

IOSUD – UNIVERSITATEA „DUNĂREA DE JOS”, GALAȚI
Școala doctorală de Științe Biomedicale



TEZĂ DE DOCTORAT

ABORDAREA TERAPEUTICĂ LA PACIENȚII
CRITICI CU INFECȚIE
RESPIRATORIE SARS CoV 2

Doctorand,
MANOLE - PĂLIVAN CORINA CECILIA

Conducător Științific,
Prof. univ. dr. habil. FIRESCU DOREL

Seria M Nr. 5

ANUL

2024

IOSUD – UNIVERSITATEA „DUNĂREA DE JOS”, GALAȚI
Școala doctorală de Științe Biomedicale



TEZĂ DE DOCTORAT

ABORDAREA TERAPEUTICĂ LA PACIENȚII CRITICI CU INFECȚIE RESPIRATORIE SARS CoV 2 - REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT -

Doctorand,

MANOLE - PĂLIVAN CORINA CECILIA

Președinte	Prof univ.dr. NECHITA AUREL, Universitatea ”Dunărea de Jos” Galați
Conducător științific,	Prof. univ. dr. habil. FIRESCU DOREL, Universitatea ”Dunărea de Jos” Galați
Referenți științifici,	Prof. univ. dr. habil. ARGHIR OANA-CRISTINA, Universitatea ”Ovidius” Constanța Prof. univ. dr. habil. CIOBOTARU OANA ROXANA, Universitatea ”Dunărea de Jos” Galați Conf. univ. dr. SAVA MIHAI, Universitatea ”LUCIAN BLAGA” Sibiu

Seria M Nr. 5

ANUL

2024

Cuprins :

CUPRINS	3
1 CAPITOLUL 1 - REVIZUIREA LITERATURII - INFECȚIA ACUTĂ CU SARS COV-2	5
1.1 SCURT ISTORIC.....	5
1.2 ASPECTE ETIOLOGICE ȘI FIZIOPATOLOGICE.....	5
1.2.1 <i>Etiologie</i>	5
1.2.2 <i>FIZIOPATOLOGIE</i>	8
1.3 MANIFESTĂRI CLINICE	9
1.4 PRINCIPII DE TRATAMENT	9
1.4.1 <i>Terapia antivirală</i>	9
1.4.2 <i>Terapia antiinflamatoare si imunomodulatoare</i>	11
1.4.3 <i>Tratamentul anticoagulant si antitrombotic</i>	12
1.4.4 <i>Tranfuzia de plasma convalescenta COVID-19</i>	12
1.4.5 <i>Schimbul de plasmă terapeutic</i>	13
1.4.6 <i>Tratamentul hipoxemiei</i>	13
1.4.6.1 Oxigenoterapia convențională.....	13
1.4.6.2 Canula nazală High-Flow (HFNC).....	14
Ventilația non-invazivă cu presiune pozitivă continuă în căile aeriene CPAP-NIV	14
1.4.6.3 Ventilația invazivă.....	15
1.4.7 <i>ECMO – Oxigenarea cu membrană extracorporeală</i>	16
1.4.8 <i>Vaccinul</i>	16
2 CAPITOLUL 2 - ABORDAREA TERAPEUTICĂ LA PACIENȚII CRITICI CU INFECȚIE RESPIRATORIE SARS COV-2	16
2.1 MOTIVAȚIA ALEGERII TEMEI	17
2.2 METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII	17
2.3 SCOP ȘI OBIECTIVE.....	18
3 CAPITOLUL 3 - ASPECTE EPIDEMIOLOGICE ALE PACIENȚILOR DIAGNOSTICAȚI CU SARS COV 2	18
3.1 INTRODUCERE.....	19
3.2 MATERIAL ȘI METODE	19
3.3 REZULTATE	19
3.4 DISCUȚII.....	19
3.5 CONCLUZII	24
4 CAPITOLUL 4 - STUDIU ASUPRA UTILIZĂRII MODURILOR DE VENTILAȚIE LA PACIENȚII DIN LOTUL ANALIZAT	26
4.1 INTRODUCERE.....	26
4.2 MATERIAL ȘI METODE.....	26
4.3 EFICIENȚA UTILIZĂRII CPAP NON INVAZIV ȘI A HFNT LA PACIENȚII CRITICI CU COVID-19 (MANOLE ET AL., 2024)	26
4.4 DISCUȚII.....	40
4.5 CONCLUZII.....	43
5 CAPITOLUL 5 – STUDIUL FACTORILOR DE RISC ASOCIAȚI / POTENȚIAL DE INFLUENȚĂ AL ABORDĂRILOR TERAPEUTICE	44
5.1 INTRODUCERE.....	44
5.2 MATERIAL ȘI METODE.....	44
5.3 REZULTATE ȘI DISCUȚII	44
5.4 CONCLUZII	45
6 CAPITOLUL 6 – DISCUȚII	46
6.1 DISCUȚII GENERALE	46

6.2	LIMITELE CERCETĂRII	46
6.3	PERSPECTIVE VIITOARE DE CERCETARE.....	47
7	CAPITOLUL 7. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE	48
8	BIBLIOGRAFIE	54

1 CAPITOLUL 1 - REVIZUIREA LITERATURII - INFECȚIA ACUTĂ CU SARS COV-2

1.1 SCURT ISTORIC

Pandemia COVID-19 a reprezentat extinderea în întreaga lume a unei boli infectioase determinată de virusul SARS-CoV-2. Primul caz confirmat de infecție cu noul coronavirus a fost identificat în decembrie 2019 în China, ulterior virusul răspândindu-se rapid în toate țările lumii. Acest fapt a determinat Organizația Mondială a Sănătății să declare apariția acestei boli o Urgență de Sănătate Publică de Interes Internațional pe 30 Ianuarie 2020 și să caracterizeze această răspândire drept pandemie în 11 Martie 2020 (World Health Organization/overview). De la debutul pandemiei până în prezent și-au pierdut viața aproximativ 2 milioane de oameni din statele europene.

1.2 ASPECTE ETIOLOGICE ȘI FIZIOPATOLOGICE

1.2.1 Etiologie

Coronavirusurile (CoV) sunt virusuri ARN încapsulate (+ssRNA) cu sens pozitiv, monocatenare. Genomul lor are o lungime de aproximativ 30 kb și se numără printre cele mai mari virusuri ARN cunoscute. CoV aparțin ordinului *Nidovirales*, subordinului *Cornidovirineae* și familiei *Coronaviridae*. Această familie de virusuri este clasificată în continuare în patru genuri diferite, pe baza studiilor genetice și antigenice ale coronavirusurilor umane și animale. În timp ce *Alphacoronavirusurile* și *Betacoronavirusurile* infectează în principal speciile de mamifere, inclusiv oamenii, *Gammacoronavirusurile* și *Deltacoronavirusurile* infectează în principal speciile aviare (V'kovski P., Kratzel A, 2021). Alfacoronavirusurile includ HCoV-229E și HCoV-NL63, în timp ce Betacoronavirusurile includ HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV și SARS-CoV-2 (Heinz F.X., Stiasny K, 2020).

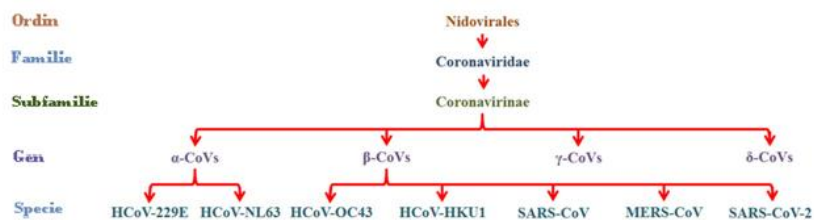


Figura 1.2.1.1 Clasificarea coronavirusurilor (Balasubramanian Ganesh, et al., 2021)

Particulele virale HCoV sunt sferice cu un diametru de 80-120 nm. Atât glicoproteinele membranare (M), cât și proteina învelișului (E) sunt încorporate în stratul bilipidic al gazdei care înconjoară suprafața virionului. Suprafața virionului conține glicoproteine trimerice Spike (S) proeminente, formate din subunitățile S1 și S2, ceea ce conferă virusului aspectul său asemănător coroanei, vizualizat la microscopia electronică. În cazul SARS-CoV-2, subunitatea S1 care conține domeniul de legare la receptor (RBD) leagă direct receptorul de suprafață celulară, cum ar fi enzima de conversie a angiotensinei 2 (ACE2) pentru SARS-CoV-2, care se exprimă pe suprafața celulelor din tractul respirator și gastrointestinal uman și mediază pătrunderea virală. Între timp, subunitatea S2 mediază fuziunea membranei. Proteina S este, de asemenea, ținta principală a anticorpilor de neutralizare împotriva SARS-CoV-2. În interiorul virionului, proteina nucleocapsidă (N) leagă genomul ARN viral, care împreună formează o structură helicoidală (Magan Solomon, et al., 2022).

