3 g/m<sup>2</sup> [13]. Tratamentul de consolidare a remisiunii complete a LAL se recomandă de continuat prin administrarea subcutană a citarabinei la domiciliu (de exemplu, zilele 1-4, 8-11).

Pacienților cu leucemie acută promielocitară (LAP) cu risc scăzut tratamentul trebuie de efectuat cu ATRA conform terapiei standard. Pacienților cu LAP cu risc major este necesar de efectuat tratament cu ATRA + tratamentul citoreductiv standard (7+3 sau 2+5) [13]. Pacienților cu risc ridicat de dezvoltare a sindromului de diferențiere este indicat tratamentul profilactic cu dexametazonă. În cazurile de LAL și SARS-CoV-2 pozitiv, se efectuează tratament de menținere până la vindecare de COVID-19. Este rațional de omis în perioada tratamentului de menținere administrarea de vincristină și prednisolon și de continuat doar cu 6-mercaptopurină și metotrexat [14]. Este rațional de amânat transplantul de celule stem.

#### **Limfoamele non-Hodgkin agresive**

Tratamentul pacienților cu limfoame non-Hodgkin agresive este necesar de efectuat îndată după confirmarea diagnosticului și nu trebuie să fie întrerupt fără careva motive neîntemeiate. Nu există nicio recomandare de întârziere sau întrerupere a tratamentului specific [15]. Se recomandă, efectuarea maximal posibilă, a tratamentului în condiții de ambulator sau staționar de zi, pentru care este prevăzută o imunopresie ușoară până la moderată, cu un risc scăzut și

ing to the standard treatment program: 7+3 or 5+2. In case of the COVID-19 pandemic, it is appropriate to minimize the need for blood component transfusions and the use of inpatient beds [13]. For this reason, the priority is the option of selecting the treatment regimen with venetoclax, low doses of cytarabine. Patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) Ph negative are given standard cytostatic treatment. In the group of patients at risk of developing complications, the dose of daunorubicin (50%) or L-asparaginase (eg 1000 IU/m<sup>2</sup>) may be reduced. In Ph positive LAL, treatment with tyrosine-kinase inhibitors in combination with minimal doses of glucocorticoids is a priority compared to aggressive polychemotherapy [12]. Induction of complete remission on an outpatient basis is one of the possible treatment options, due to neutropenia which has a higher risk of association with infectious complications [13]. Patients with prolonged neutropenia for prophylactic purposes are advised to take antibacterial therapy, which should include levofloxacin, posaconazole and acyclovir. A special role for patients with neutropenia is played by growth factors (G-CSF) that reduce the duration of neutropenia and the risk of developing febrile neutropenia that requires hospitalization [12, 13, 14]. Treatment to enhance the complete remission of AML with high-dose cytarabine should continue to be performed in patients with complete remission, but the number of treatments will be reduced to 3 instead of 4 and / or the dose of cytarabine should be reduced to 1.5 g/m<sup>2</sup> instead of 3 g/m<sup>2</sup> [13]. Treatment to strengthen complete ALL remission is recommended to be continued by subcutaneous administration of cytarabine at home (e.g. days 1-4, 8-11).

Patients with low-risk acute promyelocytic leukemia (LAP) should be treated with ATRA according to standard therapy. Patients with LAP at high risk need to undergo treatment with ATRA + standard cytoreductive treatment (7+3 or 2+5) [13]. Prophylactic treatment with dexamethasone is indicated for patients at high risk of developing differentiation syndrome. In cases of ALL and SARS-CoV-2 positive, maintenance treatment is performed until COVID-19 is cured. It is rationally omitted during treatment to maintain the administration of vincristine and prednisolone and to continue only 6-mercaptopurine and methotrexate [14]. Stem cell transplantation is rationally delayed.

#### **Aggressive non-Hodgkin's lymphomas**

Treatment of patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma should be performed immediately after confirmation of the diagnosis and should not be discontinued without good reason. There is no recommendation to delay or discontinue specific treatment [15]. It is recommended to perform the maximum possible outpatient or inpatient treatment, for which mild to moderate immunosuppression is provided, with a low risk and easy to manage [15]. It is recommended to use the R-CHOP chemotherapy regimen, which remains the standard in the treatment of aggressive NHL [16]. For elderly patients, R-mini CHOP with the support of G-CSF is recommended. In the local stages it is rec-

ușor de gestionat [15]. Se recomandă utilizarea schemei de chimioterapie R-CHOP, care rămâne standardul în tratamentul LNH agresive [16]. Pentru pacienții în etate este recomandat R-mini CHOP cu susținerea de G-CSF. În stadiile locale este recomandat de efectuat doar 4 cure de PChTR-CHOP și nu tratamentul standard combinat cu chimio-radioterapia. Este prioritar de utilizat rituximab, forma subcutană.

Prezintă dificultate aprecierea conduitei terapeutice a pacienților cu LNH cu recăderi și forme refractare, în cazul cărora opțiunea optimală este chimioterapia intensivă urmată de autotransplantul celulelor stem. În condițiile de pandemie este necesar de limitat acest tratament intensiv, din motive obiective precum: dezvoltarea citopeniilor, limitarea paturilor în staționar, lipsă de donatori de hemocomponenți ș.a. Reieșind din aceste condiții se recomandă continuarea tratamentului chimioterapic standard, aplicarea radioterapiei și amânarea autotransplantului de celule de stem [2]. O alternativă pentru unii pacienți este utilizarea combinației lenalidomid cu bendamustin. Pacienților în etate se recomandă indicarea tratamentului pastilat, precum lenalidomida [17]. Pentru evitarea leucopeniei cu neutropenie este necesar tratament de suport cu G-CSF.

#### **Limfoamele non-Hodgkin indolente**

Conduita terapeutică de bază a pacienților diagnosticați cu LNH indolente, în majoritatea cazurilor, trebuie să fie de tipul „*monitorizează și așteaptă*”. În acest caz, amânarea tratamentului este cel mai bun control al răspândirii SARS-CoV-2 și este o sugestie rezonabilă [15]. În cazul prezenței criteriilor de inițiere a tratamentului (criteriile GELF), când starea generală este satisfăcătoare, în lipsa semnelor de intoxicație generală, tratamentul poate fi amânat cu monitorizarea clinicohematologică a pacientului peste 1,0-1,5 luni [15].

În prezența indicațiilor pentru tratament specific va fi inițiat prin aplicarea schemelor R-CHOP sau R-CVP cu terapia de suport G-CSF. Este prioritar în unele situații de efectuat monoterapia cu rituximab și nu imunochimioterapie. Prioritate are forma subcutană de rituximab. Se recomandă abținerea de la indicarea bendamustinei, care dezvoltă o imunodepresie severă [17].

În stadiile locale (I și II) ale LNH indolente se poate aplica doar radioterapia la focarul tumoral primar [18]. Cu precauție se indică tratamentul de menținere-monoterapia cu rituximab la persoanele în etate [19].

În cazurile de recăderi, dar fără semne majore de progresie a procesului tumoral este preferabilă doar monitorizarea în dinamică sau prioritate au preparatele perorale ca ibrutinib, lenalidomidă și regimul lenalidomid + rituximab [18]. Consolidarea cu doze mari de chimioterapie și autotransplant de celule stem în perioada pandemiei nu este recomandat.

#### **Limfomul Hodgkin**

Tratamentul pacienților cu limfom Hodgkin (LH) nu trebuie să fie amânat sau stopat. Nu sunt date despre necesitatea modificării programelor de tratament deja inițiate, dar este necesar de utilizat mai mult factorii de creștere, la necesitate administrarea antibioticelor cu scop profilactic, limitarea

recomandată să se efectueze doar 4 cursuri de PChTR-CHOP și nu tratamentul standard combinat chemo-radioterapie. Este o prioritate să se utilizeze rituximab subcutaneu.

Este dificil să se evalueze comportamentul terapeutic al pacienților cu NHL în cazurile de recăderi și rezistențe, în care opțiunea optimă este chimioterapia intensivă, urmată de autotransplantul celulelor stem. În condițiile de pandemie este necesar să se limiteze acest tratament intensiv, din motive obiective precum: dezvoltarea citopeniilor, limitarea paturilor în staționar, lipsă de donatori de componente sanguine etc. Pe baza acestor condiții, se recomandă continuarea tratamentului chimioterapic standard, aplicarea radioterapiei și amânarea autotransplantului celulelor stem [2]. O alternativă pentru unii pacienți este utilizarea combinației lenalidomidă cu bendamustin. Pacienților în etate se recomandă indicarea tratamentului pastilat, precum lenalidomida [17]. G-CSF suportiv este necesar pentru a evita leucopenia și neutropenia.

#### **Indolent non-Hodgkin's lymphomas**

Conduita terapeutică de bază a pacienților diagnosticați cu NHL indolent în majoritatea cazurilor, trebuie să fie de tipul „*monitorizează și așteaptă*”. În acest caz, amânarea tratamentului este cel mai bun control al răspândirii SARS-CoV-2 și este o sugestie rezonabilă [15]. În cazul prezenței criteriilor de inițiere a tratamentului (criteriile GELF), când starea generală este satisfăcătoare, în lipsa semnelor de intoxicație generală, tratamentul poate fi amânat cu monitorizarea clinicohematologică a pacientului peste 1-1,5 luni [15].

În prezența indicațiilor pentru tratament specific va fi inițiat prin aplicarea schemelor R-CHOP sau R-CVP cu terapia de suport G-CSF. Este o prioritate în unele situații de efectuat monoterapia cu rituximab și nu imunochimioterapie. Prioritate are forma subcutană de rituximab. Se recomandă abținerea de la indicarea bendamustinei, care dezvoltă o imunodepresie severă [17].

În stadiile locale (I și II) ale NHL indolente se poate aplica doar radioterapia la focarul tumoral primar [18]. Cu precauție se indică tratamentul de menținere-monoterapia cu rituximab la persoanele în etate [19]. În cazurile de recăderi, dar fără semne majore de progresie a procesului tumoral este preferabilă doar monitorizarea în dinamică sau prioritate au preparatele perorale ca ibrutinib, lenalidomidă și regimul lenalidomidă + rituximab [18]. Consolidarea cu doze mari de chimioterapie și autotransplant de celule stem în perioada pandemiei nu este recomandată.

#### **Hodgkin's Lymphoma**

Tratamentul pacienților cu Hodgkin's lymphoma (HL) nu trebuie să fie amânat sau stopat. Nu sunt date despre necesitatea modificării programelor de tratament deja inițiate, dar este necesar de utilizat mai mult factorii de creștere, la necesitate administrarea antibioticelor cu scop profilactic, limitarea

vizitelor, efectuarea consulturilor la telefon [20]. Este prioritar aplicarea tratamentului chimioterapeutic conform schemei ABVD cu o toxicitate minimă. Tratamentul cu cure mai intensive de chimioterapie, precum BEACOPP în condițiile pandemiei trebuie să fie limitate din cauza toxicității înalte. Strategia de micșorare a pulmonitei provocate de bleomicină trebuie să fie prioritară în toate stadiile clinice ale maladiei și în toate grupurile de vârstă în perioada pandemiei [20].

Prioritate în investigarea pacienților cu LH pâna la inițierea tratamentului și în perioada terapiei, pentru evaluarea eficacității are PET / CT. În cazurile când nu este posibil de efectuat PET / CT, atunci, în mod obligatoriu, CT organelor cavității toracice și abdominale.

În stadiile locale (I-II) cu prognostic favorabil, se recomandă 2 cure de polichimioterapie ABVD, după care se efectuează PET / CT. În cazurile de PET / CT negativ se aplică RT – 20 Gy sau ca alternativă 4 ABVD, care micșorează vizitele la medic [21]. În stadiile locale (I-II), cu prognostic nefavorabil – 4-6 cure de PChT ABVD sau 4 cure PChT ABVD + RT. Se recomandă excluderea bleomicinei din schema ABVD după PET / CT negativ. Este necesar tratament de suport cu G-CSF.

În stadiile generalizate (III-IV) – 6-8 cure de PChT ABVD sau bendamustin + AVD de asemenea cu tratament de suport cu G-CSF [21].

Pentru pacienții vârstnici se recomandă regimuri reduse / modificarea dozei și suport cu factorii de creștere, pentru a reduce riscul mielosupresiei și a spitalizării. Pentru această categorie de pacienți prioritar este monoterapia cu brentuximab vedotin.

În cazurile cu recăderi și refractare ale LH prioritară este terapia de salvare pe baza gemcitabinei sau brentuximab vedotin. Este rațional de amânat autotransplantul de celule stem. Alotransplantul medular nu se recomandă în perioada pandemiei [21].

În caz de recădere locală, recădere tardivă se recomandă aplicarea radioterapiei în asociere cu brentuximab vedotin [21].

### Concluzii

Managementul corect al hemopatiilor maligne, în condițiile pandemiei COVID-19, va reduce numărul cazurilor de infectare și evoluția procesului infecțios. Este obligatorie gestionarea justă al posibilelor complicații infecțioase, care se pot dezvolta în perioada sau după administrarea tratamentului specific.

### Contribuția autorilor

Autorii au contribuit în mod egal la elaborarea și scrierea manuscrisului. Versiunea finală a fost citită și acceptată de toți autorii.

### Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese financiare sau nonfinanciare.

in pandemic conditions, should be limited due to high toxicity. The strategy to reduce pneumonia caused by bleomycin should be a priority in all clinical stages of the disease and in all age groups during the pandemic [20].

Priority in the investigation of patients with LH until the initiation of treatment and during therapy, to evaluate the effectiveness of PET / CT. In cases when it is not possible to perform PET / CT then necessarily CT organs of the chest and abdomen.

In the local stages (I-II) with a favorable prognosis, 2 ABVD polychemotherapy courses are recommended, after which PET / CT is performed. In cases of negative PET / CT, RT – 20 Gy is applied or as an alternative 4 ABVD which reduces doctor visits [21]. In the local stages (I-II) with an unfavorable prognosis – 4-6 courses of PChT ABVD or 4 courses of PChT ABVD + RT. It is recommended to exclude bleomycin from the ABVD regimen after negative PET / CT. Supportive treatment with G-CSF is required.

In the generalized stages (III-IV) – 6-8 courses of PChT ABVD or bendamustin + AVD, also with supportive treatment with G-CSF [21].

For elderly patients, reduced regimens / dose adjustment and support with growth factors are recommended to reduce the risk of myelosuppression and hospitalization. For these patients the priority is monotherapy with brentuximab vedotin. In cases with relapses and refractation of LH, the priority is rescue therapy based on gemcitabine or brentuximab vedotin. It is rational to delay stem cell autotransplantation. Allogeneic transplantation is not recommended during the pandemic [21].

In case of local relapse, late relapse is recommended to apply radiotherapy in combination with brentuximab vedotin [21].

### Conclusions

Proper management of malignant hematological diseases, in the conditions of the COVID-19 pandemic, will reduce the number of cases of infection and the evolution of the infectious process. Fair management of possible infectious complications, which may develop during or after specific treatment, is mandatory.

### Author's contribution

The authors contributed equally to the elaboration and writing of the manuscript. The final version has been read and approved by all the authors.

### Declaration of conflicting interests

The authors declare the absence of a conflict of financial or non-financial interests.