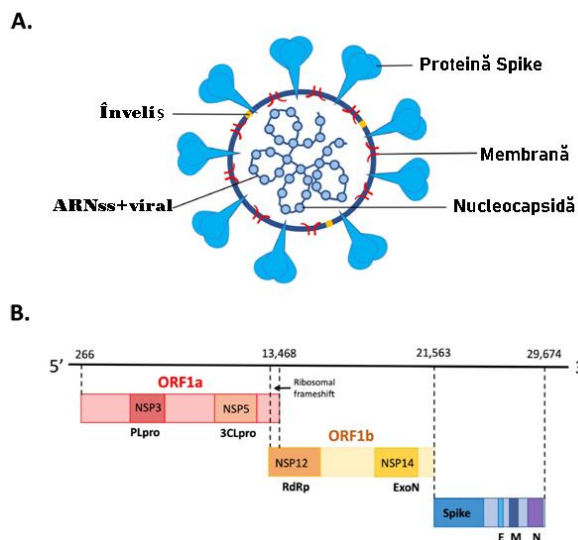


Figura 1.2.1.2 Schema particulei virale HCoV și a genomului. (A) Virionii HCoV conțin proteine membranare și înveliș încorporate în stratul dublu lipidic din jurul particulei virale. Proteinele S ies de pe suprafața particulei virale. Genomul +ARNss este încapsulat de nucleocapside proteice. (B) Schema genomului SARS-CoV-2. NSP-urile virale sunt implicate predominant în replicarea virală și sunt codificate de ORF1a și ORF1b. ORF-urile rămase codifică proteine accesorii și structurale, inclusiv proteinele spike, înveliș, membrană și nucleocapside (Magan Solomon, et al., 2022)

Variantele de SARS-CoV-2

Încă din 2019 au fost identificate diferite variante ale COVID-19. Mutațiile apărute la nivelul proteinei spike sunt numite mutații ale cheii S datorită rolului proteinei S în legarea de receptorul angiotensinei 2, efectul antigenic, intrarea în celulă, transmisibilitate, virulență și protecția față de imunitatea gazdei. Anticorpii de neutralizare care se leagă de proteina S sunt importanți în răspunsul imun umoral împotriva SARS-CoV-2 (Z. Jia , W. Gong, 2021).

La sfârșitul lui 2020, OMS a clasificat noile variante ale SARS-CoV-2 bazându-se pe substituția semnificativă a aminoacizilor, utilizând alfabetul grecesc pentru a le clasifica. Bazat pe ultima actualizare din 7 Iunie 2022, variantele de SARS-CoV-2 sunt clasificate în: variante îngrijorătoare (variants of concern-VOC), variante de monitorizat (variants being monitored-VOB), variante de interes (variants of interest-VOI), variante îngrijorătoare aliniat pentru monitorizare (VOC lineages under monitoring-VOC-LUM) și variante cu consecințe ridicate (variants of high consequences-VOHC). Varianta B.1.17 cunoscută și ca varianta alpha, este prima variantă introdusă în decembrie 2019 și varianta cu extensia cea mai ușoară și mai rapidă (A. Muik , A. K. Wallisch, 2021). Varianta B.1.351 ,cunoscută și sub numele de varianta Beta, VOC circulant anterior, a fost detectată pentru prima dată în Africa de Sud la sfârșitul lunii decembrie 2020 și a arătat o creștere a transmisibilității virusului. Această variantă este capabilă să reinfecteze persoanele cu antecedente de infecție cu COVID-19. Varianta P.1 ,cunoscută și sub denumirea de varianta Gamma, a fost raportată pentru prima dată în Manaus, Brazilia, în ianuarie 2021 și ulterior raportată în Japonia, Coreea și Insulele Feroe (K. Kai-Wang To , S. Sridhar, et. al., 2021). Varianta B.1.427 și B.1.429, cunoscută și ca varianta Epsilon, a fost raportată pentru prima dată în Statele Unite ale Americii, în iulie 2020 Varianta Epsilon este acum clasificată ca VOI anterioară. Varianta P.2 cunoscută și ca varianta Zeta este acum clasificată ca VOI anterioară. A fost detectat pentru prima dată în Brazilia în aprilie 2020. Variantele B.1.525 și B.1.526 cunoscute și ca variantele Eta și, respectiv, Lota, au mutații comune ale proteina S. Varianta Eta a fost identificată pentru prima dată în Nigeria în decembrie 2020, iar Lota a fost raportată pentru prima dată în noiembrie 2020 în Statele Unite ale Americii. Ele sunt acum clasificate ca VOI anterioare. Varianta B.1.617.1, cunoscută și sub numele de varianta Kappa, a fost identificată pentru prima dată în octombrie 2020 în India și este acum clasificată ca VOI anterioară, iar varianta B.1.617.1, cunoscută și sub numele de varianta Kappa, a fost identificată pentru prima dată în octombrie 2020 în India și este acum clasificată ca VOI anterioară. Varianta B.1.617.1, cunoscută și sub numele de varianta Kappa, a fost identificată pentru prima dată

în octombrie 2020 în India și este acum clasificată ca VOI anterioară, iar Varianta B.1.621, cunoscută și ca varianta Mu, a fost identificată pentru prima dată în ianuarie 2021 în Columbia și a devenit varianta predominantă în acea perioadă. Acum este clasificat ca VOI anterior. Varianta Delta, cunoscută și sub numele de varianta B.1.617.2, a fost detectată pentru prima dată în India în octombrie 2020 și considerată VOC care circula anterior până în 7 iunie 2022 (<https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>). Varianta Delta a fost răspândită rapid în întreaga lume și a provocat un număr mare de infecții, spitalizări și rate de mortalitate. Varianta COVID-19 care circulă în prezent Potrivit OMS, este varianta Omicron (VOC). Varianta Omicron cunoscut și ca B.1.1.529, a fost detectat pentru prima dată în Botswana și Africa de Sud și s-a răspândit destul de repede în mai multe țări în noiembrie 2021 și a fost considerat VOC pe 26 noiembrie 2021. În comparație cu varianta Delta, varianta Omicron a afectat mai ales populația mai tânără și pe cei cu rate mai mari de vaccinare. Într-un studiu de cohortă retrospectiv realizat pe un lot de 699 pacienți diagnosticați cu varianta Omicron, s-a analizat comparativ severitatea manifestărilor clinice ale bolii la pacienții vaccinați versus cei nevaccinați, constatându-se o rată mult mai scăzută de spitalizare și o evoluție favorabilă la subiecții vaccinați (Manole C., Baroiu L., et al., 2023).

1.2.2 FIZIOPATOLOGIE

Pandemia de COVID-19 reprezintă o problemă complexă și nu ar trebui considerată ca o singură unitate ci ca un grup heterogen de infecții. Mai mulți factori legați de boală și de pacient sunt implicați în dezvoltarea COVID-19. Complicațiile COVID-19 includ detresa respiratorie acută (ARDS) (J. Stebbing, et al., 2020), aritmiile, șocul, injuria renală acută, leziuni cardiace acute, disfuncție hepatică și infecție secundară. Răsunetul clinic sărac a fost legat de severitatea bolii (X. Yang, et al., 2020).

Fiziopatologia detresei respiratorii acute în infecția cu SARS-CoV-1 sau MERS-CoV nu a fost pe deplin înțeleasă. Studiile anterioare au indicat că niveluri ridicate de citokine proinflamatorii în ser (de exemplu, IL6, IL12, IFN γ , IP10 și MCP1) au fost asociate cu inflamație și afectare pulmonară extinsă la pacienții cu SARS (C. Wong, et al., 2004). Progresia spre SDRA semnifică agravarea simptomelor respiratorii și în cele din urmă duce la insuficiență respiratorie. SDRA apare ca o complicație în decurs de o săptămână de la apariția semnelor clinice. Valorile presiunii parțiale a oxigenului în sângele arterial/fracția

de oxigen inspirat (PaO_2/FiO_2) sunt folosite pentru diferențierea severității SDRA bazată pe diferite grade de hipoxie. PaO_2/FiO_2 mai puțin de 100 mmHg indică ARDS sever. Valori PaO_2/FiO_2 între 100 mmHg și 200 mmHg indică SDRA moderat, iar cele cuprinse între 200 mmHg și 300 mmHg susțin diagnosticul de SDRA ușor. Nivelurile de aspartat transaminaze (AST) și alanin transaminaze (ALT) la momentul admiterii se corelează cu agravarea clinică a simptomelor de SDRA. Prin urmare, niveluri mai ridicate la admitere trădează o deteriorare respiratorie, cu progresie către SDRA (S.A. Hassan, et al., 2010).

Un grup de cercetare din China a studiat trăsăturile patologice ale unui pacient care a murit din cauza unei infecții grave SARS-CoV-2 prin biopsii post-mortem. Pacientul a fost un bărbat de 50 de ani internat cu febră, frisoane, tuse uscată și dificultăți de respirație. Au fost prelevate probe biopsice din plămâni pacientului, iar biopsia țesutului pulmonar stâng a evidențiat edem pulmonar și formarea de membrane hialine, ceea ce indică SDRA. Infiltrate inflamatorii de celule mononucleare interstițiale au fost observate în ambii plămâni (Z. Xu, et al., 2020).

1.3 MANIFESTĂRI CLINICE

Caracteristicile clinice specifice infecției SARS – Cov 2 sau bolii COVID – 19 sunt asemănătoare cu cele ale sindromului respirator acut (SARS): tuse seacă, febră, dispnee, mialgii, oboseală și dovezi radiologice de opacități în ”sticlă mată”, întâlnite și la pneumonia atipică (Cheng VC, et al., 2007).

1.4 PRINCIPII DE TRATAMENT

1.4.1 Terapia antivirală

Debutul pandemiei a declanșat o serie de provocări sociale, economice și la nivelul sistemului de sănătate fără precedent. Pentru a controla și reduce rata infecțiilor s-au aplicat o serie de măsuri non-farmacologice precum distanțarea socială, izolarea, carantina, utilizarea măștilor și a dezinfectanților de mâini și de suprafețe. Evoluția clinică deseori severă a pacienților infectați cu noul SARS-COV 2 și lipsa unui tratament sigur și eficient

au generat motivația căutării și identificării unor tratamente pentru această nouă boală cu scopul de a preveni mortalitatea și morbiditatea acesteia (M.A. Martinez, 2019).

O serie de medicamente antivirale preexistente la momentul apariției pandemiei au fost reutilizate ca agenți antivirali împotriva SARS-CoV2 dar niciunul dintre acestea nu și-a demonstrat în mod clar eficiența până la acest moment .

Medicament	Indicația originală	Ținta la nivelul virusului
Favipiravir	Virusul Influenza	Polimeraza ARN
Remdesivir	HCV, Ebola, MERS-CoV	Polimeraza ARN
Lopinavir-ritonavir	HIV-1	Proteaza
Darunavir/cobicistat	HIV-1	Proteaza
Hidroxiclorochina	Malarie	Intrarea în celulă
Azitromicina	Antibiotic	Nedefinit
Ivermectina	Boli parazitare	Nedefinit

Tabel 1.4.1.1 Exemple de medicamente antivirale create pentru alte patologii dar folosite și pentru Covid-19 (J.T. Jan, et al., 2021; Martinez M. A., 2020).

Azitromicina, Hidroxiclorochina și Lopinavir/Ritonavir au reprezentat în primele luni de pandemie medicamentele folosite cel mai frecvent în majoritatea centrelor în lupta cu Covid-19 și, deși alegerea lor nu a fost bazată pe dovezi clare, acestea au fost utilizate de primă intenție în terapia empirică împotriva virusului SARS CoV-2. Toate aceste medicamente au fost asociate cu prelungirea intervalului corectat QT ca efect advers, lucru care a ridicat îngrijorări în ceea ce privește riscul de apariție a aritmiilor ventriculare în special torsada vârfurilor și moarte cardiacă subită (E.P. Rock, 2009).

Utilizarea **Ivermectinei** în tratamentul Covid 19 a stârnit o serie de controverse în lumea medicală, fiind un medicament utilizat în principal în medicina veterinară. Inițial au existat câteva studii care au demonstrat potențialul de scurtare al duratei de boală pe care îl poate avea Ivermectina însă ulterior studiile au avut rezultate contradictorii referitor la eficiența acestuia (Sabeena Ahmed, et al., 2021).

1.4.2 Terapie antiinflamatoare și imunomodulatoare

Tocilizumab este un anticorp monoclonal care acționează împotriva Interleukinei-6 și reduce astfel inflamația, concentrațiile crescute de IL-6 s-au demonstrat a fi un factor de prognostic negativ în cadrul infecțiilor Covid-19. Înainte de pandemia Covid-19 Tocilizumab era un medicament utilizat în mai multe afecțiuni inflamatorii precum poliartrita reumatoidă, arterita cu celule gigante și artrita idiopatică juvenilă sistemică (The RECOVERY Collaborative Group, 2021).

Utilizarea acestui medicament în cadrul infecției cu SARS-COV-2 a fost luată în considerare de echipe multidisciplinare după ce s-a demonstrat la un număr semnificativ de pacienți un răspuns inadecvat la administrarea de corticoizi sistemici și evoluția bolii cu necesar de utilizare Hy-Flow sau CPAP-NIV și internare în secții de terapie intensivă (HSE interim guidance, 2021). Două mari studii randomizate RECOVERY și REMAP-CAP au analizat și demonstrat beneficii ale supraviețuirii cu Tocilizumab în comparație cu îngrijirea medicală standard (Recovery Collaborative Group, 2021). Însa nu toate studiile au arătat aceleași rezultate. În studiul randomizat COVACTA, pentru pacienții internați cu boală COVID-19, tocilizumab nu a demonstrat îmbunătățirea mortalității la 28 de zile sau la 60 de zile dar a arătat scurtarea perioadei de spitalizare precum și zilele de terapie intensivă (Ivan O., 2022).

Un alt medicament utilizat în cursul pandemiei Covid-19 cu rol imunomodulator este **Anakinra**, primul medicament recombinant biologic, antagonist al receptorului IL-1 cu putere de inhibiție atât la nivelul IL-1 α cât și IL-1 β aprobat pentru tratamentul poliartritei reumatoide. Medicamentul prezintă o serie de avantaje unice față de alte medicamente utilizate în Covid-19 demonstrate printr-un profil superior de siguranță (P. Mehta, 2020). O metaanaliză ce a inclus 3179 de pacienți a relevat rezultate promițătoare prin reducerea nevoii de ventilație mecanică dar și prin reducerea mortalității. Se recomandă a fi utilizat mai mult în formele ușoare și moderate de boală pentru a se evita potențialele complicații legate de imunosupresie (Aliaie A.R, 2023).

Au fost studiați în mai multe studii randomizate și alți corticosteroizi sistemici precum **Metilprednisolonul** și **Hidrocortizonul** însă dimensiunea eșantionului la multe dintre studii nu a fost suficient de mare pentru a evalua eficacitatea acestor medicamente în tratamentul COVID-19. În prezent pe baza dovezilor disponibile, ghidurile recomandă următoarele: pot fi utilizați glucocorticoizi alternativi precum Prednison, metilprednisolon și hidrocortizon doar în lipsa disponibilității dexametazonei.

1.4.3 Tratamentul anticoagulant si antitrombotic

Încă de la începutul pandemiei Covid-19 s-a înregistrat un număr crescut de evenimente trombotice identificate atât la pacienții nespitalizați cât și la cei internați în spital, frecvența cea mai mare fiind raportată la pacienții critici (D. Jiménez, 2021). . Produsele pe bază de heparină au reprezentat prima linie de tratament pentru pacienții spitalizați , principalele avantaje ale acestora fiind reprezentate de costul scăzut, disponibilitate crescută și efecte secundare cunoscute, fiind în mod frecvent folosite în cadrul altor patologii pentru rolul lor profilactic dar și curativ (B.K. Tan, 2021). O serie de studii au analizat care este doza de anticoagulare optimă si s-au comparat efectele avute de anticoagularea în doza profilactică, în doză terapeutică și în doză intermediară dar creșterea dozei peste doza profilactică nu a reușit să își demonstreze beneficiul clinic (COVID-19 Treatment Guidelines Panel, 2019). În cadrul meta-analizei randomizate “ Optimal dosing of heparin for prophylactic anticoagulation in critically ill COVID-19 patients” au fost analizate rezultatele anticoagularii cu doza profilactică versus doza intermediară de anticoagulare cu heparine cu greutate moleculară mică pe un lot de 2130 de pacienți. Rezultatele arată că nu există nicio diferență semnificativă în ceea ce privește mortalitatea între cele două loturi în schimb, s-au înregistrat reduceri semnificative ale emboliei pulmonare la pacienții cu doza augmentată dar în același timp la același lot s-au înregistrat și evenimente cu risc hemoragic (U.S. Perepu, 2021). În prezent recomandările ghidurilor de tratament Covid-19 sunt următoarele: la pacienții spitalizați se preferă produsele pe bază de heparină în locul anticoagulantelor orale datorită timpului de înjumătățire mai scurt și al potențialului de antagonizare rapidă. Se recomandă doza terapeutică de anticoagulare doar în cazul în care nivelul D-Dimerilor este crescut peste limita superioară si nu există risc crescut de sângerare.

1.4.4 Tranfuzia de plasma convalescenta COVID-19

Transfuzia de plasmă convalescentă COVID-19 reprezintă un proces de imunizare pasivă care are la bază transferul artificial al plasmei supraviețuitorului imun, plasmă ce conține anticorpii bolii infecțioase.. O meta-analiză ce a inclus 25 de studii clinice cu un număr total de pacienți de 22.591 a ajuns inițial la concluzia că în comparație cu niciun tratament sau cu placebo, plasma convalescentă a reușit să reducă mortalitatea cu un raport de risc de 0,78. În schimb, după aplicarea unor corecții prin excluderea studiilor cu design diferit, rezultatele au fost mai puțin evidente iar semnificația statistică a rezultatului a fost la limită (Paola de

Candia, et al, 2021) rămânând până în prezent necunoscut beneficiul real al utilizării plamei cu anticorpi în cadrul tratamentului Covid-19.

1.4.5 Schimbul de plasmă terapeutic

Schimbul de plasmă terapeutic reprezintă o metodă de curățare extracorporeală a sângelui concepută pentru a îndepărta substanțele cu greutate moleculară mare, de peste 15000 daltoni, reversând astfel procesele patologice generate de prezența acestor substanțe în sânge (A.A. Kaplan, 2013). În ciuda lipsei de dovezi solide ce susțin utilitatea schimbului de plasmă în context infecțios sever precum sepsisul, experiența practică prin aplicarea metodei în multiple situații clinice a reprezentat un indicator favorabil pentru a fi încercată și în tratamentul formelor severe de Covid-19. Mai multe studii au constatat că terapia schimbului de plasmă nu reprezintă doar o terapie de salvare ci chiar o terapie alternativă ce se impune a fi aplicată chiar mai devreme în evoluția clinică a cazurilor de Covid-19 cu semne de agravare rapidă și caracteristici ale sindromului furtunii de citokine. În momentul în care a fost identificat statusul proinflamator dat de infecția cu Coronavirus a devenit evident că eliminarea unor cantități mari de citokine și blocarea activării furtunii de citokine înainte de disfuncția endotelială sistemică și apariția sindromului de disfuncție multiplă de organ, comportă un potențial terapeutic cu valență pozitivă în cursul vindecării de Covid-19 (P. Keith, 2020).