## Referințe/references

1. Brioli A., Klaus M., Sayer H. *et al.* The risk of infections in multiple myeloma before and after the advent of novel agents: a 12-year survey. *Ann Hematol.*, 2019; 98 (3): 713-722.
2. 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; 28; 395 (10229): 1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3 (accesat la 10.05.2020).
3. Tefferi A., Pardanani A. Serious adverse events during ruxolitinib treatment discontinuation in patients with myelofibrosis. *Mayo Clin Proc.*, 2011; 86 (12): 1188-1191.
4. Song Y., Shin H. COVID-19, A Clinical syndrome manifesting as hypersensitivity pneumonitis. *Infect Chemother.*, 2020; 52 (1): 110-112. doi: 10.3947/ic.2020.52.1.110 (accesat la 10.05.2020).
5. Maschmeyer G., De Greef J., Mellinghoff S. *et al.* Infections associated with immunotherapeutic and molecular targeted agents in hematology and oncology. A position paper by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL). *Leukemia*, 2019; 33 (4): 844-862.
6. Steegmann J., Baccarani M., Breccia M. *et al.* European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia*, 2016; 30 (8): 1648-1671.
7. CML EHA SWG 29 MARCH 2020. Disponibil la adresa: [ehaweb.org] (accesat la 16.05.2020).
8. Mesa R., Alvarez-Larran A., De Stefanov *et al.* Covid-19 and myeloproliferative neoplasms: frequently asked questions. ASH Version 1.0, last reviewed April 10, 2020. Disponibil la adresa: [www.hematology.org] (accesat la 16.05.2020).
9. Shadman M., Byrd J., Hallek M. *et al.* Covid-19 and CLL: frequently asked questions. ASH Version 1.2, last reviewed April 14, 2020. Disponibil la adresa: [www.hematology.org] (accesat la 16.05.2020).
10. Rajkumar S., Cavo M., Mikhail J. *et al.* Covid-19 and multiple myeloma: frequently asked questions. ASH Version 1.1, last reviewed April 23, 2020. Disponibil la adresa: [www.hematology.org] (accesat la 16.05.2020).
11. Robak P., Robak T. Bortezomib for the treatment of hematologic malignancies: 15 years later. *Drugs in R&D*, 2019; 19: 73-92.
12. Stock W., Patel A., Dwyer K. *et al.* Covid-19 and acute lymphoblastic leukemia: frequently asked questions. ASH Version 1.1, last reviewed April 17, 2020. Disponibil la adresa: [www.hematology.org] (accesat la 19.05.2020).
13. Tallman M., Rollig Ch., Zappasodi P. *et al.* Covid-19 and acute myeloid leukemia: frequently asked questions. ASH Version 1.2, last reviewed April 23, 2020. Disponibil la adresa: [www.hematology.org] (accesat la 19.05.2020).
14. Leuk Res, 2020; 92: 106353. doi:10.1016/j.leukres.2020.106353. Disponibil la adresa: [https://doi.org/10.1016/j.leukres.2020.106353]. (accesat la 18.05.2020).
15. Savard M., Johnson N. Risks and benefits of Rituximab maintenance in elderly patients with advanced follicular lymphoma. *Blood*, 2016; 128 (22): 5329.
16. Smith E., Luminari S. The effect of Covid-19 on the management of patients with lymphoma. Lymphoma Hub. 24 martie 2020 (accesat la 20.05.2020).
17. Patekar M., Milunovic V., Jakobac K. *et al.* Bendamustine: and old drug in the new era for patients with non-Hodgkin lymphomas and chronic lymphocytic leukemia. *Acta Clin Croat.*, 2018; 128 (2): 5329.
18. Zimmermann M., Oehler C., Mey U. *et al.* Radiotherapy for non-Hodgkin's lymphoma still standard practice and not an outdated treatment option. *Radiat Oncol.*, 2016; 11 (1): 10.
19. Freeman C., Kridel R., Moccia A. *et al.* Early progression after bendamustine-rituximab is associated with high risk of transformation in advanced stage follicular lymphoma. *Blood*, 2019; 134 (9): 761-764.
20. Liu Y., Barta S. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risks stratification and treatment. *AJH*, 2019; 94: 604-616.
21. Advani R., Bartlett N., Gordon L. *et al.* Covid-19 and Hodgkin lymphoma: frequently asked questions. ASH Version 2.1, last reviewed April 13, 2020. Disponibil la adresa: [www.hematology.org] (accesat la 19.05.2020).





## ARTICOL DE SINTEZĂ

## Probleme psihosociale determinate de pandemia COVID-19

Jana Chihai<sup>1\*</sup>, Larisa Spinei<sup>1†</sup>, Mariana Cernițanu<sup>1†</sup>, Grigore Garaz<sup>1†</sup>, Andrei Eșanu<sup>1†</sup>, Alina Bologan<sup>1†</sup>

<sup>1</sup>Catedra de psihiatrie, narcologie și psihologie medicală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 18.06.2020

Data acceptării spre publicare: 10.07.2020

### Autor corespondent:

Jana Chihai, dr. șt. med., conf. univ.

Catedra de psihiatrie, narcologie și psihologie medicală

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

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

e-mail: jana.chihai@usmf.md

## REVIEW ARTICLE

## Psychosocial problems caused by the COVID-19 pandemic

Jana Chihai<sup>1\*</sup>, Larisa Spinei<sup>1</sup>, Mariana Cernițanu<sup>1</sup>, Grigore Garaz<sup>1</sup>, Andrei Eșanu<sup>1</sup>, Alina Bologan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Chair of psychiatry, narcology and medical psychology, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 18.06.2020

Accepted for publication on: 10.07.2020

### Corresponding author:

Jana Chihai, PhD, assoc. prof.

Chair of psychiatry, narcology and medical psychology

Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy

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

e-mail: jana.chihai@usmf.md

### Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Deși, pandemia COVID-19 a fost abordată în diferite aspecte de studiu, latura psihosocială a fost mai puțin elucidată, astfel este propus un review al literaturii internaționale cumulate până în prezent.

### Ipoteza de cercetare

Scopul acestui studiu este de a oferi un review al literaturii internaționale referitor la problemele psihosociale, determinate de pandemia COVID-19, pentru cunoașterea aspectelor psihosociale de referință, necesare în lupta cu această problemă globală a secolului XXI. Identificarea și discutarea problemelor psihosociale condiționate de pandemia COVID-19, va spori lărgirea cunoștințelor cu privire la impactul pandemiei COVID-19 asupra vieții personale și sociale a oamenilor.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

În urma studiilor realizate, cu privire la problema actuală, au fost identificați o serie de factori legați de COVID-19, care pot afecta negativ sănătatea mintală a indivizilor, având un risc și mai mare la cei predispuși influenței directe a acestor condiții și factori psihologici nefavorabili, cum ar fi prestatorii de servicii medicale din prima linie. Anxietatea, depresia și reacția acută la stres, sunt unele dintre răspunsurile precoce la eventualul pericol pentru viață condiționat de COVID-19.

### Rezumat

**Introducere.** Izbușnirea crizei pandemice COVID-19, care are loc în 2020, a dat prilej de preocupări majore pentru multiple probleme psihosociale, stres psihologic sporit, anxietate, atât printre populația generală, cât și printre furnizorii de servicii medicale.

### What is not known yet, about the topic

Although, COVID-19 pandemic was approached in different aspects of the study, the psychosocial side was less elucidated, so is proposed a review of the international literature accumulated so far.

### Research hypothesis

The purpose of this study is to provide a review of the international literature on psychosocial problems, caused by the COVID-19 pandemic, to know the reference psychosocial aspects needed in the fight against this global problem of the XXI century. Identifying and discussing the psychosocial problems, conditioned by the COVID-19 pandemic, will increase the knowledge about the impact of the COVID-19 pandemic on people's personal and social lives.

### Article's added novelty on this scientific topic

The impact of COVID-19 on the population's mental health has caused enormous concerns for almost every country in the world. Based on the studies on this issue, a number of factors related to COVID-19 have been identified, that may negatively affect the mental health of the individuals, with an even higher risk for those subjected, to the direct influence of these conditions and to unfavorable psychological factors, such as the front-line health care providers.

### Abstract

**Introduction.** The outbreak of the COVID-19 pandemic crisis in 2020, has given rise to major concerns, such as multiple psychosocial problems, increased psychological stress, anxiety both among the general population, and among the health care providers.

**Material și metode.** Scopul acestui studiu este de a oferi un review al literaturii internaționale referitor la problemele psihosociale, determinate de pandemia COVID-19, pentru cunoașterea aspectelor psihosociale de referință, necesare în lupta cu această problema globală a secolului XXI. Metodologia studiului realizat este de tip secundar, calitativ și prezintă un review narativ din sursele bibliografice, preluate din bazele de date *PubMed*, *Google Scholar*, *Medline*, biblioteca OMS, biblioteca *Infomedica* din perioada decembrie 2019-mai 2020. Limba de publicare a surselor bibliografice selectate a fost engleză, review-ul a inclus 34 de surse bibliografice.

**Rezultate.** Impactul COVID-19, asupra sănătății mintale a populației, a provocat îngrijorări enorme aproape în fiecare țară de pe glob. În urma studiilor realizate, cu privire la problema dată, au fost identificați o serie de factori legați de COVID-19, care pot afecta negativ sănătatea mintală a indivizilor, având un risc și mai mare la cei predispuși influenței directe a acestor condiții și factori psihologici nefavorabili, cum ar fi prestatorii de servicii medicale din prima linie. Anxietatea, depresia și reacția acută la stres, sunt unele dintre răspunsurile precoce la eventualul pericol pentru viață condiționat de COVID-19. Această stare de lucruri poate sugera că este necesar de planificat acțiuni prompte de sănătate publică, pentru gestionarea problemelor de sănătate mintală cu evoluție mai severă așa ca tulburarea de stres posttraumatică, adicțiile, depresiile severe și suicidul.

**Concluzii.** În contextul cercetării problemelor determinate de criza pandemică COVID-19, evaluarea și monitorizarea stării sănătății populației ar trebui să fie complexă, incluzând întrebări cu privire la factorii de stres asociați cu COVID-19, adversități secundare, efecte psihosociale și indicatori de vulnerabilitate.

**Cuvinte cheie:** pandemie COVID-19, probleme psihosociale, sănătate mintală.

## Introducere

Datorită caracterului său de răspândire rapidă, pandemia COVID-19 provoacă mari dezechilibre și perturbări sociale și, respectiv, psihologice, care influențează direct sau indirect pe fiecare dintre noi. La fel, pe măsură ce pandemia coronavirusului avansează rapid în întreaga lume, aceasta provoacă și un grad considerabil de teamă și îngrijorare în rândul populației, în special, în anumite grupuri, cum ar fi adulții în vârstă, furnizorii de îngrijiri și persoanele cu condiții de sănătate subiacente.

Identificarea și discutarea problemelor psihosociale condiționate de pandemia COVID-19, va spori lărgirea cunoștințelor noastre cu privire la impactul pandemiei COVID-19 asupra vieții personale și sociale a oamenilor.

Conform datelor oferite de Centrul de Resurse pentru Coronavirus al Universității Johns Hopkins din SUA, până la 13 mai 2020, aproximativ 1,39 milioane de cazuri de infectare cu SARS-CoV-2, au fost raportate în Statele Unite (de către

**Material and methods.** The purpose of this study is to provide a review of the international literature on psychosocial problems, caused by the COVID-19 pandemic, to know the reference psychosocial aspects needed in the fight against this global problem of the XXI century. The study is based on a secondary-type qualitative methodology and consists of a narrative review of the bibliographic sources from the *PubMed*, *Google Scholar*, *Medline* databases, WHO library, *Infomedica* library issued during the period December 2019-May 2020. The selected bibliographic sources were published in English, the review has covered 34 bibliographic sources.

**Results.** The impact of COVID-19 on the population's mental health, has caused enormous concerns for almost every country in the world. Based on the studies on this issue, a number of factors related to COVID-19 have been identified, that may negatively affect the mental health of the individuals, with an even higher risk for those subjected to the direct influence of these conditions and to unfavorable psychological factors, such as the front-line health care providers. Anxiety, depression and the acute stress reaction are some of the early responses to the potential life-threatening risk caused by COVID-19. This state of affairs points out the need for planning prompt public health actions in order to manage the more severe mental health problems, such as post-traumatic stress disorder, addictions, severe depression and suicide.

**Conclusions.** In the context of the research on the problems caused by the COVID-19 pandemic crisis, the assessment and monitoring of the population's health condition should be complex and include questions about the stressors associated with COVID-19, the side effects, the psychosocial effects and the vulnerability indicators.

**Key words:** COVID-19 pandemic, psychosocial problems, mental health.

## Introduction

Due to its rapid spread, the COVID-19 pandemic causes major imbalances, social and, respectively, psychological disturbances, which directly or indirectly influence on each of us. Thus, as the coronavirus pandemic rapidly spreads all over the world, it causes a considerable level of fear and worries among the population, especially among certain groups, such as the elderly, caregivers, and people with sub-jacent health conditions.

The identification of the psychosocial problems caused by the COVID-19 pandemic and the discussions about them will increase our knowledge about the impact of the COVID-19 pandemic on people's personal and social lives.

According to the data, provided by the Coronavirus Resource Centre at Johns Hopkins University in the USA, as of May 13, 2020, approximately 1.39 million cases of SARS-CoV-2 infection have been reported in the United States (by the Centers for Disease Control and Prevention) and over 4.3

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor) și peste 4,3 milioane de cazuri de COVID-19 au fost raportate din 188 de țări [32].

O revizuire de nivel internațional, realizată în februarie 2020, a pus în evidență 24 de studii despre focarele anterioare de boli infecțioase, privind sănătatea psihică a persoanelor aflate în carantină, inclusiv studii despre sindromul respirator acut sever în China continentală, Hong Kong și Canada în 2003, gripa equină în Australia în 2007, gripa H1N1 în Australia în 2009, Ebola în Africa de Vest în 2014 și sindromul respirator din Orientul Mijlociu (MERS) în Coreea în 2015. Făcând o comparație cu actuala pandemie COVID-19, autorii au constatat că arealul și rapiditatea răspândirii COVID-19 depășește cu mult pe cele ale altor focare relativ recente și, ulterior, amenințarea generală pe care o prezintă este mult mai mare [34].

În termeni de sănătate mintală publică, principalul impact psihologic al pandemiei COVID-19, până în prezent este reprezentat de ratele crescute de stres și / sau anxietate printre populația generală. Pe măsură ce se introduc noi măsuri de protecție, în special, autoizolarea, atunci efectele ei asupra activității și modului de trai ale multor persoane vor fi creșterea gradelor de singurătate, depresie, consum de alcool și droguri, comportament de auto-vătămare și tendințe spre suicid. La fel, persoanele cu vulnerabilități preexistente la tulburările psihiatrice, vor fi afectați în mod special de exacerbările simptomelor legate de stresul condiționat de pandemia COVID-19.

### Material și metode

Studiul realizat este de tip secundar, calitativ și prezintă un review narativ cu respectarea cerințelor față de sursele publicate. Sursele bibliografice au fost preluate din bazele de date *PubMed*, *Google Scholar*, *Medline*, biblioteca OMS, biblioteca *Infomedica*.

Criteriile pentru selectarea surselor au inclus: (1) cuvinte-cheie: „COVID-19”, „pandemie”, „sănătate mintală”, „probleme psihosociale”; (2) perioada de publicare: decembrie 2019-mai 2020. Limba de publicare a surselor bibliografice selectate – engleză. Review-ul a inclus 34 de surse bibliografice.

### Rezultate

Cercetările și observațiile clinice din domeniu sugerează că, în perioada de pandemie, multe persoane manifestă stres sau anxietate, care sunt alimentate de frica și teama patologică de a se infecta, de a intra în contact cu obiecte sau suprafețe posibil contaminate. La fel, se acutizează teama de străini care ar putea avea o infecție (adică, xenofobie legată de boală), teama consecințelor socio-economice ale pandemiei, căutarea reasigurării cu privire la posibile amenințări legate de pandemie și simptomele de stres traumatic legate de pandemie (de exemplu: coșmaruri, gânduri intruzive etc.) [1].

Prin urmare, reacțiile psihologice la pandemii includ comportamente de inadaptare, stres emoțional și răspunsuri defensive [2]. Persoanele predispuse la probleme psi-

million cases of COVID-19 have been reported by 188 countries [32].

An international review conducted in February 2020, identified 24 studies on previous outbreaks of infectious diseases, related to mental health of people in lockdown, including studies on the severe acute respiratory syndrome in mainland China, Hong Kong and Canada in 2003, equine influenza in Australia in 2007, H1N1 influenza in Australia in 2009, Ebola in West Africa in 2014 and Middle East Respiratory Syndrome (MERS) in Korea in 2015. Making a comparison with the current COVID-19 pandemic, the authors found out that the area and the rapid speed of COVID-19 spread exceed much those of other relatively recent hotbeds and, subsequently, the general threat they pose is much greater [34].

In terms of public mental health, the main psychological impact of the COVID-19 pandemic so far consists in the increased rates of stress and / or anxiety among the general population. As new protective measures are introduced, in particular self-isolation, their effects on the activity and lifestyle of many people will be increased loneliness, depression, alcohol and drug use, self-harming behavior and suicide tendencies. People with pre-existing vulnerabilities to psychiatric disorders will be particularly affected by the exacerbation of the symptoms related to the stress caused by the COVID-19 pandemic.

### Material and methods

This is a secondary-type qualitative study and it consists of a narrative review conducted following the requirements for such a kind of synthesis of published sources. The bibliographic sources were selected from *Pub Med*, *Google Scholar*, *Medline* databases, WHO library, *Infomedica* library. The selection criteria included: (1) keywords: “COVID-19”, “pandemie”, “mental health”, “psychosocial problems”; (2) publication period: December 2019 – May 2020. Language of publication of the selected bibliographic sources – English. The review included 34 bibliographic sources.

### Results

The research and the clinical observations in this field indicate that, during a pandemic, many people show stress or anxiety, which are fuelled by the pathological fear of becoming infected, of coming into contact with possibly contaminated objects or surfaces. Moreover, there is a growing fear of strangers who may have an infection (*i.e.*, a disease-related xenophobia) and of the pandemic’s social-economic consequences, reassurance about the possible pandemic-related threats and pandemic-related traumatic stress symptoms (for example: nightmares, intrusive thoughts etc.) is sought more intensely [1].

Therefore, the psychological reactions to pandemics include maladaptive behaviors, emotional stress and defensive responses [2]. People prone to psychological problems are particularly vulnerable. All these characteristics are clear

hologice sunt deosebit de vulnerabile. Toate aceste caracteristici sunt dovezi clare din perioada manifestării pandemiei curente COVID-19. Un studiu realizat pe 1210 respondenți din 194 de orașe din China, în ianuarie și februarie 2020, a constatat faptul că 54% dintre respondenți au considerat impactul psihologic al focarului de COVID-19, ca fiind moderat sau sever; 29% au raportat simptome de anxietate moderată până la severă; iar 17% au raportat simptome depresive moderate până la severe [3]. Anticipând posibilele prejudecăți, vom spune că acestea sunt proporții foarte mari, și pe lângă datele statistice oficiale la unele persoane se denotă un impact psihologic și mai mare. În aceeași ordine de idei putem aduce exemplul din timpul focarului de gripă H1N1 din 2009 („gripa porcină”), unde un studiu asupra pacienților de sănătate mintală a constatat faptul că, categoriile de copii și pacienți cu tulburări nevrotice și somatoforme au fost suprareprezentate în mod semnificativ în rândul celor care exprimă griji moderate sau severe [4].

Impactul COVID-19 asupra sănătății mintale a populației a apărut ca o îngrijorare de proporții globale [5]. O serie de factori legați de COVID-19 pot afecta negativ sănătatea mintală a indivizilor, cu un risc și mai mare la cei predispuși influenței directe a acestor condiții și factori psihologici nefavorabili cum ar fi prestatorii de servicii medicale din prima linie [6]. Faptul, de a fi în carantină sau în izolare pentru perioade îndelungate de timp a fost asociat cu depresia, furia, anxietatea și sinuciderea, după cum a fost raportat în urma epidemiei SARS de la începutul anilor 2000. În mod similar, incertitudinea recuperării economice și pierderea securității locului de muncă sunt factori importanți asociați anterior cu tulburările neuropsihiatrice [7, 8]. Sunt, de asemenea, îngrijorări cu privire la creșterea violenței în familie în timpul pandemiei COVID-19 [9] care, adiacent, se prezintă și drept factor de risc pentru dezvoltarea sau agravarea afecțiunilor psihologice [10]. Mai mult, frica și ideile fixe de a fi infectat ar putea avea un impact negativ asupra bunăstării mintale [10]. Teama de a pierde o persoană apropiată și durerea în urma pierderii sunt alți factori potențiali care pot tulbura sănătatea mintală [11, 12]. Una dintre concluzii, care se reliefează din studiile cercetate ar fi că, însăși SARS-CoV-2, poate condiționa manifestări neuropsihiatrice, datorită faptului că efectele sale asupra sistemului nervos sunt din ce în ce mai vizibile la pacienții care nu prezintă simptome proeminente ale tractului respirator [13].

Alt studiu a analizat în mod anonim 13.332 de respondenți din întreaga lume pentru identificarea simptomelor psihologice legate de boala cu virusul COVID-19 în perioada 29 martie – 14 aprilie 2020. Studiul a pus în evidență impactul semnificativ al pandemiei COVID-19 asupra sănătății mintale la nivel mondial. Participanții au obținut scoruri care depășeau pragul de risc ușor pentru tulburări psihice generale, tulburarea de stres posttraumatică (PTSD) și depresie, după cum au fost determinate de scalele standardizate. Mai mult, o fracțiune alarmantă (16,2%) dintre participanți a raportat că au avut anumite idei suicidale. O fracți-

evidence revealed by the current COVID-19 pandemic. A study including 1210 respondents conducted in 194 Chinese cities, in January and February 2020, found out that 54% of respondents considered the psychological impact of the COVID-19 outbreak to be moderate or severe; 29% reported moderate to severe anxiety symptoms; and 17% reported moderate to severe depressive symptoms [3]. Anticipating some possible prejudices, we would like to say that these are very large proportions and it is likely that, beyond the official statistics, certain people are subject to an even greater psychological impact. In this context, we can give the example of the H1N1 flu (“swine flu”) outbreak in 2009, when a study on mental health patients found that the categories of children and patients with neurotic and somatoforms disorders were considerably overrepresented among those who expressed moderate or severe concerns [4].

The COVID-19 impact on the mental health of the population is a global concern [5]. A number of factors related to COVID-19 can negatively affect the mental health of the individuals, with an even higher risk for those prone to the direct influence of such conditions and unfavorable psychological factors, such as the front-line healthcare providers [6]. Being in quarantine or in isolation for long periods of time has been associated with depression, anger, anxiety and suicide, as reported after the SARS epidemic in the early 2000s. Moreover, the uncertainty about the economic recovery and the loss of job security are important factors previously associated with neuropsychiatric disorders [7, 8]. There are also concerns about the increase in domestic violence during the COVID-19 pandemic [9] which, adjacently, also presents itself as a risk factor for the development or worsening of psychological disorders [10]. Moreover, the fear and the fixed idea of being infected could have a negative impact on mental well-being [10]. The fear of losing a close person and the pain of the loss are other potential factors that can disturb the mental health [11, 12]. One of the conclusions, that emerges from the investigated studies, is that SARS-CoV-2 itself, can condition neuropsychiatric manifestations, as a result of the fact that its effects on the nervous system are increasingly visible in patients who do not show prominent symptoms of the respiratory tract [13].

Another study has anonymously analyzed 13.332 respondents, from all over the world, to identify the psychological symptoms related to COVID-19 between March 29 and April 14, 2020. The study highlighted the significant impact of the COVID-19 pandemic on the mental health worldwide. Based on standardized scales, the participants scored above the mild risk threshold for general mental disorders, the post-traumatic stress disorder (PTSD) and depression. Moreover, an alarming share (16.2%) of participants reported certain suicidal thoughts. A prominent share (41.0%) of participants also expressed concern about their physical health and appearance, what points out other types of psychological distress [14]. Another important objective of this study was to identify the risk factors and the specific resistance to

une proeminentă (41,0%) dintre participanți și-a exprimat, de asemenea, îngrijorarea cu privire la sănătatea fizică și aspectul lor, fapt care indică spre alte forme de suferință psihologică [14]. Alt obiectiv important al acestui studiu, a fost identificarea factorilor de risc și rezistență specifică pentru tulburări psihologice în timpul crizei actuale de COVID-19. Prin urmare, înrăutățirea unei afecțiuni psihiatrice preexistente, sex feminin, expunerea la traume înainte de vârsta de 17 ani și funcționarea de la distanță au fost identificați drept factori care condiționează un risc mai mare de tulburare psihică generală, tulburare de stres post traumatică, depresie și îngrijorare crescută cu privire la sănătatea fizică și aspectul exterior. Condițiile psihiatrice preexistente și expunerea anterioară la evenimente traumatice au prezis ideea suicidului. În acest context, factorii ca: înaintarea în vârstă, capacitatea de a împărtăși preocupări cu familia și prietenii (exerciții fizice / sport zilnic timp de 15 minute sau mai mult) și mulțumirea de acțiunile angajatorului / statului ca răspuns la COVID-19, au fost identificați ca având efect protector general împotriva tuturor tulburărilor psihologice majore [14].

Un alt studiu transversal bazat pe web, (au fost colectate date de la 7.236 voluntari auto-selectați și evaluați cu informații demografice, cunoștințe legate de COVID-19, tulburări de anxietate generalizată (TAG), simptome depresive și calitatea somnului) realizat pe populația chineză despre sănătatea mintală, cu scopul de a explora factorii potențiali de influență, au scos în evidență faptul că persoanele mai tinere au raportat o prevalență semnificativ mai mare a TAG și a simptomelor depresive, decât persoanele în vârstă [15].

În comparație cu alte grupuri profesionale, lucrătorii din domeniul sănătății au avut mai multe șanse să aibă o calitate slabă a somnului. Prevalența generală a TAG, simptomele depresive și calitatea somnului au fost de 35,1%, 20,1% și, respectiv, 18,2% (Tabelul 1) [15].

În acest context, și pe măsură ce pandemia COVID-19 continuă să se răspândească în întreaga lume, unele studii ipotezează numărul de impacturi psihologice care merită luate în considerare acum decât mai târziu.

În primul caz, trebuie recunoscut faptul că, chiar și în cursul normal al evenimentelor, persoanele cu boli mintale au o speranță de viață mai mică și o sănătate fizică mai slabă decât populația generală [16]. Ca urmare, persoanele cu tulburări preexistente de sănătate mintală și cele dependente de anumite substanțe vor avea un risc crescut de infecție cu of SARS-CoV-2, un risc crescut de a avea probleme de acces la testare și tratament, și un risc crescut de efecte fizice și psihice negative cauzate de pandemie.

În al doilea rând, se conturează o creștere considerabilă a anxietății și a simptomelor depresive în rândul persoanelor care nu au condiții preexistente de sănătate mintală și a celor care se confruntă cu tulburare de stres posttraumatică. Această stare de lucruri a fost recunoscută în China în timpul actualei pandemii [17].

În al treilea rând, din sursele cercetate putem deduce, că profesioniștii din sănătatea publică vor avea un risc înalt

psychological disorders during the current COVID-19 crisis. Thus, the worsening of a pre-existing psychiatric condition, the female sex, the exposure to a trauma before the age of 17 and the remote work have been identified as factors that condition a higher risk of a general mental disorder, a post-traumatic stress disorder, depression and increased worries about the physical health and appearance. The pre-existing psychiatric conditions and the previous exposure to traumatic events predicted an idea of suicide. In this context, such factors such as: aging, the possibility to share one's concerns with the family and friends (physical exercises / practicing sports daily for 15 minutes or more) and the contentment with the employer's / State's actions in response to COVID-19 were identified as having a general protective effect against all major psychological disorders [14].

Another cross-cutting web-based study (data were collected from 7.236 self-selected volunteers and evaluated based on the demographic information, knowledge related to COVID-19, generalized anxiety disorder (GAD), depressive symptoms and sleep quality) conducted on the Chinese population and focused on mental health, in order to explore the potential influencing factors, highlighted that younger people reported a significantly higher prevalence of GAD and of depressive symptoms than the elderly [15].

Compared to other occupational groups, the healthcare workers were more likely to have poor quality sleep. The general prevalence of GAD, the depressive symptoms and the sleep quality was 35.1%, 20.1% and, respectively, 18.2% (Table 1) [15].

In this context, and as the COVID-19 pandemic keeps spreading around the world, some studies hypothesize the number of psychological impacts that are worth being considered now rather than later.

Firstly, it should be acknowledged that, even under a normal course of the events, people with mental illnesses have a lower life expectancy and a poorer physical health than the general population [16]. Consequently, people with pre-existing mental health and substance abuse disorders will have an increased risk of SARS-CoV-2 infection, an increased risk of problems of access to testing and treatment, and an increased risk of negative physical and psychic effects caused by the pandemic.

Secondly, there is a considerable increase in anxiety and depressive symptoms among people who do not have pre-existing mental health conditions and those who experience a post-traumatic stress disorder. This state of affairs was acknowledged in China during the current pandemic [17].

Thirdly, we can deduce from the investigated sources that public health professionals will have a high risk of developing psychopathological symptoms, especially if they work in primary healthcare, emergency services, emergency wards and intensive or critical care units. WHO has officially acknowledged this risk for healthcare workers, therefore more needs to be done to manage the anxiety and stress among this group and, in the long run, to prevent burnout, depression and post-traumatic stress disorder.

**Tabelul 1.** Rezultatele analizei regresiei logistice univariate și multivariate.  
**Table 1.** The results of the univariate and multivariate logistic regression analysis.

Variabile <i>Variables</i>	TAG <i>GAD</i>		Simptome depresive <i>Depressive symptoms</i>		Calitatea somnului <i>Sleep quality</i>	
	OR (95% CI)	AOR (95% CI)	OR (95% CI)	AOR (95% CI)	OR (95% CI)	(AOR 95% CI)
Genul feminin <i>Female gender</i>	1,32 (0,90-1,69)	1,22 (0,86-1,64)	1,30 (0,82-2,07)	1,24 (0,77-1,99)	0,89 (0,57-1,39)	0,82 (0,52-1,29)
Vârsta < 35 ani <i>Age &lt; 35 y.o.</i>	1,77 (1,38-1,95)*	1,65 (1,49-2,02)*	1,80 (1,35-2,01)*	1,77 (1,58-2,07)*	0,69 (0,35-1,05)	0,68 (0,42-1,11)
Lucrători în domeniul sănătății <i>Healthcare workers</i>	1,30 (0,83-2,04)	1,30 (0,82-2,08)	1,15 (0,67-1,99)	1,02 (0,58-1,81)	1,48 (1,15-1,95)	1,32 (1,18-1,88)*
Lucrători în întreprindere sau instituții <i>Enterprise or institution workers</i>	0,85 (0,52-1,38)	0,91 (0,55-1,49)	0,80 (0,44-1,49)	0,80 (0,44-1,47)	0,60 (0,33-1,11)	0,59 (0,32-1,10)
Profesori sau studenți <i>Teachers or students</i>	1,51 (0,91-2,53)	1,41 (0,80-2,50)	1,24 (0,67-2,31)	0,94 (0,47-1,88)	0,69 (0,35-1,35)	0,87 (0,42-1,82)
Timpul zilnic, petrecut focusat pe COVID-19 // <i>Times spent focusing on the COVID-19</i>						
<1 oră / hour	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
1-2 ore / hours	0,96 (0,59-1,57)	1,01 (0,61-1,64)	0,71 (0,40-1,27)	0,74 (0,41-1,32)	0,90 (0,50-1,62)	0,81 (0,44-1,49)
≥3 ore / hours	1,91 (1,77-2,15)*	1,83 (1,53-2,19)*	0,98 (0,57-1,68)	1,11 (0,63-1,93)	1,18 (0,68-2,07)	1,02 (0,57-1,82)
Cunoaștere despre COVID-19 // <i>Knowledge of the COVID-19</i>						
Nu înțeleg <i>Do not understand</i>	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Înțeleg, în general <i>General understanding</i>	0,73 (0,32-1,71)	0,68 (0,29-1,60)	0,97 (0,32-2,97)	0,90 (0,29-2,76)	1,06 (0,35-3,21)	0,92 (0,30-2,82)
Înțeleg <i>Quite understand</i>	0,93 (0,45-1,93)	0,80 (0,38-1,69)	1,30 (0,49-3,47)	1,12 (0,42-3,02)	1,29 (0,48-3,42)	1,15 (0,42-3,14)

Notă: TAG – tulburare de anxietate generalizată; OR – raportul cotelor; AOR – raportul cotelor ajustat; CI – interval de încredere 95%; p<0,001.