1.4.6 Tratamentul hipoxemiei

Pandemia Covid-19 a reprezentat o mare provocare în tratarea hipoxiei tradusă printr-o oxigenare inefficientă a țesuturilor. Stadiile inițiale ale Covid-19 au fost caracterizate de fenomenul “happy hypoxemia” ce se traduce prin hipoxemia fericită sau silențioasă în care, deși nivelul oxigenului din sângele arterial era scăzut, pacientul nu prezenta dispnee sau orice alt tip de disconfort respirator. La nivel histopatologic în acest stadiu s-au identificat descuamări ale pneumocitelor, afectare alveolară difuză cu formarea membranei hialine, caracteristici comune cu sindromul de detresă respiratorie acută (L. Gattinoni, et al., 2020; Y. Zheng, et al., 2021).

1.4.6.1 Oxigenoterapia convențională

A reprezentat prima strategie în combaterea hipoxemiei pacienților infectați cu SARS-CoV2. Oxigenul poate fi administrat pacientului prin mai multe interfețe precum canula nazală, masca facială simplă, masca facială cu rezervor și mască Venturi. Administrarea pe canulă nazală a oxigenului se poate face cu un flux ce variază între 1 și 6 litri/minut și realizează fracția inspiratorie de oxigen, FiO₂, între 25 și 40%.

1.4.6.2 *Canula nazală High-Flow (HFNC)*

Este un sistem de suport ventilator în care se plasează o canulă specială în nările pacientului pentru a asigura livrarea relativ etanșă de oxigen, cu un flux de până la 60 de litri/minut, cu o concentrație cuprinsă între 21 % până la un maxim de 100 %. Dispune de un umidificator de aer și un încălzitor reglabil cu posibilitatea de a încălzi aerul la o temperatură între 31°C și 37 °C (A. Eden, 2005). Odată cu utilizarea acestor dispozitive în timpul pandemiei Covid-19, clinicienii au remarcat nu numai o îmbunătățire a confortului pacientului ci și o ameliorare a evoluției clinice. Un studiu publicat în iunie 2022 arată că utilizarea precoce a terapiei cu HFNC la pacienții cu necesar în creștere de oxigen, dar înainte de dezvoltarea ARDS-ului, s-a asociat cu o scădere a numărului de zile de terapie intensivă semnificativă statistic iar scăderea mortalității a fost foarte aproape de pragul semnificativ statistic (Laura García-Pereña, et al., 2022). Într-un alt studiu având un lot de 170 de pacienți, care a comparat efectele oxigenoterapiei convenționale cu HFNC, s-a constatat că necesarul de intubație oro-traheală a fost mai mic în grupul HFNC.

1.4.6.3 *Ventilația non-invazivă cu presiune pozitivă continuă în căile aeriene CPAP-NIV*

Ventilația non-invazivă reprezintă livrarea de oxigen sau a suportului ventilator prin intermediul unei măști faciale, eliminând sau temporizând altfel necesitatea unei intubații endotraheale (Nava S, Hill N., 2009). Din punct de vedere fiziologic ventilația non-invazivă are beneficii comparabile cu ventilația invazivă prin reducerea travaliului respirator și îmbunătățirea schimbului gazos. Ventilația non-invazivă acționează prin crearea unei presiuni pozitive la nivelul căilor aeriene, presiunea din afara toracelui depășind-o pe cea din interior și astfel va antrena o mișcare a fluxului de aer în sensul gradientului de presiune deci spre interiorul plămânilor, scăzând astfel efortul respirator al pacientului (Guideline BT, 2002). În același timp ajută la menținerea toracelui expansionat ceea ce se traduce printr-o

creștere a capacității reziduale funcționale după un expir normal, aerul rămas în alveolele pulmonare fiind disponibil pentru schimburi gazoase dar are în același timp și un rol special în prevenirea fenomenului de atelectazie (Lumb A., 2005). De-a lungul pandemiei tehnicile de ventilație non-invazivă au reprezentat standardul de aur în cazurile moderate și severe de Covid-19, fără a avea dovezi incontestabile ale superiorității metodei. La sfârșitul anului 2022 au fost publicate rezultatele unei metaanalize ce a cuprins 7 studii relevante cu 2831 de pacienți incluși ce a comparat eficiența oxigenoterapiei convenționale cu ventilația non-invazivă la pacienții infectați cu SARS-CoV2. Rezultatele relevă o reducere a riscului de intubație endotraheală și a mortalității în grupul celor ventilați invaziv, fără a se evidenția scăderea numărului de zile de spitalizare în niciuna din grupe (Vinesh Kumar, et al., 2022).

1.4.6.4 Ventilația invazivă

La debutul pandemiei Covid-19 ventilația mecanică era propusă ca una din principalele opțiuni terapeutice salvatoare de viață. La scurt timp s-a observat însă că mortalitatea pacienților ventilați mecanic variază între 30 și 97% în ciuda aplicării metodelor de ventilație protectivă. (G. Bellani, et al., 2016). Pentru această rată crescută a mortalității pot fi incriminate complicațiile asociate evoluției sindromului de detresă respiratorie și dezvoltarea insuficienței multiple de organ dar în același timp, ventilația mecanică invazivă și complicațiile acesteia s-au demonstrat a avea un rol important în creșterea mortalității ca factor independent. Deși multe dintre complicațiile asociate ventilației mecanice invazive sunt comune pentru pacienții Covid-19 și non-Covid, unele dintre aceste complicații au apărut mai frecvent în timpul pandemiei, crescând astfel severitatea și agravând prognosticul pacienților Covid-19 care au prezentat o mortalitate mai crescută (G. Bellani, et al., 2016; S. Richardson, 2020). Indicațiile ventilației mecanice invazive sunt stopul respirator, insuficiența respiratorie acută și sindromul de detresă respiratorie acută, tahipneea (frecvența respiratorie peste 30 respirații/minut) și capacitatea vitală mai mică de 15ml/kg. Între complicațiile pulmonare s-a întâlnit frecvent pneumonia asociată ventilatorului (VAP – Ventilator-Associated Pneumonia) mai ales în cazul pacienților Covid-19 cu necesar prelungit de ventilație mecanică (J. Udi, C.N. Lang, V. Zotzmann, et al., 2021). Studiile au arătat că frecvența apariției acestei complicații a fost mai mare la pacienții Covid-19 decât la cei non-covid cu alte cauze de sindrom de detresă respiratorie acută precum virusul Influenza. Cauzele frecvente generatoare de VAP sunt microaspirații de la nivel oro-faringian facilitate de imunitatea scăzută a pacientului, activitatea mucociliară scăzută

secundar folosirii sedării profunde și ventilația prelungită (A.I. Ritchie, A. Singanayagam, 2020).

1.4.7 ECMO – Oxigenarea cu membrană extracorporeală

După epuizarea tuturor metodelor convenționale de oxigenare și după eșecul utilizării parametrilor ventilatori maximali, ECMO poate fi considerată o terapie de salvare (A. Zangrillo, et al., 2013). Conceptul acesteia este unul simplu, oxigenarea sângelui pacientului are loc prin intermediul unei membrane extracorporeale, în același timp îndepărtându-se și dioxidul de carbon însă punerea terapiei în practică poate fi o adevărată provocare ce necesită o tehnică laborioasă, personal calificat și echipamente speciale, toate acestea adaugându-se riscurilor pe care terapia le are: sângerarea, tromboembolismul, coagulopatii, infecții, ischemie de membre, convulsii, accident vascular cerebral ischemic sau hemoragic. De menționat este că această procedură nu are un rol terapeutic în sine, ci doar susține oxigenarea pacientului cu afectare pulmonară severă și îi oferă acestuia timpul necesar vindecării sau, în unele cazuri, până la transplantul pulmonar (A. Bharat, et al., 2021).

1.4.8 Vaccinul

Pentru că cel mai bun tratament este prevenția, încă de la începutul pandemiei cercetătorii au căutat potențiale molecule imunogene, epitop sau antigen, pentru a dezvolta un vaccin eficient cu rol în stoparea pandemiei. Începând din 22 septembrie 2022 a început un program global de vaccinare cu folosirea unui vaccin cu un design sigur și eficient ce stimulează atât răspunsul imun umoral cu producția de anticorpi cât și răspunsul imun celular cu producția secundară de CD4 și CD8. Pentru a spori imunitatea în fața noilor tulpine apărute, o a treia doză suplimentară a fost recomandată la un interval de aproximativ șase luni de la a doua doză (A. Vitiello, et al., 2021). În ciuda beneficiilor incontestabile aduse de vaccin, o serie de speculații fără fundament științific au fost lansate urmate de o tendință anti-vaccinare, subiectul vaccinării rămânând chiar și în prezent unul intens dezbătut.