Note: GAD – generalized anxiety disorder; OR – odds ratio; AOR – adjusted odds ratio; CI – 95% confidence interval; p<0.001.

de dezvoltare a simptomelor psihopatologice, mai ales dacă lucrează în asistența medicală primară, servicii de urgență, secții de urgență și îngrijiri intensive sau critice. OMS a recunoscut, în mod oficial, acest risc pentru lucrătorii din domeniul sănătății, astfel încât trebuie să se facă mai multe pentru a gestiona anxietatea și stresul în acest grup și, pe termen lung, pentru a preveni apariția de *burn-out*, depresie și tulburări de stres posttraumatic.

În populațiile deja puternic afectate, cum ar fi Lombardia în Italia, problemele legate de accesul la servicii și de continuitate pentru persoanele cu afecțiuni sau de sănătate mintală sunt, de asemenea, o preocupare majoră, împreună cu sănătatea mintală și bunăstarea lucrătorilor din prima linie [18].

În fața acestei situații critice, lucrătorii din domeniul serviciilor medicale din prima linie, care sunt implicați direct

In already severely affected populations, such as Lombardy in Italy, problems related to access to services and continuity for people with mental illnesses, are also a major concern, along with the mental health and the well-being of frontline workers [18].

Facing this critical situation, the frontline healthcare workers, who are directly involved in the diagnosis, treatment and care of patients with COVID-19, are at risk of developing a psychic distress and other mental health symptoms. The growing number of confirmed and suspected cases, the overwhelming workload, the shortage of personal protection equipment, the widespread media coverage of the pandemic crisis, the shortage of specific drugs and the feelings of not “meeting the requirements”, can contribute to the mental burden of the healthcare workers.

Previous studies have reported adverse psychological

în diagnosticul, tratamentul și îngrijirea pacienților cu COVID-19 riscă să dezvolte suferință psihică și alte simptome de sănătate mintală. Numărul din ce în ce mai mare de cazuri confirmate și suspectate, volumul de muncă copleșitor, deficitul echipamentelor de protecție personală, mediatizarea largă a crizei pandemice, deficitul de medicamente specifice și sentimentele de a nu „corespunde cerințelor”, pot contribui la împovărarea mentală a lucrătorilor din domeniul sănătății.

Studiile anterioare au raportat reacții psihologice adverse la focarul de SARS, din 2003, în rândul lucrătorilor din domeniul sănătății [19, 20, 21]. Ei se temeau de contagiune și infecție a familiei, prietenilor și colegilor lor [8], simțeau incertitudine și stigmatizare [10, 11], au raportat reticență față de muncă sau chiar dorința de a demisiona [20] și au raportat că au avut niveluri ridicate de stres, anxietate și depresie, care, potențial, ar putea avea implicații psihologice pe termen lung [21]. Cu referință la COVID-19, studiile demonstrează faptul că este transmisibil de la om la om [22, 23], este asociat cu morbiditate ridicată, potențial de letalitate ridicat și poate intensifica percepția pericolului personal [27].

Un alt studiu transversal realizat pe 1257 de lucrători din domeniul sănătății din 34 de spitale cu secții pentru pacienții cu COVID-19, a relevat o prevalență ridicată a simptomelor de deteriorare a sănătății mintale în rândul lucrătorilor din domeniul sănătății care tratează pacienți cu COVID-19 în China. În general, participanții au raportat următoarele simptome: (1) 50,4% – depresie; (2) 44,6% – anxietate; (3) 34,0% – insomnie și 71,5% – suferință [22].

Într-un studiu anterior, în timpul focarului acut de SARS, 89% dintre lucrătorii din domeniul sănătății, care se aflau în situații de risc ridicat, au raportat diverse simptome psihologice [25].

Răspunsul psihologic al lucrătorilor din domeniul sănătății la o epidemie de boli infecțioase este destul de complex. Sursele de suferință pot include sentimente de vulnerabilitate sau pierdere a controlului și îngrijorări cu privire la sănătatea proprie, răspândirea virusului, sănătatea familiei și a altora, schimbări la locul de muncă și izolare [26].

În contextul cercetării sănătății mintale la lucrătorii medicali în perioada pandemiei COVID-19, alt studiu ne asigură cu date cu privire la robustețea psihologică a lucrătorilor din domeniul sănătății, care se luptă cu epidemia COVID-19. Pentru acest scop 1521 de angajați în domeniul sănătății, dintre care 147 aveau experiență în urgențe în sănătate publică, în timp ce 1374 nu aveau experiență, au completat Lista de verificare a simptomelor-90 (SCL-90), versiunea chineză a Scării de Reziliență Connor-Davidson (CD-RISC) și Scala de evaluare a asistenței sociale (SSRS). Rezultatele au arătat că persoanele fără experiență în tratamentul de urgență în sănătate publică, au arătat o performanță mai slabă în gestionarea sănătății mintale, al rezilienței și al asistenței sociale și au avut tendința de subnormalitate psihologică, manifestată prin hipersensibilitate interpersonală și anxietate fobică. Aceste date au sugerat concluzia, că pregătirea

reacții la SARS outbreak among the healthcare workers in 2003 [19, 20, 21]. They feared contagion and infection of their family, friends and colleagues [8], felt uncertainty and stigma [10, 11], reported reluctance to their work or even the desire to resign [20] and reported high levels of stress, anxiety and depression, what could potentially have long-term psychological implications [21]. In relation to COVID-19, studies show that it is human-to-human transmissible [22, 23], it is associated with a high morbidity, it has a high lethality potential and it may increase the perception of the personal threat [27].

Another cross-cutting study with 1257 healthcare workers conducted in 34 hospitals with wards for patients with COVID-19 revealed a high prevalence of symptoms of impaired mental health among the healthcare workers treating patients with COVID-19 in China. Overall, the participants reported the following symptoms: (1) 50.4% – depression, (2) 44.6% – anxiety, (3) 34.0% – insomnia and 71.5% – distress [22].

In a previous study, conducted during the acute outbreak of SARS, 89% of healthcare workers in high-risk situations, reported various psychological symptoms [25].

The psychological response of healthcare workers to an epidemic of infectious diseases is quite complex. Sources of distress may include feelings of vulnerability or the loss of control and the concerns about one's own health, the propagation of the virus, the health state of the family and of others, changes at the workplace and isolation [26].

In the context of a research on healthcare workers' mental health during the COVID-19 pandemic, another study provides us with data on the psychological robustness of healthcare workers, fighting the COVID-19 epidemic. To this end, 1521 healthcare workers, of whom 147 had an experience in public health emergencies, while 1374 had no such experience, filled in the Symptom Checklist-90 (SCL-90), the Chinese version of Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC) and the Social Skills Rating Scale (SSRS). The results showed that people without any experience in public health emergency treatment displayed a poorer performance in mental health, resilience and social care management and had a tendency to psychological subnormality, manifested by interpersonal hypersensitivity and phobic anxiety. These data suggested the conclusion, that training and the professional experience, the resilience and the availability of the social support, were necessary for healthcare workers working in the frontline of public health emergencies. However, the study could not identify the decisive factors that significantly predict the mental health of the experienced staff [28].

Moreover, the superior healthcare workers may have additional problems and distress related to the stress of working together in hotbeds of infection, the stigma related to the collaboration with the patients with COVID-19, the stress of applying strict biosecurity measures, the strict procedures to follow, the prevention of autonomy, the physical isolation,

și experiența profesională, rezistența și prezența sprijinului social au fost necesare lucrătorilor din domeniul sănătății, care participă în linia întâi la urgențele de sănătate publică. Cu toate acestea, studiul nu a putut identifica factori decisivi, care prevăd în mod semnificativ sănătatea mintală a persoanelor cu experiență [28].

Mai mult decât atât, lucrătorii medicali de prim rang pot avea probleme și suferință suplimentare, legate de stresul conlucrării în focare de infecție, stigmatizarea prin colaborare cu pacienții cu COVID-19, stresul de la utilizarea unor măsuri stricte de biosecuritate, proceduri stricte de urmat, prevenirea autonomiei, izolarea fizică, cerințe mai mari în cadrul mediului de muncă, capacitate redusă de utilizare a sprijinului social datorită distanțării fizice și stigmatizării, capacitate insuficientă de a se îngriji de sine, cunoștințe insuficiente despre expunerea pe termen lung la persoanele infectate cu COVID-19 și teama că ar putea infecta pe cei dragi etc [29, 30, 31].

În contextul COVID-19, evaluarea și monitorizarea problemelor psihosociale ar trebui să includă întrebări cu privire la factorii de stres asociați cu COVID-19 (cum ar fi expuneri la surse infectate, membri ai familiei infectați, pierderea persoanelor apropiate și distanțarea fizică), adversități secundare (de exemplu pierderi economice), efecte psihosociale (cum ar fi depresia, anxietatea, preocupările psihosomatice, insomnia, consumul crescut de substanțe și violența în familie) și indicatori de vulnerabilitate (cum ar fi condițiile fizice sau psihologice preexistente). Unii pacienți vor avea nevoie de consultație pentru evaluarea și îngrijirea sănătății mintale, în timp ce alții pot beneficia de intervenții de susținere concepute pentru a promova starea de bine și pentru a îmbunătăți *coping*-ul (cum ar fi psihoeucația sau tehnicile de relaxare și cognitiv-comportamentale).

Pe fonul crizei economice din ce în ce mai evidentă, cu numeroase dificultăți și neclarități legate de această pandemie, ideea suicidală se poate contura în special la persoanele sensibile, cu o rezistență psihică scăzută. Aceste persoane necesită consultarea imediată a unui profesionist de sănătate mintală sau o sesizare pentru o posibilă spitalizare psihiatrică de urgență.

### Concluzii

Criza pandemică COVID-, care a alertat lumea întregă, este o provocare nouă și plină de incertitudini pentru fiecare dintre noi. Cunoașterea diferitor studii din domeniu și realizarea propriilor cercetări, va spori gradul nostru de pregătire pentru depășirea cu succes a problemelor psihosociale create de pandemia COVID-19.

La fel, este necesar de elaborat anumite scenarii COVID-19 pentru comunități în vederea elaborării de politici în domeniul sănătății publice și dezvoltarea intervențiilor timpurii și tardive, precum și temporare de scurtă durată și permanente pentru înlăturarea efectelor pandemiei.

Comunitățile vor trebui să proiecteze scenarii viitoare pentru a ajusta intensitatea intervențiilor non-farmacologi-

the higher demands in the workplace, the reduced capacity to use the social support because of the physical distance and stigmatization, the insufficient self-care capacity, the insufficient knowledge about the long-term exposure to people infected with COVID-19 and the fear of infecting the loved ones etc. [29, 30, 31].

In the context of COVID-19, the assessment and the monitoring of the psychosocial problems should include questions about the stressors associated with COVID-19 (such as the exposure to infected sources, infected family members, loss of loved ones and physical distance), the negative side effects (for example, economic losses), the psychosocial effects (such as depression, anxiety, psychosomatic concerns, insomnia, high substance use and domestic violence) and the vulnerability indicators (such as pre-existing physical or psychological conditions). Some patients will need consultation for mental health assessment and care, while others may benefit from supportive interventions designed to promote the well-being and to improve the coping (such as psychoeducation or relaxation and cognitive-behavioral techniques).

Against the background of the increasingly obvious economic crisis, with numerous difficulties and unclarity related to this pandemic, suicidal ideas can particularly outline in sensitive people, with a low mental resistance. Such people require immediate consultation by a mental health professional or a referral for a possible emergency psychiatric hospitalization.

### Conclusions

The COVID-19 pandemic crisis that has alarmed the whole world is a new challenge, full of uncertainty for each of us. Being aware of different studies conducted in this field and conducting our own research will enhance our readiness to successfully overcome the psychosocial problems created by the COVID-19 pandemic. In addition, it is necessary to develop a number of COVID-19 scenarios for community policy making in the field of public health and to develop early and late, as well as temporary, short-term and permanent interventions to remove the effects of the pandemic.

Communities will need to design future scenarios in order to adjust the intensity of non-pharmacological interventions, presuming what the specific scenarios are and how well they are known, and to make decisions on reopening businesses and schools. In addition, information on reference immunity levels is important for planning of experimental studies on vaccines and therapeutic agents.

### Authors' contribution

All authors equally contributed to elaboration and writing of the manuscript. All authors read and accepted the final version of the article.

### Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.



ce, presupunând care sunt scenariile specifice și cât de bine sunt cunoscute și să decidă când vor redeschide întreprinderile și școlile. În plus, informațiile despre nivelurile de referință ale imunității sunt importante pentru planificarea studiilor experimentale pentru vaccinuri și agenți terapeutici [33].

### Contribuția autorilor

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

### Declarația de conflict de interese

Nimic de declarat.

### Referințe / references:

1. Taylor S., Thomas A. *et al.* COVIDWHO ID: covidwho-165285 *Journal of Anxiety Disorders*, 2020.
2. Taylor S. The psychology of pandemics: preparing for the next global outbreak of infectious disease. *Newcastle upon Tyne, Cambridge Scholars Publishing*, 2019.
3. Wang C., Pan R., Wan X. *et al.* Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of the 2019 coronavirus disease (COVID-19) epidemic among the general population in China. *Int J Environ Res Public Health*, 2020; 17: 1729.
4. Page L., Seetharaman S., Suhail I. *et al.* Using electronic patient records to assess the impact of swine flu (influenza H1N1) on mental health patients. *J. Ment Health*, 2011; 20: 60-9.
5. Pfefferbaum B. Mental health and the Covid-19 pandemic. *N. Engl. J. Med.* 2020; doi:10.1056/NEJMp2008017 (accesat la 24.04.2020).
6. Brooks S. *et al.* The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*, 2020; 395: 912-920.
7. Mucci N., Giorgi G., Roncaioli M. *et al.* The correlation between stress and economic crisis: a systematic review. *Neuropsychiatr. Dis. Treat*, 2016; 12: 983-99.
8. Bünnings C., Kleibrink J., Weßling J. Fear of unemployment and its effect on the mental health of spouses. *Health Econ*, 2017; 26: 104-117.
9. Dorn S. Domestic violence victims facing higher risks amid coronavirus quarantine. *The New York Post*, 2020.
10. Dhir A., Yossatorn Y., Kaur P. *et al.* Online social media fatigue and psychological wellbeing. A study of compulsive use, fear of missing out, fatigue, anxiety and depression. *Int. J. Inf. Manage*, 2018; 40: 141-152.
11. Person, B., Sy, F., Holton, K. *et al.* Fear and stigma: the epidemic within the SARS outbreak. *Emerg. Infect. Dis.*, 2004; 10: 358-363.
12. Morris K., Goldenberg J., Arndt J. *et al.* The enduring influence of death on health: insights from the terror management health model. *Self Identity*, 2019; 1-27.
13. Wu Y. *et al.* Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain. Behav. Immun.*, 2020; S0889-1591 (20): 30357. Doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031 (accesat la 24.04.2020).
14. Styra R. *et al.* Impact on health care workers employed in high-risk areas during the Toronto SARS outbreak. *J. Psychosom. Res.*, 2008; 64: 177-183.
15. Huang Y., Zhao N. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey. *Psychiatry Res.*, 2020; Jun; 288: 112954.
16. Rodgers M., Dalton J., Harden M. *et al.* Integrated care to address the physical health needs of people with severe mental illness: a mapping review of the recent evidence on barriers, facilitators and evaluations. *Int J Integr Care*, 2018; 18: 9.
17. Duan L., Zhu G. Psychological interventions for people affected by the COVID-19 epidemic. *Lancet Psychiatry*, 2020; 7: 300-2.
18. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/novel-coronavirus-2019-ncov-technical-guidance-OLD/coronavirus-disease-covid-19-outbreak-technical-guidance-europe-OLD/mental-health-and-covid-19> (accesat la 24.04.2020).
19. Maunder R., Hunter J., Vincent L. *et al.* The immediate psychological and occupational impact of the 2003 SARS outbreak in a teaching hospital. *CMAJ*, 2003; 168 (10). (accesat la 28.04.2020).
20. Bai Y., Lin C., Lin C. *et al.* Survey of stress reactions among health care workers involved with the SARS outbreak. *Psychiatr Serv.*, 2004; 55 (9): 1055-1057.
21. Lee A., Wong J., McAlonan G. *et al.* Stress and psychological distress among SARS survivors 1 year after the outbreak. *Can J Psychiatry*, 2007; 52 (4): 233-240.
22. Li Q., Guan X., Wu P. *et al.* Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.*, 2020.
23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7090843/> (accesat la 28.04.2020).
24. Rothe C., Schunk M., Sothmann P. *et al.* Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N. Engl J. Med.*, 2020.
25. Chua S., Cheung V., Cheung C. *et al.* Psychological effects of the SARS outbreak in Hong Kong on high-risk health care workers. *Can J. Psychiatry*, 2004; 49 (6): 391-393.
26. Wong T., Yau J., Chan C. *et al.* The psychological impact of severe acute respiratory syndrome outbreak on healthcare workers in emergency departments and how they cope. *Eur J. Emerg Med*, 2005; 12 (1): 13-18.
27. Wang W., Tang J., Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J. Med Virol*, 2020; 92 (4): 441-447.
28. Cai W., Lian B., Song X. *et al.* A cross-sectional study on mental health among health care workers during the outbreak of Corona Virus Disease 2019. *Asian Journal of Psychiatry*, 2020; 51: 102111.
29. Inter-Agency Standing Committee Guidelines on Mental Health and Psychosocial support (PDF). *MH Innovation. Archived (PDF) from the original on 31 March 2020.* (accesat la 28.03.2020).
30. ICN COVID-19 Update: New guidance on mental health and psychosocial support will help to alleviate effects of stress on hard-pressed staff. *ICN – International Council of Nurses.* Archived from the original on 28 March, 2020. (accesat la 28.03.2020).
31. Emergency Responders: Tips for taking care of yourself. *Emergency.cdc.gov. 10 January, 2020.* Archived from the original on 27 March, 2020. (accesat la 28.03.2020).
32. Johns Hopkins University Coronavirus Resource Center. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (accesat la 24.04.2020).
33. [https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766293?questAccessKey=ad172da2-98b0-4429-8a82-f5b83af6ecf6&utm\\_source=silverchair&utm\\_medium=email&utm\\_campaign=article\\_alert-jama&utm\\_content=olf&utm\\_term=051520](https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766293?questAccessKey=ad172da2-98b0-4429-8a82-f5b83af6ecf6&utm_source=silverchair&utm_medium=email&utm_campaign=article_alert-jama&utm_content=olf&utm_term=051520) (accesat la 24.04.2020).
34. Brooks S., Webster R., Smith L. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*, 2020; 395: 912-920.



ARTICOL DE SINTEZĂ

## Rolul nutriției în profilaxia și tratamentul COVID-19

Vladislav Rubanovici<sup>1\*</sup>, Alexei Chirlici<sup>1†</sup>, Serghei Cebanu<sup>1‡</sup>

<sup>1</sup>Catedra de igienă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 06.06.2020  
Data acceptării spre publicare: 30.06.2020

### Autor corespondent:

Vladislav Rubanovici, dr. șt. med., 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: vladislav.rubanovici@usmf.md

REVIEW ARTICLE

## The role of nutrition in the prophylaxis and treatment of COVID-19

Vladislav Rubanovici<sup>1\*</sup>, Alexei Chirlici<sup>1†</sup>, Serghei Cebanu<sup>1‡</sup>

<sup>1</sup>Chair of hygiene, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova

Manuscript received on: 06.06.2020  
Accepted for publication on: 30.06.2020

### Correspondent author:

Vladislav Rubanovici, PhD, assist. prof.

Chair of hygiene

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

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

e-mail: vladislav.rubanovici@usmf.md

### Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Rolul diverselor substanțe nutritive și biologice active, prezente în rațiile alimentare zilnice, care prin aportul lor pot consolida sistemul imunitar al organismului uman și contribui la prevenirea, tratamentul și recuperarea pacienților cu COVID-19.

### Ipoteza de cercetare

Alimentația echilibrată prezintă un factor important în menținerea și fortificarea stării de sănătate, contribuind atât la prevenirea, cât și la tratamentul și recuperarea pacienților cu COVID-19.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Articolul însumează o sinteză a articolelor publicate recent, referitor la importanța substanțelor nutritive și biologice active, ingerate cu rațiile alimentare zilnice, în sporirea rezistenței organismului la diverse infecții, în special, la virusul SARS-CoV-2, dar și contribuția acestora în tratamentul și recuperarea pacienților cu COVID-19.

### Rezumat

**Introducere.** Alimentația echilibrată este foarte importantă înainte și în timpul unei infecții. În cazul unui proces infecțios, organismul uman are nevoie de un surplus de energie și de nutrienți prin urmare, menținerea unei alimentații echilibrate este foarte importantă în timpul pandemiei de COVID-19. Deși, niciun fel de alimente nu poate preveni această infecție, o alimentație echilibrată prezintă un suport important în menținerea și consolidarea sistemului imun al organismului uman.

**Material și metode.** A fost efectuată o cercetare în *Pub-*

### What is not known yet, about the topic

The role of the various nutrients and biologically active substances present in daily diets, which by their apport can strengthen the immune system of the human body and contribute to the prevention, treatment and recovery of the patients with COVID-19.

### Research hypothesis

A balanced diet is an important factor in maintaining and strengthening health, contributing to both prevention and treatment, but also the recovery of patients with COVID-19.

### Article's added novelty on this scientific topic

The article summarizes recommendations from recently published articles regarding the intake of nutrients and biologically active substances ingested with daily diets in increasing the body's resistance to various infections, especially with SARS-CoV-2 virus and their contribution to treatment and recovery of patients with COVID-19.

### Abstract

**Introduction.** A balanced diet is very important before and during an infection. In infections, the human body needs more energy and nutrients. Therefore, maintaining a balanced diet is very important during the COVID-19 pandemic. Although no food can prevent this infection, a balanced diet is an important support for maintaining and strengthening the human body's immune system.

**Material and methods.** It was performed a search in *PubMed* and *Scholar Google*, inclusively in references of the found articles, regarding the role of nutrition in maintaining

*Med și Scholar Google*, inclusiv în datele bibliografice ale articolelor accesate, referitor la rolul nutriției în menținerea și consolidarea rezistenței organismului uman către COVID-19, dar și către alte infecții, cauzate de virusuri și microbi. Pe lângă acțiunea generală a rațiilor alimentare, s-a studiat rolul individual al diferitor substanțe nutritive și biologic active, cât și mecanismele de acțiune ale acestora. În procesul de studiu, au fost utilizate următoarele cuvinte cheie: „*alimentație echilibrată*”, „*sănătate*”, „*vitamine*”, „*elemente minerale*”, „*pandemie COVID-19*”, „*prevenție*”, „*tratament*”.

**Rezultate.** În menținerea și consolidarea rezistenței organismului, un rol deosebit îl joacă vitaminele liposolubile A, D, E, vitaminele hidrosolubile C, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> și acidul folic, elementele minerale seleniu, zinc, cupru, fier și magneziu. Dintre macronutrienții, care sunt surse de energie, a fost depistat rolul pozitiv a doi acizi grași polinesaturați din seria omega-3 și, anume, a acidului gamma-linolenic și a acidului eicosapentaenoic. S-au constatat mecanisme diferite de acțiune ale nutrienților care, într-un final, au rol comun în menținerea și consolidarea sistemului imun al organismului uman.

**Concluzii.** O alimentație echilibrată este importantă în menținerea și consolidarea rezistenței organismului uman, contribuind la prevenirea, tratarea și recuperarea pacienților cu COVID-19. Analiza datelor obținute, a pus în evidență rolul deosebit a unor nutrienți: vitaminele A, D, E, C, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> și acidul folic, elementele minerale Se, Zn, Cu, Fe, Mg și 2 acizi grași polinesaturați din seria omega-3 (acid gamma-linolenic și acidul eicosapentaenoic). Este apreciat și rolul microbiomului sistemului digestiv.

**Cuvinte cheie:** COVID-19, alimentație echilibrată, substanțe nutritive și biologic active, prevenție.

## Introducere

Nutriția este unul dintre factorii esențiali și determinanți a sănătății [1-4]. Nutriția este parte componentă a schemei de tratament a maladiilor acute și cronice și se aplică, în special, în cazul maladiilor care nu au încă un tratament descoperit și validat.

Starea de nutriție pare un factor relevant, care influențează rezultatul pacienților cu COVID-19. Totodată, nu există multe informații, publicate până în prezent privind impactul asistenței nutritive timpurii la pacienți în perioada de până la transferarea acestora în secțiile de terapie intensivă. Comisia Națională de Sănătate din Republica Populară Chineză și Administrația Națională pentru Medicina tradițională chineză recomandă punerea în aplicare a ghidului „*Îngrijire de susținere consolidată pentru a asigura un aport de energie suficient*” [5].

În diverse publicații este elucidat rolul diferitor nutrienți, dar în special, al unor vitamine și elemente minerale în menținerea și consolidarea sistemului imunitar, care contribuie nu numai la prevenirea COVID-19, a altor infecții, dar prezintă și un suport substanțial în tratamentul pacienților respectivi, fiind foarte importanți și în perioada de recuperare.

În ultima perioadă tot mai frecvent se abordează rolul be-

and strengthening the resistance of the human body to COVID-19, but also to other infections, caused by viruses and microorganisms. In addition to the general action of food diets, the concrete role of different nutrients, their mechanisms of action were studied. There were used the following keywords: “*balanced diet*”, “*health*”, “*vitamins*”, “*minerals*”, “*COVID-19 pandemic*”, “*prevention*”, “*treatment*”.

**Results.** In maintaining and strengthening of the body's resistance, a special role is played by fat-soluble vitamins A, D, E, water-soluble vitamins C, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> and folic acid, the mineral elements selenium, zinc, copper, iron and magnesium. Among the macronutrients, which are energy sources, the positive role of two polyunsaturated fatty acids from the omega – 3 series, namely – gamma-linolenic acid and eicosapentaenoic acid was found. There are different mechanisms of action of nutrients, which are ultimately aimed at maintaining and strengthening the immune system of the human body.

**Conclusions.** A balanced diet provides solid and beneficial support in the prevention, treatment and recovery of patients with COVID-19. The analysis of the obtained data revealed the special role of some nutrients: vitamins A, D, E, C, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> and folic acid, the mineral elements Se, Zn, Cu, Fe, Mg and two polyunsaturated fatty acids from the series omega – 3 (gamma-linolenic acid and eicosapentaenoic acid). The role of the microbiome of the digestive system is also appreciated.

**Key words:** COVID-19, balanced diet, nutrients and biologically active substances, prevention.

## Introduction

Nutrition is one of the essential and determining factors of health [1-4]. Nutrition is a component of the treatment scheme for acute and chronic diseases and applies, in particular, to diseases that do not yet have a discovered and validated treatment.

Nutritional status appears to be a relevant factor influencing the outcome of patients with COVID-19. At the same time, there is not much information published so far on the impact of early nutritional care on patients in the period before their transfer to intensive care units. The National Health Commission of the People's Republic of China and the National Administration for Traditional Chinese Medicine recommend the implementation of the guide “*Enhanced supportive care to ensure adequate energy intake*” [5].

Various publications highlight the role of various nutrients, but especially of vitamins and minerals in maintaining and strengthening the immune system, which not only helps prevent COVID-19, other infections, but also provides substantial support in the treatment and recovery of these patients.

Recently, there is information about the beneficial role of the situation regarding the microecology of the intestines,

nefic al microecologiei intestinelor, a unor acizi grași esențial în procesul de tratare a pacienților cu COVID-19. Astfel, de exemplu, s-a constatat, că la pacienții cu leziuni pulmonare acute în cazurile de COVID-19 și de alte infecții, dietele enterale, care conțin doi acizi grași esențiali din seria omega-3 și anume acidul eicosapentaenoic și acidul gamma-linolenic, dar și antioxidanți, pot oferi un beneficiu substanțial în procesul de oxigenare a acestora [6].

Studiile au arătat, de asemenea, că un stil de viață sănătos, practicarea regulată a exercițiilor fizice, alimentație echilibrată, somnul calitativ și relațiile familiare bune sunt asociate cu un impuls al sistemului imunitar [7, 8].

### Material și metode

Această lucrare este o sinteză narativă a literaturii. Cercetările au fost efectuate în bazele de date *PubMed* și *Scholar Google* a articolelor ce țin să studieze rolul alimentației în profilaxia și tratamentul infecției cu SARS-CoV-2. Au fost studiate cele mai recente studii abordate la această temă, publicațiile oficiale, inclusiv rapoartele OMS, care de asemenea au servit drept sursă pentru sinteza de literatură. Au fost studiate materiale în limba română, limba rusă și limba engleză.

Cuvintele cheie utilizate pentru căutare: „*alimentație echilibrată*”, „*sănătate*”, „*vitamine*”, „*elemente minerale*”, „*pandemie COVID-19*”, „*prevenție*”, „*tratament*”.

Criteriile de selectare a articolelor: (1) articole care au descris rolul alimentației echilibrate în sporirea sistemului imunitar; (2) rolul micronutrienților, atestat în cercetările de observație sau de intervenție în prevenirea și tratamentul infecției SARS-CoV-2; (3) studii cantitative și calitative pentru a înțelege cum pandemia de COVID-19 influențează nutriția populației.

### Rezultate

Precum se cunoaște, alimentația se regăsește la temelia sănătății. O alimentație echilibrată în substanțe nutritive și biologic active asigură în mare măsură rezistența organismului față de diferiți factori nocivi din mediul ambiant, inclusiv a factorilor biologici. Cu atât mai importantă este o astfel de alimentație în timpul acestei pandemii, deoarece poate asigura un sistem imunitar puternic, astfel contribuind la preîntâmpinarea și tratamentul maladiei COVID-19. În lucrarea de sinteză efectuată de Gombart A. *et al.* [9] este descrisă și analizată participarea a 12 factori și anume a vitaminelor A, D, E, C, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, acidului folic și a elementelor minerale Se, Fe, Zn, Cu, Mg în consolidarea sistemului imunitar. Este individual prezentat rolul acestor substanțe în menținerea integrității structurale și funcționale a celulelor barierelor înnăscute cum ar fi mucoasele aparatului respirator și pielea, în diferențierea, proliferarea și funcționarea normală a celulelor T. De asemenea, este elucidat rolul lor antimicrobian și antiinflamator, efectele antioxidante, răspunsurile la acțiunea antigenilor și producerea de anticorpi. Totodată, autorii specifică faptul, că în unele procese, de exemplu: în diferențierea, proliferarea, funcționarea și mișcarea celulelor imune înnăscute participă toți factorii menționați, atunci când în altele numă-

some essential fatty acids in the treatment of patients with COVID-19. Thus, for example, it was found that in patients with acute lung injury in cases of COVID-19 and other infections, enteral diets, which contain two essential fatty acids of the omega-3 series, namely – gamma-linolenic acid and eicosapentaenoic acid, but also antioxidants, can provide a substantial benefit in the process of their oxygenation [6], regardless of whether it is a COVID-19-related pneumonia.

Studies have also shown that a healthy lifestyle, regular exercises, a balanced diet, quality sleep and good family relationships are associated with a stronger immune system [7, 8].