2 CAPITOLUL 2 - Abordarea terapeutică la pacienții critici cu infecție respiratorie SARS CoV-2

2.1 Motivația alegerii temei

Motivația din spatele selectării temei „Abordare terapeutică la pacienții critici cu infecție respiratorie SARS-CoV-2” este determinată de nevoia imperioasă de a aborda provocările complexe pe care le ridică pandemia. Printr-o explorare riguroasă a acestei teme, această cercetare dorește să clarifice unele aspecte teoretice, să îmbunătățească rezultatele clinice și să contribuie la efortul științific mai larg de combatere a impactului infecției cu virusul Sars-Cov-2 asupra pacientului. Ținând cont de toate aceste considerente expuse anterior, am decis efectuarea acestei cercetări clinice, ca un studiu particular, personal, prin care doresc să expun relația și eficiența existentă între diversele metode de terapie abordate în cazul pacienților critici diagnosticați cu infecție acută cu SARS- CoV-2.

2.2 Metodologia generală a cercetării

Considerații etice

Prelevarea și prelucrarea datelor s-au realizat respectând anonimatul pacienților. S-a obținut avizul Comisiei de Bioetică a Spitalului Județean de Urgență Sf Apostol Andrei, din Galați, în vederea accesării și colectării informațiilor cu caracter personal ale pacienților, din baza de date a spitalului și a Secției Clinice ATI, arhivată electronic sau pe hârtie (foi de observație, registre de consultații), ca și a imaginilor obținute în urma evaluărilor imagistice.

Consimțămintele au fost realizate ținându-se cont de legislația actualmente în vigoare a Organizației Mondiale a Sănătății și Uniunii Europene privind cercetarea pe subiecți umani în domeniul medical, dar și ținând cont și de ultima versiune a Declarației Drepturilor Omului de la Helsinki. Așadar, studiul de față a fost demarat după ce s-a obținut acordul Comisiei de Etică a Spitalului Județean de Urgență Sf Apostol Andrei, Galați.

Design-ul studiului

Design-ul ales pentru această cercetare este un studiu de cohortă retrospectiv, care folosește ca metodologie principală de studiu componente cantitative pentru a investiga corespunzător intervențiile terapeutice la pacienții critici cu infecție respiratorie SARS-CoV-

2. Acest design este deosebit de potrivit pentru colectarea datelor despre evenimente desfășurate în timp real și oferă o analiză retrospectivă a rezultatelor diferitelor abordări terapeutice.

2.3 Scop și Obiective

Scopul acestei cercetări constă în investigarea și înțelegerea detaliată a strategiilor terapeutice aplicate pacienților critici afectați de infecția acută cu virusul SARS-CoV-2, având ca finalitate îmbunătățirea înțelegerii și a dinamicii complexe dintre intervenții și rezultatele clinice. Explorând un set de date divers din analiza a 108 cazuri, acest studiu încearcă să contribuie cu informații valoroase în gestionarea cazurilor severe de COVID-19 și să îmbunătățească practicile medicale bazate pe dovezi în medii clinice reale.

Obiectivele acestui studiu sunt următoarele:

- Evaluarea impactului variabilelor demografice
- Analiza eficacității diferitelor tipuri de ventilație
- Corelația dintre investigațiile paraclinice și rezultatele terapeutice
- Examinarea relației dintre rezultatele imagistice și succesul tratamentului
- Analiza parametrilor echilibrului acido-bazic și corelația acestora cu evoluția clinică
- Identificarea predictorilor succesului terapeutic în analizele multivariate
- Analiza pe subgrupuri pe baza caracteristicilor demografice și clinic

3 CAPITOLUL 3 - ASPECTE EPIDEMIOLOGICE ALE PACIENȚILOR DIAGNOSTICAȚI CU SARS-CoV-2

3.1 Introducere

Infecția cu virusul SARS-CoV-2, care provoacă boala cunoscută sub denumirea de COVID-19, a fost subiectul unei pandemii fără precedent în secolul nostru. Începând cu apariția primelor cazuri în orașul Wuhan din China la sfârșitul anului 2019, virusul a avut o propagare rapidă la nivel global, afectând milioane de oameni și punând la încercare sistemele de sănătate din întreaga lume. În acest context, aspectele epidemiologice ale pacienților diagnosticați cu SARS-CoV-2 au devenit esențiale pentru înțelegerea evoluției bolii, a factorilor de risc și pentru dezvoltarea unor strategii eficiente de prevenire și control.

3.2 Material și metode

Lotul final de studiu este alcătuit dintr-un număr final de 108 subiecți. Acesta este format din indivizi diagnosticați cu SARS-CoV-2 care pe parcursul evoluției bolii au fost internați pe Secția de Anestezie și Terapie Intensivă. Unitatea sanitară de referință pentru această cercetare este, așa cum am afirmat anterior, reprezentată de Spitalul Județean de Urgență Sf. Apostol Andrei, Galați.

3.3 Rezultate

În acest subcapitol am analizat distribuția eșantionului dependent de caracteristicile socio-demografice, comorbidități, s-a efectuat o analiză statistică concretizată pe cronologia diagnosticului SARS-CoV-2, admiterea pe ATI și numărul de zile de boală, motivele internării și starea subiecților la momentul luării în evidență, evaluarea statistică a parametrilor clinico-paraclinici în dinamică, precum și despre utilizarea oxigenoterapiei sau a altor mijloace terapeutice.

3.4 Discuții

Lotul de studiu a cuprins 57,4% bărbați și 42,6% femei. Predominanța participanților de sex masculin în lotul studiat arată o afectare crescută a acestora în raport cu sexul feminin și ajută la interpretarea datelor în contextul SARS-CoV-2. Studii precum (Mukherjee & K., 2021) și (Kushwaha, et al., 2021) raportează, de asemenea, un eșantion dominat de bărbați în cercetarea SARS-CoV-2, în concordanță cu aceste constatări. Cu toate

acestea, (Kopel, et al., 2020) au observat un raport de gen mai echilibrat, evidențiind diferențele demografice potențiale între studii.

Vârsta medie a fost de 68,87 ani cu o abatere standard de 14,426, indicând o variabilitate semnificativă de vârstă. Vârsta medie din acest studiu este relativ mai mare în comparație cu Boehmer, et al., 2020, care au raportat o scădere a vârstei medii de la 43 la 37 de ani.

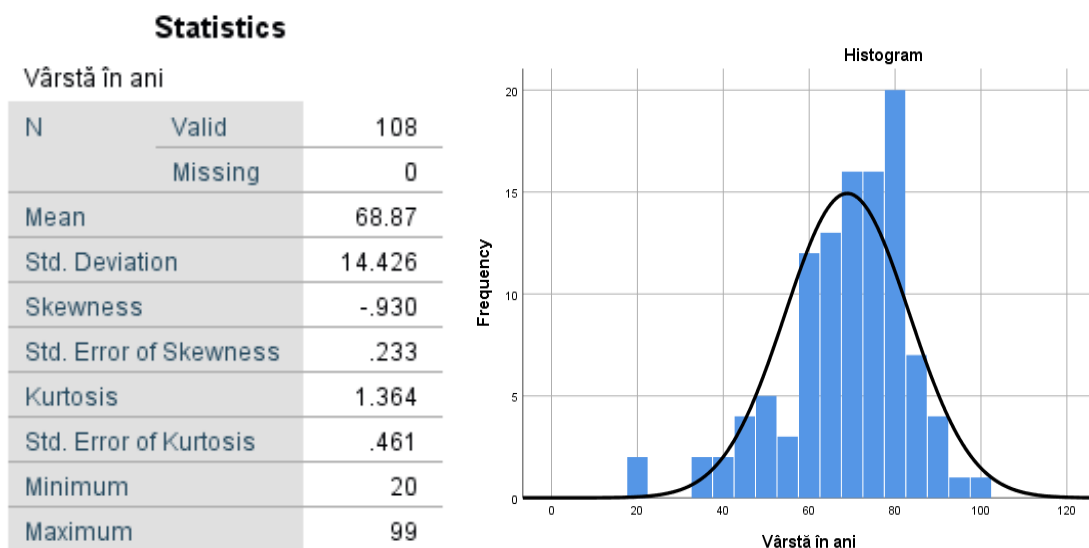


Figura 1.4.8 Statistică descriptivă a distribuției în funcție de vârstă și histogramă în funcție de vârstă

Atât testele Chi-pătrat Pearson, cât și Rația de probabilitate sugerează că nu există o asociere semnificativă între vârstă și sex în populația studiată. Cu toate acestea, nota de precauție cu privire la numărările așteptate necesită o analiză atentă și pot fi justificate analize sau ajustări suplimentare pentru a asigura soliditatea concluziilor desprinse din această evaluare.

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	40.869 ^a	44	.607
Likelihood Ratio	53.189	44	.161
N of Valid Cases	108		

a. 90 cells (100.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .43.