### Material and methods

This work is a narrative synthesis of literature. The searches were conducted in the *PubMed* and *Scholar Google* databases for articles on the role of diet in the prophylaxis and treatment of SARS-CoV-2 infection. The most recent published studies on the subject, the official publications, including the WHO reports, which also served as a source for the synthesis of the literature, were studied. Materials in Romanian, Russian and English were studied.

There were used the following key words: “*balanced diet*”, “*health*”, “*vitamins*”, “*minerals*”, “*COVID-19 pandemic*”, “*prevention*”, “*treatment*”.

Article selection criteria: articles describing the role of a balanced diet in boosting the immune system, the role of micronutrients, attested in observational or intervention research in the prevention and treatment of SARS-CoV-2 infection, quantitative and qualitative studies to understand how the COVID-19 influences the nutrition of the population.

### Results

As it is known, nutrition is the basis of health. A balanced diet in nutrients largely ensures the body's resistance to various harmful factors in the environment, including biological factors. All the more important is such a diet during this pandemic, because it can ensure a strong immune system, thus contributing to the prevention and treatment of COVID-19 disease. Authors Gombart A. F. *et al.* [9] described and analyzed the participation of 12 factors, namely vitamins A, D, E, C, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, folic acid and minerals Se, Fe, Zn, Cu, and Mg in strengthening the immune system. The role of these substances in maintaining the structural and functional integrity of innate barrier cells such as respiratory mucosa and skin in the differentiation, proliferation and normal functioning of T cells is detailed. It also elucidates their antimicrobial and anti-inflammatory role, antioxidant effects, responses to the action of antigens and the production of antibodies. At the same time, the authors clarify that in some processes, for example: in the differentiation, proliferation, functioning and movement of innate immune cells all these factors participate, while in others their number is lower, the lowest being in response to antibodies, here participating only 6 of the listed substances. The role of vitamins A, D, E, C, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>,

rul acestora este mai redus, cel mai mic fiind în răspunsul la anticorpi, aici participând doar 6 substanțe din cele enumerate. Rolul vitaminelor A, D, E, C, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, a acidului folic, seleniului, zincului și a fierului în funcționarea sistemului imunitar este elucidat și în altă lucrare [10]. Pe lângă substanțele enumerate în scopul creării unei alimentații optimale pentru un sistem imunitar, care ar putea să funcționeze adecvat în vederea protejării împotriva infecțiilor virale, mai trebuie de atras atenție și la asigurarea organismului cu unii acizi grași din seria omega-3 cum ar fi acidul eicosapentaenoic și docosahexaenoic [1, 11].

Spre regret, atât în republica noastră, cât și alte țări ale lumii se constată deseori aportul inadecvat, cel puțin a unei părți dintre substanțele numite. Această absență duce la scăderea rezistenței organismului uman către diverse infecții, inclusiv la cele virale și, prin urmare, la eventuala creștere a impactului patologiei.

Dacă rolul diverselor substanțe în rezistența organismului este descris de mai mult timp, în ultima perioadă în sursele bibliografice se poate găsi o elucidare mai detaliată a rolului vitaminei D și a seleniului.

Importanța vitaminei D (calciferol) în nutriția umană este, în general, bine cunoscută. Această vitamină, care include doi vitameri și anume vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferolul) și D<sub>3</sub> (colecalfiferolul) joacă un rol deosebit în primul rând în metabolismul calciului și al fosforului, facilitând parțial și absorbția magneziului, fierului și a zincului. Colecalciferolul poate să se sintetizeze în piele sub influența razelor ultraviolete. În pofida faptului, că ambii vitameri (D<sub>2</sub> și D<sub>3</sub>) sunt numiți vitamine, *de facto* ei acționează ca provitamine, deoarece în rezultatul metabolizării în ficat vitaminele D se transformă într-o formă biologic activă – calcidiol (25-hidroxy-colecalfiferol sau mai pe scurt – 25(OH)D). În continuare o parte din calcidiol se transformă în rinichi, dar și în alte organe, unde este necesar, în calcitriol (1,25 dihidroxi-colecalfiferol sau 1,25(OH)<sub>2</sub>D). Fiind o formă biologic activă a vitaminei D și având însușiri de hormon, calcitriolul circulă în sânge, reglând concentrațiile calciului și ale fosfaților, determinând dezvoltarea normală a sistemului osos. Un indicator universal al asigurării organismului uman cu vitamina D este concentrația calcidiolului în serul sangvin, cea optimală fiind, conform mai multor studii, în intervalul de 30-60 ng/ml sau 75-150 nmol/l.

Deficitul vitaminei D este foarte răspândit în lume, în special, la persoanele în vârstă. Pe lângă rolul bine cunoscut al vitaminei D în metabolism, aceasta contribuie la funcționarea normală a sistemului imunitar, răspunsul adecvat antiinflamator al organismului. În această ordine de idei prezintă interes cercetările științifice privind rolul vitaminei D în prevenirea și tratamentul unor infecții, cauzate de virusuri, inclusiv în actuala pandemie de COVID-19. Detalii în această privință pot fi găsite într-o lucrare de sinteză publicată recent [12, 13]. Analiza diverselor surse bibliografice le-au permis autorilor să elaboreze concluzia privind rolul pozitiv al vitaminei D în pandemia de COVID-19. S-a constatat, că atât posibilitatea de apariție, cât și evoluția tabloului clinic sunt într-o anumită măsură influențate de concentrația în sânge a 25(OH)D.

S-a constatat, că deficiența de vitamina D contribuie la

folc acid, selenium, zinc and iron in the functioning of the immune system is elucidated in another paper [10]. In addition to the substances listed in order to create an optimal diet for an immune system, which could function properly to protect against viral infections, attention must also be paid to providing the body with some omega-3 fatty acids such as eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids [1, 11].

Unfortunately, both in our republic and in other countries of the world, the inadequate intake of at least part of the named substances is often found. This state of affairs leads to a decrease in the resistance of the human body to various infections, including viral ones and, consequently, to a possible increase in the burden of the disease.

If the role of various substances in the body's resistance has been described for a long time, a more detailed elucidation of the role of vitamin D and selenium can be found in the bibliographic sources lately.

The importance of vitamin D (calciferol) in human nutrition is generally well known. This vitamin, which includes two vitamins, namely – vitamin D<sub>2</sub> (ergocalciferol) and D<sub>3</sub> (cholecalciferol) plays a special role primarily in the metabolism of calcium and phosphorus, partially facilitating the absorption of magnesium, iron and zinc. Colecalciferol can be synthesized in the skin under the influence of ultraviolet rays. Despite the fact that both vitamins (D<sub>2</sub> and D<sub>3</sub>) are called vitamins, *de facto* they act as provitamins because as a result of metabolism in the liver vitamins D are transformed into a biologically active form – calcidiol (25-hydroxy-colecalfiferol or briefly – 25(OH)D). Further part of the calcidiol is converted in the kidneys, but also in other organs, where necessary, in calcitriol (1.25 dihydroxy-colecalfiferol or briefly – 1.25(OH)<sub>2</sub>D). Being a biologically active form of vitamin D and having hormonal properties, calcitriol circulates in the blood, regulating calcium and phosphate concentrations and promoting the normal development of the bone system. A universal indicator of providing the human body with vitamin D is the concentration of calcidiol in the blood serum, the optimal being, according to several studies, in the range of 30-60 ng / ml or 75-150 nmol / l.

Vitamin D deficiency is widespread in the world, especially in the elderly. In addition to the well-known role of vitamin D in metabolism, it contributes to the normal functioning of the immune system, the body's appropriate anti-inflammatory response. In this regard, scientific research on the role of vitamin D in the prevention and treatment of infections caused by viruses, including in the current COVID-19 pandemic, is of interest. Details in this regard can be found in a recently published synthesis paper [12, 13]. The analysis of various bibliographic sources allowed the authors to draw a conclusion on the positive role of vitamin D in the COVID-19 pandemic. It was found that both the possibility of occurrence and the evolution of the clinical picture are to some extent influenced by the blood concentration of 25(OH)D.

It was found that vitamin D deficiency contributes to acute respiratory distress syndrome and that rates fatalities increase with age and chronic comorbidity, but these are also associated with low blood concentrations of 25(OH)D. The

sindromul de detresă respiratorie acută și că ratele de fatalitate cresc odată cu vârsta și cu comorbiditatea cronică, dar și acestea fiind asociate cu concentrații scăzute în sânge a 25(OH)D. Autorii menționați trec în revistă rezultatele diverselor cercetări privind modalitățile, prin care vitamina D reduce riscul de infecții virale, indicând mai multe surse bibliografice printre care și Rondanelli M. [14]. La rândul lor respectivii autori au grupat diversele mecanisme în trei categorii, care constau în consolidarea barierelor fizice, a imunității naturale celulare și a imunității adaptive. Din cele expuse reiese, că în cazurile diverselor infecții, vitamina D ajută la menținerea joncțiunilor, acestea fiind perturbate atât de virusuri, cât și de bacterii.

Vitamina D îmbunătățește imunitatea înăscută celulară parțial prin inducerea de peptide antimicrobiene, incluzând catelicidina umană LL-37 și defensinele legate cu 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Catelicidinele, derivate de gazdă, omoară agenții patogeni invadatori prin perturbarea membranelor celulare și pot neutraliza activitățile biologice ale endotoxinelor, reduc replicarea virusurilor, având efecte benefice chiar și în infecția, cauzată de virusul Dengue. Vitamina D îmbunătățește, de asemenea, imunitatea celulară, în parte prin reducerea furtunii de citokine indusă de sistemul imun înăscut. Sistemul imun înăscut generează atât citokine pro-inflamatorii cât și antiinflamatorii, ca răspuns la diverse infecții virale și bacteriene, inclusiv în cazul pacienților cu COVID-19 [15]. Vitamina D poate reduce producția de citokine pro-inflamatorii, dar totodată, sporește producția celor antiinflamatorii [9, 16].

Vitamina D este un modulator al imunității adaptive. Așadar, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> suprimă răspunsurile mediate de celulele T *helper* de tipul 1 (Th1), în special, prin reprimarea producției de citochine inflamatorii IL-2 și interferon gamma. Pe lângă aceasta, calcitriolul provoacă producția de citokine de către celulele T *helper* de tipul 2 (Th2), ceea ce contribuie la suprimarea indirectă a celulelor Th1. Mai mult ca atât, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> favorizează inducerea celulelor T reglatoare, inhibând astfel procesele inflamatorii.

Concentrațiile serice ale calcidiolului tind să scadă odată cu vârsta, ceea ce poate fi important pentru COVID-19, deoarece ratele de fatalitate ale cazurilor cresc odată cu vârsta. Motivele includ și faptul, că persoanele respective mai puțin timp petrec la soare și, în rezultat, are loc o producție mai redusă de vitamina D. Odată cu vârsta crește și utilizarea medicamentelor. Însă, multe medicamente, cum ar fi preparatele antihipertensive, antineoplastice, antiinflamatorii, antibioticele și multe altele scad concentrația vitaminei D în organism. Suplemtarea cu vitamina D îmbunătățește expresia genelor legate de antioxidare (de exemplu: efectul de producere a glutathionreductazei). Aceasta contribuie la procesul de dezintegrare a medicamentelor și de eliminare a produselor nedorite din organism. La rândul său, producția crescută de glutathion economisește utilizarea vitamina C, care are activități antimicrobiene și care, de asemenea, a fost propusă pentru prevenirea și tratarea COVID-19.

Pentru a reduce posibilitatea infectării, autorii recoman-

authors review the results of various researches on how vitamin D reduces the risk of viral infections, indicating several bibliographic sources including Rondanelli M. [14]. In turn, the authors grouped the various mechanisms into three categories, which consist of strengthening physical barriers, natural cellular immunity and adaptive immunity. From the above it appears that in cases of various infections vitamin D helps maintain the junctions, both viruses and bacteria disturb them.

Vitamin D enhances innate cellular immunity in part by inducing antimicrobial peptides, including human cathelicidin LL-37 and 1,25(OH)<sub>2</sub>D-bound defensins. Cathelicidins, derived from the host, kill invasive pathogens by disrupting cell membranes and can neutralize the biological activities of endotoxins, reduce virus replication, having beneficial effects even in infection caused by the Dengue virus. Vitamin D also enhances cellular immunity, in part by reducing the cytokine storm induced by the innate immune system. The innate immune system generates both pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in response to various viral and bacterial infections, including in patients with COVID-19 [15]. Vitamin D can reduce the production of pro-inflammatory cytokines, but also increases the production of anti-inflammatory cytokines [9, 16].

Vitamin D is a modulator of adaptive immunity. Thus, 1,25(OH)<sub>2</sub>D suppresses T-helper type 1 (Th1) mediated responses, in particular by suppressing the production of inflammatory cytokines IL-2 and interferon gamma. In addition, calcitriol promotes the production of cytokines by type 2 (Th2) helper T cells, which contributes to the indirect suppression of Th1 cells. Moreover, 1,25(OH)<sub>2</sub>D promotes the induction of regulatory T cells, thus inhibiting inflammatory processes.

Serum calcidiol concentrations tend to decrease with age, which may be important for COVID-19, as case fatality rates increase with age. The reasons also include the fact that these people spend less time in the sun and, as a result, there is a lower production of vitamin D. With age, the use of drugs increases. However, many drugs, such as antihypertensive, antineoplastic, anti-inflammatory drugs, antibiotics and many others lower the concentration of vitamin D in the body. Vitamin D supplementation improves the expression of antioxidant-related genes (*e.g.*, the effect of glutathione reductase production). It contributes to the disintegration of drugs and the elimination of unwanted products from the body. In turn, increased glutathione production saves the use of vitamin C, which has antimicrobial activity and which has been proposed for the prevention and treatment of COVID-19.

To reduce the possibility of infection, the authors recommend that individuals at risk for influenza and / or COVID-19 consider daily administration of 10.000 IU of vitamin D<sub>3</sub> for several weeks to rapidly increase 25(OH)D concentrations, followed by daily administration of 5000 IU. The goal should be to increase concentrations of 25(OH)D above 40–60 ng/ml (100–150 nmol / L). High doses of vitamin D<sub>3</sub> may be helpful in treating people infected with COVID-19. However, the au-

dă persoanelor cu risc de gripă și /sau COVID-19 să pună accent pe administrarea zilnică a 10.000 UI de vitamina D<sub>3</sub> timp de câteva săptămâni pentru a crește rapid concentrațiile de 25(OH)D, urmate apoi de administrarea zilnică a 5000 UI. Obiectivul ar trebui să fie creșterea concentrațiilor de 25(OH)D peste 40-60 ng/ml (100-150 nmol/L). Pentru tratamentul persoanelor infectate cu COVID-19, pot fi utile dozele mari de vitamina D<sub>3</sub>. Totuși, autorii consideră, că pentru a evalua recomandările propuse trebuie realizate cercetări suplimentare. Pentru comparație normele americane [17] prevăd 600 UI – pentru toată populația matură până la 70 de ani, iar pentru persoanele de peste 70 de ani – 800 UI. Conform normelor actuale în Federația Rusă pentru populația adultă până la vârsta de 60 de ani se recomandă 10 mcg de vitamina D sau 400 UI, iar pentru persoanele mai în vârstă de 60 de ani – 15 mcg sau 600 UI [18]. Totodată nivelul maxim admis de vitamina D pentru 24 ore, după care pot apărea efecte toxice în SUA este de 4000 UI [19], iar doza recomandată de vitamina D asigură o concentrație de 20 ng/ml de 25(OH)D în serul sanguin. În Rusia, nivelul maxim menționat este de 50 mcg sau 2000 UI. Momentan, în Republica Moldova, normele noi de alimentație a diferitor grupe de populație se găsesc în faza de elaborare, iar cele vechi prevedeau pentru populația adultă aptă de muncă și pentru persoanele în vârstă 2,5 mcg sau 100 UI, iar pentru femei în perioada gravidității și maternității – 10 mcg sau 400 UI.

Seleniul, una dintre substanțele menționate, este un mineral natural, care se găsește în sol, apă și în alimente. Acest element se găsește în majoritatea produselor alimentare. Totuși, în pește, carne, nuci și cereale cantitățile de seleniu sunt mai mari, în timp ce în toate celelalte, mai ales în fructe, cantitățile de seleniu sunt mici sau foarte mici. Seleniul este esențial în primul rând pentru funcționarea sistemului imunitar. Studiile arată, că nivelul de seleniu din organism afectează severitatea cursului infecțiilor virale la animale și oameni. În cazul unei carențe a acestui oligoelement infecțiile sunt mai greu de suportat, iar riscul de deces crește.

Totodată, trebuie de menționat, că conținutul foarte înalt sau, din contra, foarte scăzut de seleniu în sol, iar de aici și în alimentele consumate, conduc la apariția unor maladii endemice. Mai bine studiate sunt stările cauzate de deficiența seleniului. Astfel, în cazul cantităților scăzute de seleniu în rândul populației se întâlnește cardiomiopatia endemică sau boala Keshan. Maladia se caracterizează prin leziuni necrotice ale miocardului, care sunt adesea asociate cu infiltrații inflamatorii și calcifierea caracterizează boala. Deosebit de sensibili la această boală sunt femeile și copiii. S-a arătat într-o serie de studii, că oamenii sau animalele cu deficiență nutrițională sunt mai susceptibili la o mare varietate de infecții. Această creștere a susceptibilității este considerată a fi rezultatul unui răspuns imun al gazdei, datorită unei diete deficiente [20].

Studiile recente au demonstrat, că nu numai răspunsul imun al gazdei este afectat de dieta insuficientă, dar și patogenul viral poate fi, de asemenea, modificat. Deci, deficiențele dietetice, care pot provoca un stres oxidativ la gazdă pot mo-

thors consider that further research is needed to evaluate the proposed recommendations. For comparison, the American norms [17] provide 600 IU – for the entire mature population up to 70 years and for people over 70 years – 800 IU. According to current norms in the Russian Federation, for adults up to the age of 60, 10 mcg of vitamin D or 400 IU is recommended, and for people over the age of 60 – 15 mcg or 600 IU [18]. At the same time, in the USA the maximum allowed level of vitamin D for 24 hours, after which toxic effects can occur, is 4000 IU [19], and the recommended dose of vitamin D ensures a concentration of 20 ng / ml of 25(OH)D in the blood serum. In Russia, the maximum level mentioned is 50 mcg or 2000 IU. Currently in the Republic of Moldova, the new dietary norms of different population groups are in the elaboration phase, and the old ones provided for the working age adult population and for the elderly 2.5 mcg or 100 IU, and for women during pregnancy and maternity – 10 mcg or 400 IU.

Selenium, one of the substances mentioned, is a natural mineral, which is found in soil, water and from them in food. This element is found in most foods. However, in fish, meat, nuts and cereals the amounts of selenium are higher, while in all others, especially in fruits, the amounts of selenium are small or very small. Selenium is essential primarily for the functioning of the immune system. Studies showed that the level of selenium in the body affects the severity of the course of viral infections in animals and humans. In case of a deficiency of this trace element, the infections are more difficult to bear and the risk of death increases.

At the same time, it should be mentioned that the very high or very low concentration of selenium in the soil, and hence in the food consumed, lead to the appearance of endemic diseases. Better studied are the conditions caused by selenium deficiency. Thus, in the case of low amounts of selenium among the population is endemic cardiomyopathy or Keshan disease. The disease is characterized by necrotic lesions of the myocardium, which are often associated with inflammatory infiltrations and calcification. Women and children are particularly susceptible to this disease.

It has been shown in a number of studies, that people or animals with nutritional deficiencies of selenium are more susceptible to a wide variety of infections. This increase in susceptibility is considered the result of a host immune response, due to a poor diet [20].

Recent studies have shown that not only the immune response of the host is affected by insufficient diet, but also the viral pathogen can also be altered. Therefore, dietary deficiencies, which can cause oxidative stress in the host can also alter the viral genome, so that a benign or slightly pathogenic virus becomes strongly virulent in the deficient host, oxidatively stressed. This has been demonstrated in the case of selenium deficiency for Coxsackie virus [21]. Furthermore, the virus with new properties exerts a strong action on the host with nutritional deficiency of selenium. Moreover, once the nominated viral mutations appear, even the hosts, switched to a normal diet, can be affected by the virus strain that has

difica și genomul viral, astfel încât un virus benign sau ușor patogen devine puternic virulent în gazda deficientă, stresată oxidativ. Aceasta s-a demonstrat în cazul deficienței de seleniu pentru virusul Cocksackie [21]. În continuare virusul cu însușiri noi exercită o acțiune puternică asupra gazdei cu deficiență nutrițională de seleniu. Mai mult ca atât, odată ce apar mutațiile virale nominalizate, chiar gazdele, trecute la o hrană normală pot fi afectate de tulpina virusului devenită de curând patogenă. Până la urmă, în privința maladiei Keshan s-a demonstrat și rolul factorului infecțios (virusul Cocksackie și alte enterovirusuri) pe fonul carenței de seleniu.

Alterări similare în virulența și compoziția genomică a virusurilor au putut fi observate la șoarecii alimentați în dietele normale, dar lipsiți genetic de fermentul cu acțiune antioxidantă glutation-peroxidaza, în componența căreia intră seleniul. Folosind la șoarecii cu această deficiență nutrițională o tulpină de virus gripal cu acțiune slabă, autorii nominalizați au depistat o virulență crescută. Această virulență crescută este însoțită de modificări multiple ale genomului viral, într-un segment care se credea anterior, ca fiind relativ stabil [22].

În experimente cu virusul gripal s-a constatat, că șoarecii cu deficiență în seleniu au avut o patologie mult mai severă decât șoarecii cărora li s-a administrat o dietă adecvată în Se [23]. Interesant este faptul că, pe lângă faptul, că este mai severă, patologia pulmonară a persistat mai mult timp la șoarecii cu insuficiență de seleniu în comparație cu șoarecii, care aveau cantități adecvate de acest mineral. Răspunsul imun a fost, de asemenea, modificat la șoarecii cu deficiență de seleniu.

În Republica Moldova situația privind conținutul de seleniu în sol și produsele alimentare practic nu este studiată.

În pandemia actuală de COVID-19 în China a fost efectuată o cercetare privind legătura între apariția COVID-19 și deficiența de seleniu la o parte a populației [24]. Autorii apelează mai întâi la datele deja studiate anterior, precum că datorită compoziției chimice a solului în anumite zone geografice, o parte a populației chineze are cele mai mici, iar cealaltă parte cele mai mari niveluri de seleniu din corp în lume. Cert este, că de la nord-est la sud-vestul țării, se extinde o centură de soluri cu un conținut de seleniu foarte scăzut și, prin urmare, prea puțin din acest mineral ajunge în lanțurile alimentare. După analiza datelor din diferite provincii ale țării s-a constatat, că locuitorii din zonele cu un nivel ridicat de seleniu au șanse maxime de a se recupera de la infecția cu coronavirus. Așa, de exemplu, în localitatea Enshi care are cel mai mare consum de seleniu din China, ponderea pacienților cu COVID-19, recunoscuți ca fiind recuperați complet, a fost de aproape trei ori mai mare, decât media pentru toate celelalte orașe din provincie. În schimb, în provincia Heilongjiang, unde consumul de seleniu este unul dintre cele mai scăzute nu numai din China, dar și din lume, rata de deces din COVID-19 a fost de aproape cinci ori mai mare decât media pentru toate celelalte provincii din țară, cu excepția provinciei Hubei (epicentrul focarului de focar). Și mai convingătoare au fost rezultatele comparării concentrației de seleniu în părul rezidenților din 17 orașe din China și a nivelului de re-

cently become pathogenic. Finally, regarding the Keshan disease, the role of the infectious factor (Cocksackie virus and other enteroviruses) on the background of selenium deficiency was demonstrated.

Similar alterations in the virulence and genomic composition of viruses could be observed in mice fed normal diets, but genetically deprived of the yeast with antioxidant action glutathione - peroxidase, which includes selenium. Using a low-acting influenza virus strain in mice with this nutritional deficiency, the nominated authors found increased virulence. This increased virulence is accompanied by multiple changes in the viral genome, in a segment that was previously thought to be relatively stable [22].

In experiments with the influenza virus, it was found that mice with selenium deficiency had a much more severe pathology than mice fed an adequate diet in Se [23]. Interestingly, in addition to being more severe, lung pathology persisted longer in mice with selenium deficiency compared to mice that had adequate amounts of this mineral. The immune response was also altered in selenium-deficient mice.

In the Republic of Moldova, the situation regarding the selenium content in soil and food products is practically not studied.

In the current COVID-19 pandemic in China, research has been conducted on the link between the occurrence of COVID-19 and selenium deficiency in part of the population [24]. The authors first use the data already studied previously, that due to the chemical composition of the soil in certain geographical areas, one part of the Chinese population has the lowest, and the other part – the highest levels of selenium in the body in the world. What is certain is that, from the north-east to the south-west of the country, a belt of soils with a very low selenium content is spreading and, therefore, too little of this mineral reaches the food chains. After analyzing the data from different provinces of the country, it was found that people in areas with high levels of selenium have maximum chances to recover from coronavirus infection. Thus, for example, in the Enshi – city, where the consumption of selenium by the population is the highest in China, the share of patients with COVID-19, recognized as fully recovered, was almost three times higher than the average for all other cities in this county. In contrast, in Heilongjiang Province, where selenium consumption is one of the lowest not only in China but also in the world, the COVID-19 death rate was almost five times higher than the average for all other provinces in the country. with the exception of Hubei Province (the epicenter of the outbreak). Even more convincing were the results of comparing the selenium concentration in the hair of residents in 17 cities in China and the level of recovery in COVID-19. In most cases, patients with COVID-19, in whose hair there were high concentrations of selenium, withstood the infection relatively easily. In order to maintain the balance of intestinal microecology and to prevent secondary bacterial infection in patients with COVID-19, some authors, for example, L. Di Renzo [25] proposed the use of probiotics such as *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidum bacterium lac-*



cuperare din COVID-19. În majoritatea cazurilor pacienții de COVID-19, în părul cărora se găseau concentrații înalte de seleniu, au suportat relativ ușor infecția.

În scopul menținerii echilibrului microecologiei intestinale și pentru a preveni infecția bacteriană secundară la pacienții cu COVID-19 unii autori L. Di Renzo [25] au propus utilizarea probioticelor cum ar fi *Lactobacillus rhamnosus* și *Bifidum bacterium lactis HN019*, care prezintă efecte antiinflamatorii. Mai mult ca atât, deoarece hipo-nutriția agravează imunitatea afectată de COVID-19, o suplimentare corectă a alimentației este benefică pentru pacienți. Pentru a obține un efect corect de imunomodulare, autorii sugerează ideea unei suplimentări a alimentației cu prebiotice, probiotice, polifenoli și zinc, care sunt capabile să restabilească imunitatea înăscută și adaptativă și pot fi o alegere terapeutică adjuvantă în cazurile de COVID-19. Această suplimentare într-o măsură anumită poate avea și un efect profilactic.

Unii specialiști chinezi, care au participat nemijlocit în tratamentul pacienților cu COVID-19, de asemenea, subliniază rolul microbiotei intestinale (numite și microbiom) în tratamentul bolnavilor [26]. Așadar, în strategia de tratament a pacienților, numită original „*Patru anti și două echilibre*”, unul din așa numitele „*echilibre*” era prezentat de utilizarea prebioticelor și a probioticelor, deoarece la o parte din pacienți apăreau probleme, cauzate de disbioza microbială intestinală. Ca bază pentru această poziție în schema de tratament a pacienților a servit și faptul, că în probele de mase fecale s-a constatat un număr redus de probiotice cum ar fi *Lactobacillus* și *Bifidobacterium* și, totodată, prezența virusului SARS-CoV-2 în circa 50% de probe. Cel de al doilea „*echilibru*”, conform autorilor, este compus de fapt din două echilibre, strâns legate între ele, care constă în normalizarea echilibrului hidric și a celui acido-bazic.

Despre importanța respectării unei alimentații sănătoase în primul rând de către persoanele în vârstă, în perioada pandemiei de COVID-19 relatează Michael J. Butler *et al.* [27]. Autorii consideră, că rațiile bogate în grăsimi saturate, zaharuri și carbohidrați, numită generic „*dieta occidentală*” contribuie substanțial la sporirea prevalența obezității și diabetului de tip 2. Aceste grupe de populație se găsesc sub un risc sporit a unei forme severe de COVID-19, asociate fiind și cu o mortalitate înaltă. Dietele menționate influențează sistemul imunitar înăscut, afectând imunitatea adaptativă, ceea ce duce la inflamații cronice și slăbește capacitatea de apărare a gazdei împotriva virusurilor. Pe lângă aceasta, afectarea sistemului nervos în COVID-19, poate avea consecințe pe termen lung la persoanele, aflate în perioada de convalescență, conducând la stări cronice, cum ar fi demența și patologia neurodegenerativă. Stările respective pot apărea, după părerea autorilor, prin unele mecanisme inflamatorii ale sistemului nervos, care pot fi datorate unei alimentații nesănătoase, menționate mai sus. Astfel, consideră autorii, acum mai mult decât oricând, un acces mai larg la alimente sănătoase ar trebui să fie în topul priorităților pentru ca populația să respecte cu rațiune regulile unei alimentații sănătoase, atât în scopul micșorării susceptibilității către virusul respectiv, cât și în scopul

tis *HN019*, which have anti-inflammatory effects. Moreover, because hypo-nutrition aggravates the immunity affected by COVID-19, a correct dietary supplement is only for the benefit of patients. To obtain a correct immunomodulatory effect, the authors suggest the idea of supplementing the diet with prebiotics, probiotics, polyphenols and zinc, which are able to restore innate and adaptive immunity and may be an adjunctive therapeutic choice in COVID-19 cases. This supplementation to some extent can also have a prophylactic effect.

Some Chinese specialists, who have been directly involved in the treatment of patients with COVID-19, also emphasize the role of the intestinal microbiome in the treatment of patients [26]. Thus, in the treatment strategy of patients, originally called “*Four anti and two balances*”, one of the so-called “*balances*” was presented by the use of prebiotics and probiotics, because some patients had problems caused by intestinal microbial dysbiosis. The fact that a low number of probiotics such as *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* were found in the fecal samples and, at the same time, the presence of the SARS-CoV-2 virus in about 50% was also used as a basis for this position in the treatment scheme of the patients, the test. The second “*balance*”, according to the authors, is actually composed of two balances, closely linked together consists in the normalization of the hydric balance and the acid-base balance.

About the importance of respecting a healthy diet primarily by the elderly during the COVID-19 pandemic reports Michael J. Butler *et al.* [27]. The authors consider that daily diets rich in saturated fats, sugars and carbohydrates, generically called “*Western diet*” contribute substantially to increasing the prevalence of obesity and type 2 diabetes. These population groups are at increased risk of a severe form of COVID-19, being associated with a high mortality. These diets influence the innate immune system, affecting adaptive immunity, which leads to chronic inflammation and weakens the host’s ability to defend against viruses. In addition, damage to the nervous system in COVID-19 can have long-term consequences in people in convalescence, leading to chronic conditions such as dementia and neurodegenerative disease. These conditions can occur, in the opinion of the authors, through some inflammatory mechanisms of the nervous system, which may be due to an unhealthy diet, mentioned above. Thus, the authors believe that, now more than ever, wider access to healthy food should be a top priority for the population to rightly follow the rules of healthy eating, both in order to reduce susceptibility to the virus and to reduce the serious consequences, which may occur in case of COVID-19 infection.

Some experts on the issue in question, studying the real situation, come up with various statements, scientific arguments and practical recommendations on nutritional management of people with COVID-19 [28]. According to the authors Barazzoni R. *et al.* these recommendations are a solid support in the treatment process, having in addition a role of prevention. They believe that compliance with the proposed recommendations can certainly help to improve the situ-

diminuării consecințelor grave, care pot apărea în caz de infectare cu COVID-19.