Figura 3.4.2 Test de independență chi pătrat între vârsta și sexul pacienților

Simptomatologia prezentă la admisia în ATI este redată în tabelul subiacent:

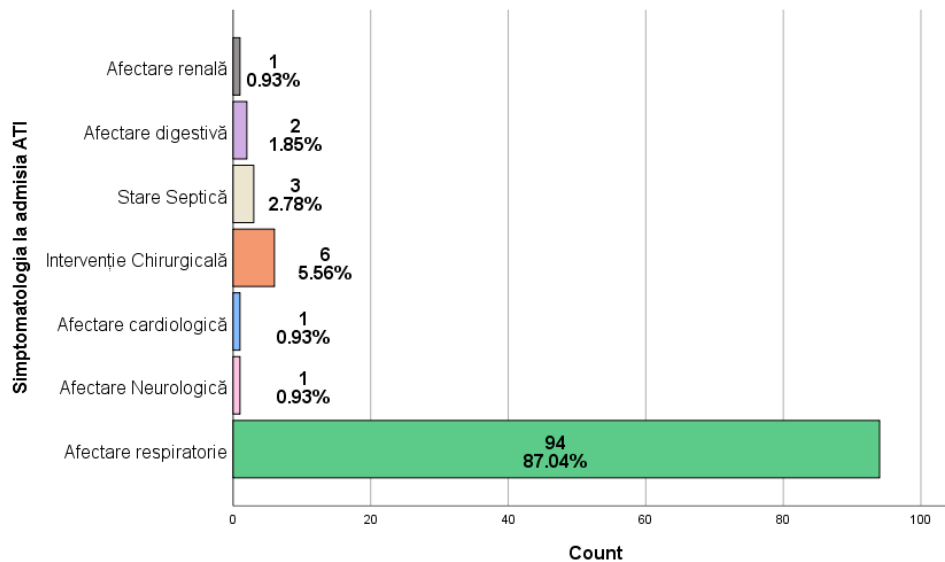


Figura 3.4.3 Simptomatologia regăsită în cadrul lotului la momentul internării în ATI

Studiul comorbidităților la pacienții infectați cu SARS-CoV-2 are o importanță capitală în dezlegarea interacțiunii complicate dintre condițiile de sănătate preexistente și cursul COVID-19.

- Existența accidentelor vasculare cerebrale prezintă o distribuție cvasiegală la nivelul lotului, valoarea testului chi pătrat fiind de .0619
- Boala cronică renală predomină la pacienții de sex masculin (72.7%)
- Dintre cei 32 de subiecți care au asociat valori ale IMC peste limita maxim admisă, cea mai mare pondere (68.8%) aparține subgrupului de pacienți de sex masculin
- Aproximativ aceeași distribuție este remarcată în cazul celor care prezintă în antecedente patologie cardiacă de tipul cardiopatie ischemică cronică (60.7% pondere predominantă pentru cei de sex masculin), insuficiență cardiacă congestivă, fibrilație atrială (distribuție cvasiegală raportată la sexe), hipertensiunea arterială (61.5% majoritar pentru subiecții de sex masculin).
- În cele din urmă, pentru pacienții de sex masculin, se remarcă incidența crescută a diabetului zaharat în antecedente (cu o diferență procentuală de aproximativ 10%)

		Sex				Valoare test Chi pătrat
		Masculin		Feminin		
		Count	Row Valid N	Count	Row Valid N	
Accident vascular cerebral	Nu	57	58.2%	41	41.8%	0.619
	Da	5	50.0%	5	50.0%	
Boala Cronică Renală	Nu	46	53.5%	40	46.5%	0.103426717
	Da	16	72.7%	6	27.3%	
Obezitate	Nu	40	52.6%	36	47.4%	0.121905264
	Da	22	68.8%	10	31.3%	
Cardiopatie Ischemică Cronică	Nu	45	56.3%	35	43.8%	0.680953654
	Da	17	60.7%	11	39.3%	
Insuficiență cardiacă cronică	Nu	42	56.8%	32	43.2%	0.840122486
	Da	20	58.8%	14	41.2%	
Fibrilație Atrială	Nu	50	58.1%	36	41.9%	0.760961515
	Da	12	54.5%	10	45.5%	
Hipertensiune arterială	Nu	22	51.2%	21	48.8%	0.285772378
	Da	40	61.5%	25	38.5%	
Diabet Zaharat	Nu	41	58.6%	29	41.4%	0.739865656
	Da	21	55.3%	17	44.7%	

Această lucrare de cercetare, analizează și profilurile biomarkerilor la pacienții infectați cu SARS-CoV-2. Rezultatele dezvăluie modificări dinamice ale markerilor fiziologici și implicațiile acestora pentru recuperare, cu perspective care pot fi comparate cu alte studii.

Statistics										
		Valoare leucocite la internare în ATI	Valoarea neutrofile la internare în ATI	Valoare proteina C reactivă la internare în ATI	Valoare VSH la internare în ATI	Valoare Procalcitonină la internare în ATI	Valoare LDH la internare în ATI	Valoare D-Dimeri la internare în ATI	Valoare INR la internare în ATI	Valoare APPT la internare în ATI
N	Valid	107	108	104	107	103	108	108	108	108
	Missing	1	0	4	1	5	0	0	0	0
Mean		13.0297	86.7722	113.1798	77.5701	3.3890	1392.4815	3.6447	1.4203	36.5704
Std. Deviation		7.83054	11.00848	80.71447	39.53768	8.03898	929.47412	1.28139	4.6844	16.66440
Skewness		1.867	-4.955	1.186	.091	3.917	1.426	.640	1.630	2.331
Std. Error of Skewness		.234	.233	.237	.234	.238	.233	.233	.233	.233
Kurtosis		4.757	35.967	1.947	-.510	15.957	3.825	1.068	5.932	7.516
Std. Error of Kurtosis		.463	.461	.469	.463	.472	.461	.461	.461	.461
Minimum		.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00
Maximum		48.05	97.50	425.00	178.00	45.00	5855.00	7.76	3.72	114.40

Figura 3.4.3 Evaluarea statistică a investigațiilor paraclinice la momentul internării pe ATI

		Statistics								
		Valoarea leucocite la externarea din ATI	Valoarea neutrofilelor la externarea din ATI	Valoarea Proteinei C reactive la externarea din ATI	Valoarea VSH la externarea din ATI	Valoarea Procalcitonin ei la externarea din ATI	Valoarea LDH la externarea din ATI	Valoarea D-dimerilor la externarea din ATI	Valoarea INR-ului la externarea din ATI	Valoarea APPT la externarea din ATI
N	Valid	107	108	107	107	104	108	108	108	108
	Missing	1	0	1	1	4	0	0	0	0
Mean		9.8163	57.0935	66.7493	44.2243	3.1496	992.5500	41.0414	1.0799	25.2435
Std. Deviation		9.11397	43.71876	81.73597	47.37751	9.70497	1364.93440	303.96648	1.17604	24.76014
Skewness		.568	-.519	1.142	.669	5.887	3.484	8.601	2.953	1.498
Std. Error of Skewness		.234	.233	.234	.234	.237	.233	.233	.233	.233
Kurtosis		-.254	-1.704	.422	-.835	41.835	20.429	77.507	17.073	5.595
Std. Error of Kurtosis		.463	.461	.463	.463	.469	.461	.461	.461	.461
Minimum		.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00
Maximum		38.57	97.60	302.70	164.00	81.04	10416.00	2905.00	8.83	154.40

Figura3.4.4 Evoluția investigațiilor paraclinice în cadrul lotului studiat

Comparativ cu studii similare, numărul mediu de leucocite la externare (9,82 *1000/microlitru) demonstrează o scădere semnificativă, indicând o rezoluție a răspunsului imun acut. De asemenea, numărul de neutrofile scade (medie 57,09*1000/microlitru), aliniindu-se cu inflamația redusă. Nivelurile CRP rămân crescute (medie: 66,75), subliniind inflamația persistentă în timpul recuperării.

COVID-19 continuă să evolueze, protocoalele de tratament pot fi actualizate pentru a reflecta cele mai actuale cunoștințe și linii directoare. Acest lucru subliniază importanța ca profesioniștii din domeniul sănătății să rămână informați cu privire la cele mai recente cercetări și practici bazate pe dovezi pentru a asigura îngrijirea optimă a pacientului.

În ceea ce privește terapia cu corticosteroizi în tratamentul COVID-19, aceasta joacă un rol vital în gestionarea răspunsului inflamator declanșat de virus, mai ales în cazurile severe. Dexametazona, în special, a fost studiată pe larg și recomandată pentru cazurile severe de COVID-19 care necesită suport respirator. Capacitatea sa de a modula răspunsul imun a demonstrat că reduce mortalitatea în aceste cazuri.

Este esențial să subliniem că utilizarea corticosteroizilor în tratamentul COVID-19 nu este aplicată universal și ar trebui să fie evaluată cu atenție pe baza profilurilor individuale ale pacientului și a progresiei bolii. Deși au dovedit eficacitatea în reducerea mortalității în cazuri severe, utilizarea lor în cazuri ușoare sau moderate nu este recomandată și chiar poate prezenta riscuri potențiale.

Datele prezentate arată diversitatea terapiei cu corticosteroizi în cadrul cazurilor studiate, o proporție semnificativă neavând corticosteroizi (28,7%). Dexametazona este cel mai frecvent utilizat corticosteroid (63,0%), în conformitate cu beneficiile sale stabilite în cazurile severe.

În unele cazuri, au fost administrate combinații de corticosteroizi, reflectând abordarea individualizată a tratamentului.

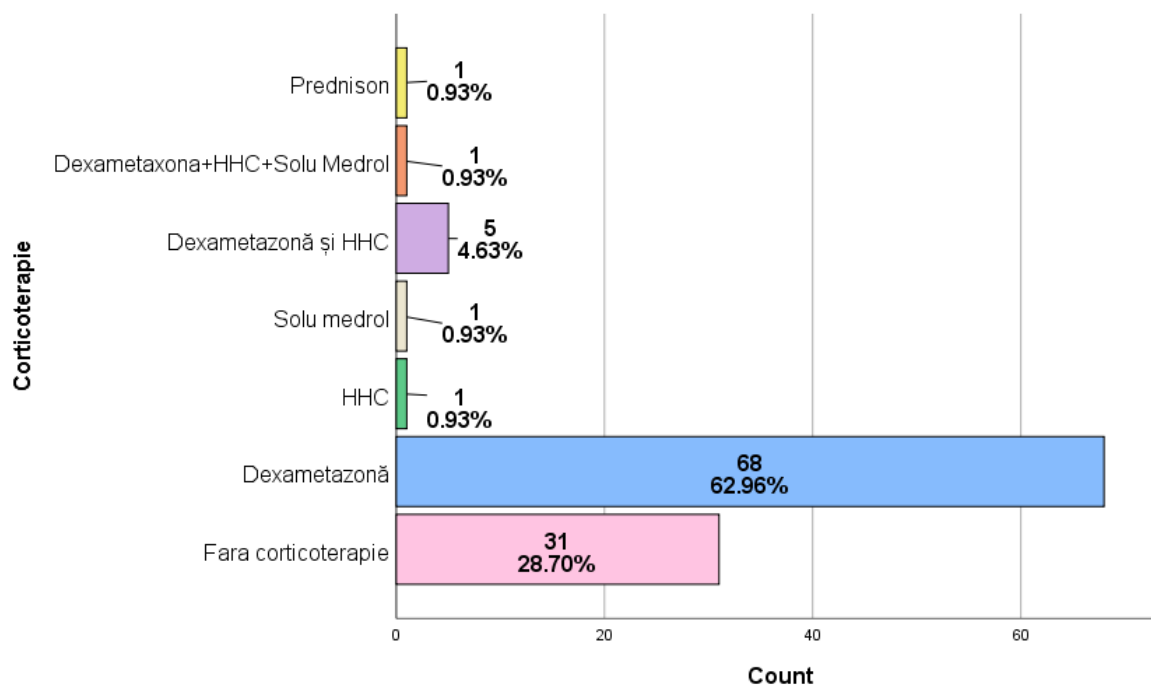


Figura 3.4.5 Corticoterapia utilizată în cadrul lotului

3.5 Concluzii

Studiul a relevat o predominanță semnificativă a pacienților de sex masculin comparativ cu sexul feminin. Vârsta medie mai mare a participanților la acestui studiu, în comparație cu alte cercetări, s-a datorat faptului că primele focare de Covid-19 în județul Galați au apărut în două cămine de bătrâni și confirmă importanța vârstei ca factor de severitate în COVID-19.

Studiul a subliniat efectele agravante ale accidentului vascular cerebral, adesea însoțit de patologii cardiovasculare, asupra COVID-19 din cauza răspunsurilor inflamatorii crescute și a tulburărilor de coagulare. Această observație se aliniază cu cercetările anterioare și subliniază rata crescută a mortalității la pacienții cu AVC cu COVID-19.

Cercetarea a oferit perspective asupra prevalenței tratamentelor antivirale și antibiotice specifice. Medicamentele antivirale precum Remdesivir au fost administrate unei părți semnificative a populației, evidențiind eforturile în curs de combatere a virusului. Au fost prescrise și antibiotice, subliniind importanța gestionării judicioase a infecțiilor bacteriene secundare.

În concluzie, acest studiu contribuie cu informații asupra datelor demografice, profilurilor clinice, strategiilor de tratament și markerilor fiziologici ai pacienților cu COVID-19. Aceste date subliniază complexitatea managementului COVID-19, importanța îngrijirii individualizate și nevoia continuă de cercetare pentru a îmbunătăți înțelegerea bolii și a optimiza protocoalele de tratament. Studiile suplimentare cu eșantioane mai mari sunt esențiale pentru validarea și extinderea acestor protocoale.

4 CAPITOLUL 4 - STUDIU ASUPRA UTILIZĂRII MODURILOR DE VENTILAȚIE LA PACIENȚII DIN LOTUL ANALIZAT

4.1 Introducere

În ultimii ani, comunitatea medicală a prezentat un interes din ce în ce mai mare pentru explorarea strategiilor avansate de suport respirator la pacienții critici cu infecție cu Sars-Cov-2 admiși în unitățile de terapie intensivă, unde alegerea între presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP) și terapia cu canule nazale cu debit mare (HFNT) rămâne o decizie de primă intenție. Acest subcapitol analizează studiul efectuat pentru a evalua eficacitatea și rezultatele CPAP versus HFNT în cazul pacienților critici, infectați cu virusul SARS-CoV-2.

4.2 Material și metode

Studiul a inclus un total de 108 subiecți, toți fiind diagnosticați cu COVID-19. Datele pacienților, inclusiv datele demografice, istoricul medical și parametrii respiratori de bază (SpO₂, CO₂ din sânge și O₂ din sânge), au fost colectate din foile de observație. Accentul principal a fost pe monitorizarea utilizării CPAP non-invaziv, HFNO și a ventilației mecanice invazive pe parcursul studiului. În plus, numărul de zile în care fiecare mod de ventilație a fost folosit pentru fiecare pacient a fost înregistrat și analizat ulterior prin intermediul elementelor de statistică descriptivă. Durata fiecărui mod de ventilație, exprimată în zile, a fost rezumată folosind media și abaterea standard, caracteristici specifice statisticii descriptive.

4.3 Eficiența utilizării CPAP non invaziv și a HFNT la pacienții critici cu COVID-19 (Manole et al., 2024)

Oxigenoterapie convențională este insuficientă pentru majoritatea pacienților cu COVID-19 din serviciile de terapie intensivă. Deși prognosticul pacienților cu insuficiență respiratorie de alte etiologii se îmbunătățește prin inițierea ventilației mecanice invazive, rata mortalității este extrem de ridicată în rândul pacienților cu COVID-19 intubați.

Experiența personală a demonstrat că oxigenarea optimă, fie prin administrarea de oxigen cu flux înalt pe canulă nazală, fie prin ventilație mecanică non invazivă, au dat rezultate mai bune la pacienții critici covid pozitivi admiși în Secția de terapie intensivă a Spitalului Clinic Județean de Urgență Galați. HFNO este o tehnică relativ nouă, utilizată în managementul insuficienței respiratorii acute, asigurând ,prin intermediul unei canule nazale, oxigen anterior încălzit și umidificat, la un debit de 60 până la 100 L pe minut și o concentrație de până la 100 %.

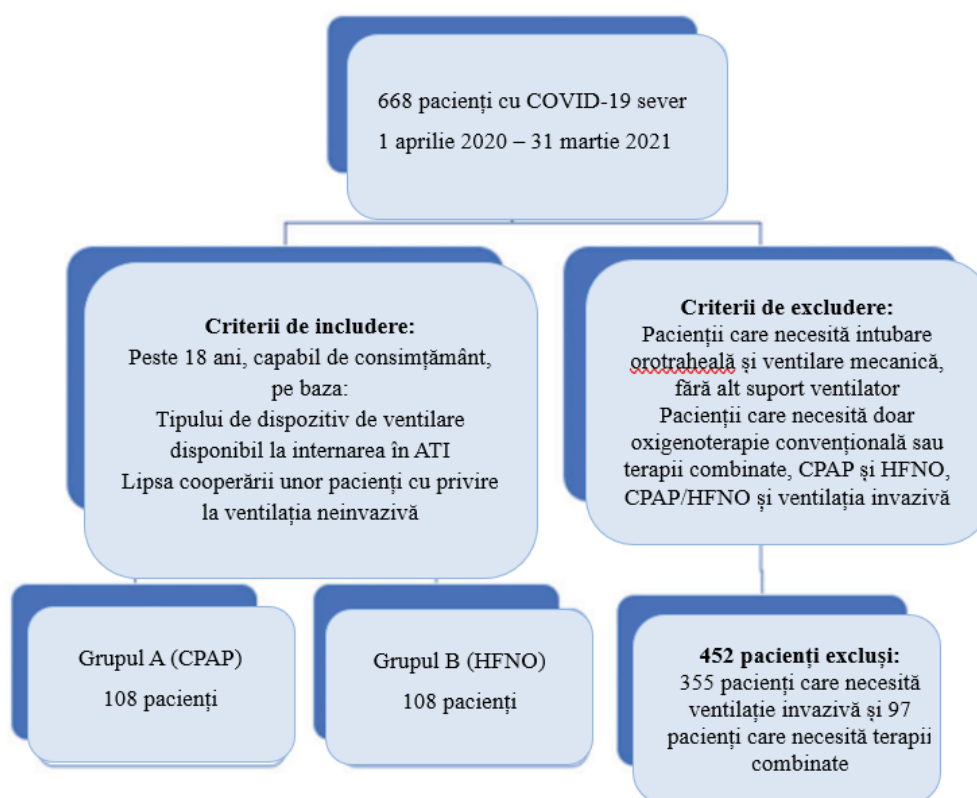


Figura 4.. Selectarea grupului de pacienți. ATI, Secția de Anestezie și Terapie intensivă; CPAP, presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii; HFNO, oxigenoterapia cu debit mare pe canulă nazală(Manole C., et al.,2024)

Ventilația non invazivă cu presiune pozitivă, continuă reprezintă o tehnică de suport ventilator care folosește o altă interfață decât sonda orotraheală, cum ar fi masca facială, masca full- face sau cortul facial. Rezultatele clinice au arătat că utilizarea CPAP non invaziv și HFNO pentru tratamentul insuficienței respiratorii acute hipoxemice din Covid au fost asociate cu rezultate bune, scăzând nevoia de intubație orotraheală, ventilația mecanică invazivă și ratele de mortalitate (Manole C. et al.,2024).