Unii experți ai problemei în cauză, studiind situația reală vin cu diverse declarații, argumentări științifice și recomandări practice privind gestionarea nutrițională a persoanelor cu COVID-19 [28]. După părerea autorilor Barazzoni R. *et al.* recomandările respective prezintă un suport solid în procesul de tratament, având pe lângă aceasta și un rol de prevenție. Respectarea recomandărilor propuse pot contribui cu siguranță la ameliorarea situației. Bazându-se pe experiența maladiei în China, autorii consideră, că intervențiile nutriționale ale pacientului trebuie să aibă la bază rezultatele elucidate privind starea de nutriție. Aceasta este cu atât mai important, cu cât realitatea actuală a scos în evidență faptul, că marea majoritate a pacienților sunt de vârstă înaintată. Examenle medicale au scos în evidență și faptul, că o mare parte dintre aceștia sunt subnutriți, având și comorbidități, unele maladii fiind asociate precedentelor spitalizări. Deci, prima recomandare, dar și prima etapă de activitate a medicului, este aprecierea stării de nutriție cu folosirea, atât a metodelor clasice, cât și a celor moderne. În continuare, la etapa următoare, bazându-se pe rezultatele obținute, în primul rând, trebuie pus accent pe necesarul organismului în energie, proteine, lipide și carbohidrați. Așadar, în cazul pacienților cu vârsta mai mare de 65 de ani se recomandă de planificat o valoare energetică a dietei, reieșind din normativul de 27 kcal pentru fiecare kg de masă corporală, iar în cazurile de subnutriție mai aprofundată – de 30 cal per kg masă corporală. Și în privința proteinelor, autorii propun aceeași tactică – 1g de proteine pentru fiecare kg de masă corporală, iar în cazurile de subnutriție mai aprofundată – mai mult de 1g. În privința lipidelor și a carbohidraților autorii consideră, că trebuie de luat în considerare absența sau prezența problemelor respiratorii. Astfel, dacă pacientul nu are probleme respiratorii, atunci relația în aportul energetic al dietei, furnizat de lipide și glucide trebuie să fie de 30:70, iar dacă pacientul are probleme respiratorii – de 50:50. Autorii ajung la aceste concluzii în baza unor cercetări, efectuate anterior [29]. A treia recomandare ține de suplimentarea dietei pacienților sau a persoanelor aflate în carantină cu diverse vitamine și substanțe minerale, urmată de recomandarea, care este adresată, în special, persoanelor aflate în carantină și ține de necesitatea efectuării unor exerciții fizice în această perioadă. Următoarele recomandări țin de diverse aspecte cu argumentările de rigoare privind alimentația orală, enterală și parenterală a pacienților până la intubare, în perioada când pacientul este intubat și după intubare.

Unii autori, rezumând experiența pandemiei, de asemenea, subliniază ponderea mare a pacienților în vârstă cu probleme de malnutriție și importanța strategică a unei alimentații adecvate [30]. Într-un studiu efectuat în orașul Wuhan din China, care a inclus 182 de pacienți în vârstă s-a constatat, că ponderea celor cu malnutriție a fost destul de ridicată (52,7% au fost în grupul de malnutriție și 27,5% au fost în grupul cu risc de malnutriție). Autorii trag concluzia, că ponderea înaltă a malnutriției impun necesitatea unui suport

ation. Based on the experience of the disease in China, the authors believe that the patient's nutritional interventions should be based on the results of measurements on nutritional status. This is all the more important as the reality has shown that the vast majority of patients are elderly. Medical examinations also revealed that many of them are malnourished and have comorbidities, some diseases being associated with previous hospitalizations. Therefore, the first recommendation, but also the first stage of the doctor's activity, is to assess the state of nutrition with the use of both classical and modern methods. At the next stage, based on the results obtained, the body's energy, protein, fat and carbohydrate needs must be traced. At the next stage, based on the results obtained at the first stage, the body's needs for energy, proteins, fats and carbohydrates must be determined. Thus, in the case of patients older than 65 years, it is recommended to plan an energy value of the diet, based on the norm of 27 kcal for each kg of body weight, and in cases of deeper malnutrition – 30 kcal / 1 kg lean body mass. Regarding proteins, the authors propose the same tactic – 1 g of protein for each kg of body weight, and in cases of deeper malnutrition – more than 1 g. With regard to lipids and carbohydrates, the authors consider that the absence or presence of respiratory problems should be taken into account. Thus, if the patient does not have respiratory problems, then the ratio in the energy intake of the diet, provided by lipids and carbohydrates must be 30:70, and if the patient has respiratory problems – 50:50. The authors reached these conclusions based on previous research [29]. The third recommendation is to supplement the diet of patients or people in quarantine with various vitamins and minerals, followed by the recommendation, which is addressed in particular to people in quarantine and the need for exercise during this period. The following recommendations related to various aspects with the necessary arguments regarding the oral, enteral and parenteral nutrition of patients until intubation, during the period when the patient is intubated and after intubation.

Some authors, summarizing the experience of the COVID-19 pandemic, also emphasize the high share of elderly patients with malnutrition and the strategic importance of adequate nutrition [30]. In a research conducted in the Chinese city of Wuhan, which included 182 elderly patients, found that the share of those with malnutrition was quite high (52.7% were in the malnutrition group and 27.5% were in the malnutrition risk group). The authors conclude that the high share of malnutrition requires the need for nutritional support, which must be strengthened especially in patients with some associated diseases. At the same time, they pay special attention to providing the body of these patients with energy, proteins and various active substances, especially with some vitamins and minerals, which can be nutritional supplements [31].

Taking into account the importance of nutrition in maintaining the health of the population during the COVID-19 pandemic, FAO came up with certain recommendations issued on 27.03.2020 [32]. These are various recommenda-

nutrițional, care trebuie consolidat mai ales la persoanele cu unele maladii asociate. Totodată ei atrag o atenție deosebită asigurării organismului pacienților respectivi cu energie, proteine și diverse substanțe active, în special cu unele vitamine și elemente minerale, care pot fi și ca suplimente nutriționale [31].

Având în vedere importanța alimentației în menținerea sănătății populației în perioada de pandemie cu COVID-19, FAO a venit cu anumite recomandări emise în data de 27.03.2020. [32]. Este vorba de diverse recomandări, care sunt propagate și de OMS în privința unei alimentații sănătoase, cum ar fi: (1) mănâncă o varietate de alimente în cadrul fiecărei grupe de produse alimentare pentru a asigura un aport adecvat de nutrienți importanți; (2) mănâncă multe fructe și legume etc. Conform documentului în această perioadă pe lângă respectarea cerințelor, privind alimentația sănătoasă, este necesar de respectat și un stil de viață sănătos, care include printre altele așa strategii cum ar fi: (1) excluderea fumatului; (2) efectuarea regulată a exercițiilor fizice; (3) somnul adecvat; (4) reducerea la minimum a situațiilor stresante. Mai mult decât atât, documentul respectiv conține diverse surse electronice, la care persoanele interesate pot apela pentru a clarifica diverse particularități. Pe data de 07.04.2020, FAO împreună cu OMS au emis un ghid [32, 33] destinat persoanelor implicate în businessul alimentar, care include îndrumări provizorii pe problema siguranței alimentelor pe perioada pandemiei de COVID-19. În document sunt enumerate mai multe recomandări igienice privind protejarea atât a alimentelor, cât și a persoanelor implicate în circuitul alimentar la diferite etape începând cu materia primă și terminând cu producția finită. Poate fi menționată și lista impunătoare de surse bibliografice, binevenită pentru persoanele interesate, fiind totodată o dovadă științifică a materialului expus în document.

### Concluzii

1) Alimentația echilibrată prezintă un suport solid și benefic în prevenția, tratamentul și recuperarea pacienților cu COVID-19.

2) S-a constatat rolul deosebit al vitaminelor A, D, E, C, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> și acidului folic, a elementelor minerale seleniu, zinc, cupru, fier, magneziu și a doi acizi grași esențiali din seria omega-3 (acidul gamma-linolenic și acidul eicosapentaenoic) în consolidarea rezistenței organismului uman.

3) Microbiomul sistemului digestiv are o anumită importanță în menținerea și consolidarea sistemului imunitar.

4) Modul de acțiune a diferitor factori menționați, care contribuie la consolidarea sistemului imunitar, este diferit.

5) Respectarea recomandărilor OMS și FAO, privind nutriția și siguranța alimentelor în perioada pandemiei de COVID-19, este importantă în vederea sporirii rezistenței organismului.

### Contribuția autorilor

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

tions, which are also propagated by the WHO regarding a healthy diet, such as: (1) eat a variety of foods within each food group to ensure an adequate supply of important nutrients; (2) eat a lot of fruits and vegetables etc. According to the document during this period, in addition to complying with the requirements of a healthy diet, it is necessary to respect a healthy lifestyle, which includes, among others, such strategies as: (1) exclusion of smoking; (2) regular performance of physical exercises; (3) adequate sleep; (4) minimizing stressful situations. Moreover, the document contains various electronic sources, which interested persons can use to clarify various details. On 07.04.2020, FAO together with WHO issued a guide [33] for people involved in the food business, which includes interim guidelines on food safety during the COVID-19 pandemic. The document lists several hygienic recommendations on the protection of both food and persons involved in the food circuit at various stages, starting with the raw material and ending with the finished products. The imposing list of bibliographic sources can also be mentioned, welcome for the interested persons, being at the same time a scientific proof of the material exposed in the document.

### Conclusions

1) A balanced diet provides a solid and beneficial support in the prevention, treatment and recovery of patients with COVID-19.

2) The special role of vitamins A, D, E, C, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> and folic acid, the mineral elements selenium, zinc, copper, iron, magnesium and two essential fatty acids of the omega-3 series (gamma acid-linolenic and eicosapentaenoic acid) in strengthening the resistance of the human body has been found.

3) The microbiome of the digestive system has a certain importance in maintaining and strengthening the immune system.

4) The mode of action of the various factors mentioned, which contribute to the strengthening of the immune system, is different.

5) Compliance with the WHO and FAO recommendations on nutrition and food safety during the COVID-19 pandemic is important in order to increase the body's resistance.

### 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 conflict of interest

The authors declare the absence of a conflict of financial or non-financial interests.

## Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese financiare sau non financiare.

## Referințe / references

- Calder P, Carr A, Gombart A. *et al.* Optimal nutritional status for a well-functioning immune system is an important factor to protect against viral infections. *Nutrients*, 2020; 12: 1181.
- Covinsky K, Katz M. Supplemental nutrition assistance program – do not take the food out of patients' mouth. *JAMA Intern Med*, 2020.
- Laviano L, Koverech A, Zanetti M. Nutrition support in the time of SARS-CoV-2 (COVID-19). *Nutrition*, 2020 Jun; 74: 110834.
- Caccialanza R, Laviano A, Lobascio F. *et al.* Early nutritional supplementation in non-critically ill patients hospitalized for the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19). <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110835> (accesat la 23.03.2020).
- National Health Commission of the People's Republic of China. *Chinese management guideline for COVID-19*. Available at: <http://www.chinadaily.com.cn/specials/diagnosisandtreatment-Africa.pdf> (accesat la 23.03.2020).
- Singer P, Blaser A, Berger M. *et al.* ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*, 2019; 38: 48-79.
- Sung-Wan K, Kuan-Pin S. Using psychoneuroimmunity against COVID-19. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.025>. (accesat la 23.03.2020).
- Wimalawansa S. Global epidemic of coronavirus COVID-19: what we can do to minimize risks. *Eur. J. Biomed. Pharm. Sci.*, 2020; 7: 432-438.
- Gombart A, Pierre A, Maggini S. A review of micronutrients and the immune system-working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients*, 2020; 12: 236.
- Elmadfa I, Meyer L. The role of the status of selected micronutrients in shaping the immune function. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*, 2019; 19 (8): 1100-1115.
- Gaoli L, Shaowen Z, Zhangfan M. *et al.* Clinical significance of nutritional risk screening for older adult patients with COVID-19. *European Journal of Clinical Nutrition*, <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0659-7> (accesat la 23.03.2020).
- Grant W, Lahore H, McDonnell S. *et al.* Evidence that Vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*, 2020; 12 (4): 988.
- William B, Henry L, Sharon L. *et al.* Evidence that Vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and covid-19 infections and deaths. *Nutrients*, 2020; 12: 988.
- Rondanelli M, Miccono A, Lamburghini S. *et al.* Self-Care for Common Colds: The Pivotal Role of Vitamin D, Vitamin C, Zinc, and Echinacea in Three Main Immune Interactive Clusters (Physical Barriers, Innate and Adaptive Immunity) involved during an Episode of Common Colds-Practical Advice on Dosages and on the Time to Take These Nutrients/Botanicals in order to Prevent or Treat Common Colds. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, 2018; 2018: 5813095.
- Huang C., Wang Y, Li X. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020.
- Ilie C., Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res.*, 2020 May 6. doi: 10.1007/s40520-020-01570-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32377965> (accesat la 10.05.2020).
- Ross C., Taylor C., Yaktine A., Heather B. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Washington (DC): National Academies Press (US), 2011.
- Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации. МР 2.3.1.2432-08.
- Ross C., Manson J., Abrams S. *et al.* The 2011 Report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the institute of medicine: what clinicians need to know. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1 January 2011; 96: 53-58.
- Beck M., Levandery O., Handy J. Selenium Deficiency and Viral Infection. Published in a supplement to *The Journal of Nutrition*. Presented as part of the 11th meeting of the international organization, Trace Elements in Man and Animals in Berkeley, California, June 2-6, 2002; 133: 1463S-1467S.
- Beck M., Levander O. Dietary oxidative stress and the potentiation of viral infection. *Annu. Rev. Nutr.*, 1998; 18: 93-116.
- Guillin O., Vindry C., Ohlmann T., Chavatte L. Selenium, Selenoproteins and Viral Infection. *Nutrients*, 2019; 11: 2101; doi:10.3390/nu11092101 (accesat la 10.05.2020).
- Beck M., Nelson H., Shi Q. *et al.* Selenium deficiency increases the pathology of an influenza virus infection. *FASEB J*, 2001; 15: 1481-1483.
- Jinsong Z., Taylor E., Bennet K. *et al.* Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2020. <https://academic.oup.com/ajcn/advance-article/doi/10.1093/ajcn/nqaa095/5826147> (accesat la 10.05.2020).
- Renzo L, Merra G., Esposito E. *et al.* Are probiotics effective adjuvant therapeutic choice in patients with COVID-19? *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2020; 24: 4062-4063.
- Xu K., Cai H., Shen Y. *et al.* Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32096367> (accesat la 10.05.2020).
- Butler M., Barrientos R. Brain, Behavior, and Immunity. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.040> (accesat la 11.05.2020).
- Barazzoni R. *et al.* ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clinical Nutrition*, <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.022> (accesat la 11.05.2020).
- Gomes F, Shuetz P, Bounoure L. *et al.* ESPEN guideline on nutrition support for polymorbid internal medicine patients. *Clin Nutr.*, 2018; 37: 336-353 and Volkert D, Beck A., Cederholm T. *et al.* ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr.*, 2017; 36: 49-64.
- Cintoni M., Rinninella M., Mele M. Nutritional management in hospital setting during SARS-CoV-2 pandemic: a real-life experience. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2020; 74: 846-847.
- Tao L., Yalan Z., Cheng G. *et al.* Prevalence of malnutrition and analysis of related factors in elderly patients with COVID-19 in Wuhan, China. *European Journal of Clinical Nutrition* <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0642-3> (accesat la 11.05.2020).
- Maintaining a healthy diet during the COVID-19 pandemic. <http://www.fao.org/documents/card/en/c/ca8380en/> (accesat la 11.05.2020).
- COVID-19 and Food Safety: Guidance for Food Businesses: interim guidance. <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/> (accesat la 11.05.2020).