O meta analiză a 58 de studii, a concluzionat că nu există un consens cu privire la utilizarea suportului ventilator non invaziv la pacienții covid pozitivi și că informațiile despre indicațiile de inițiere sau suprimare a acestor terapii, sunt neclare.

Din cauza lipsei de consens în ceea ce privește utilizarea diferitelor modalități de suport ventilator la pacienții cu forme severe de COVID-19, scopul prezentului studiu a fost acela de a analiza comparativ rezultatele utilizării CPAP-NIV și HFNO la pacienții tratați în secția ATI a Spitalului Clinic de Urgență Galați. Am decis lărgirea lotului studiat, față de cel utilizat inițial la debutul cercetării, pentru a vedea dacă rata mortalității în grupul pacienților intubați și ventilați mecanic se menține la fel de ridicată și dacă supraviețuirea este mai ridicată la cei ventilați non-invaziv. Rezultatele acestui studiu din teza de doctorat au fost publicate în *Journal of International Medical Research* 2024, vol.52, DOI: 10.1177/03000605231222151, Manole C. et al.

4.3.1. METODE

Am utilizat un studiu de cohortă comparativ retrospectiv, ce a implicat 668 de pacienți adulți cu COVID-19 ce au fost internați în Secția ATI a Spitalului Clinic de Urgență Galați, în perioada 1 aprilie 2020- 31 martie 2021. Au fost analizate 2 grupuri de pacienți, primul la care s-a utilizat CPAP non invaziv(n=108) și al doilea la care a fost folosit oxigen cu flux înalt administrat pe canulă nazală (n=108). Criteriile de includere în studiu au fost insuficiența respiratorie acută asociată infecției cu Sars-Cov-2, hipoxemia și dispneea moderată sau severă.

Criteriile de includere pentru pacienții care au primit HFNO, au fost:

- Anxietatea asociată metodei, claustrophobia determinate de masca CPAP și implicit refuzul pacientului.
- Toleranță mai mare pentru HFNO decât pentru CPAP.
- Boală pulmonară preexistentă care predispune la apariția pneumotoraxului / pneumomediastinului (adică patologii asociate cu emfizem pulmonar, neoplasm bronhopulmonar, sechele ale tuberculozei pulmonare sau astm bronșic).
- Număr limitat de ventilatoare necesare pentru CPAP.

Criteriile de selecție CPAP au fost următoarele:

- Grad scăzut de anxietate și toleranță ridicată la CPAP.
- Absența patologiilor preexistente care predispun la apariția pneumotoraxului / pneumomediastinului în timpul utilizării ventilației mecanice cu presiune pozitivă.

Pacienții din ambele grupuri au necesitat doze mici frecvente de sedare pentru a-și reduce nivelul de anxietate fără a afecta starea lor de conștiență. Pacienții din grupul HFNO au adoptat prone position, timp de 10 până la 16 ore pe zi.

Criteriile pentru terapia invazivă cu oxigen au fost aterarea severă a stării de conștiență, efort respirator sever crescut care a necesitat utilizarea mușchilor accesorii sau o frecvență respiratorie de >30 respirații / minut, risc de pneumonie de aspirație și acidoză sever decompensată ($\text{pH} < 7,2-7,25$). Intubația orotraheală a fost necesară cu puțin timp înainte de deces pentru pacienții selectați (având în vedere că intubația orotraheală este necesară și în timpul manevrelor de resuscitare).

Criteriile de excludere din studiu au fost incapacitatea de a furniza consimțământul informat scris pentru participarea la studiu, sarcina și alăptarea și valori aberante (pacienți cu rezultate extreme ale testelor de laborator de rutină, inclusiv viteza de sedimentare a eritrocitelor și concentrațiile de procalcitonină, fibrinogen, feritină și proteină C reactivă). Pacienții care au suferit recent proceduri chirurgicale sau au avut alte afecțiuni non-respiratorii care au necesitat terapie intensivă au fost, de asemenea, excluși.

Am luat în considerare următoarele criterii de excludere pentru ambele grupuri:

- Pacienți cu indicație pentru intubație orotraheală de la admisia în ATI.
- Pacienții internați la ATI care au necesitat orice combinație a următoarelor terapii: terapia convențională cu oxigen, CPAP, HFNO sau intubația orotraheală inițială urmată de oricare dintre cele trei terapii menționate mai sus.

În ceea ce privește alegerea inițială a CPAP sau HFNO pentru pacienții internați la ATI, din cauza numărului mic de paturi ATI COVID-19 existente în regiunea noastră, Spitalul Clinic Județean fiind singurul cu o Secție ATI funcțională cu linie de gardă permanentă, nu am putut include vârsta, sexul sau comorbiditățile drept criterii. Prin urmare, terapia a fost aleasă pe baza disponibilității unui post echipat cu CPAP sau HFNO și a criteriilor menționate mai sus.

Pacienții au fost monitorizați în timpul spitalizării în ATI și nu au fost disponibile date complete pentru toți pacienții. Punctul final al studiului a fost numărul total de decese în ATI. Eșecul CPAP și HFNO a contribuit la mortalitatea în ATI, deoarece pacienții transferați de la ATI la secția medicală nu au necesitat nici intubație oro-traheală, nici ventilație invazivă. Pacienții care au decedat în ATI au fost cei intubați de la admisie, cei a căror stare s-a înrăutățit din cauza insuficienței respiratorii sub HFNO sau CPAP, necesitând ventilație invazivă timp de câteva zile, sau cei care au necesitat intubație în timpul resuscitării cardio-respiratorii. De menționat că primele recomandări ale SRATI includeau intubația oro-traheală și ventilația mecanică invazivă, ca primă intenție la pacientul critic Covid. Experiența noastră a demonstrat o rată mare a mortalității în aceste cazuri, o durată crescută a zilelor de staționare în ATI cu creșterea costurilor și de multe ori cu depășirea resurselor financiare disponibile la acel moment.

Acest studiu a fost realizat în conformitate cu liniile directoare ale Declarației de la Helsinki (urmând liniile directoare STROBE) și aprobat de Consiliul de Etică al Spitalului Clinic de Urgență „Sfântul Apostol Andrei” din Galați (numărul de aprobare 20924 la 22 septembrie 2021). Consimțământul informat scris pentru publicare a fost obținut de la toți pacienții implicați în studiu.

Datele pacienților extrase din fișele de observație au fost analizate folosind IBM SPSS Statistics pentru Windows, Versiunea 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, SUA). Toate datele pacientului au fost anonimizate. Parametrii statistici descriptivi bruți au fost calculați pentru toate variabilele analizate. Variabilele continue sunt prezentate ca deviație standard medie \pm , iar variabilele categorice sunt prezentate ca frecvență absolută (frecvență relativă). Testul utilizat în analiza inferențială este specificat pentru fiecare variabilă. Am calculat coeficienții ϕ , V și C pentru a analiza corelația variabilelor măsurate la nivel nominal. Testul chi-pătrat a fost efectuat pentru a măsura asocierea dintre două variabile categorice, iar coeficientul lui Pearson (r) a fost utilizat pentru variabilele continue. Au fost efectuate comparații între pacienții din grupurile CPAP și HFNO. Pentru toate testele statistice, o valoare- p cu două valori de <0.05 a fost considerată semnificativă statistic.

4.3.2. REZULTATE

Din cei 668 pacienți admiși în ATI din 1 aprilie 2020 până în 31 martie 2021, 355 de pacienți au necesitat intubație oro-traheală și ventilație mecanică, fără niciun alt suport respirator, CPAP sau NIV, respectiv un procent de 53,1%. Din acești 355 pacienți, doar

11,5% au supraviețuit, astfel încât rata mortalității a fost de 88,5% în acest grup. Rata mortalității în acest grup a fost mult mai mare decât în întregul grup de pacienți. Din toți cei 668 pacienți, 252 au supraviețuit, respectiv un procent de 37,7%.

Un total de 97 de pacienți au trecut prin diverse strategii de oxigenare, inclusiv oxigenoterapie convențională, terapii combinate precum CPAP și HFNO și intervenții care implică CPAP/HFNO și ventilație invazivă.

Am analizat comparativ grupul CPAP (n = 108) și grupul HFNO (n = 108) în raport cu datele demografice, starea paraclinică la internarea la ATI, comorbiditățile, terapiile antivirale și imunosupresive și numărul de decese (Tabelul 4.3.1(a), (b); Tabelul 4.3.2).

Vârsta medie în ambele grupuri a fost > 65 de ani. Vârsta medie în grupul CPAP a fost de 68,56 ani (intervalul 37–99 ani) și în grupul HFNO a fost de 66,44 ani (intervalul 20–86 ani) (Tabelul 4.3.1(a)).

Sexul masculin a predominat în ambele grupuri (Tabelul 4.4.2).

Scorul Evaluării Radiografice a Edemului Pulmonar (RALE) pentru imagistica severității leziunii pulmonare 30,31 a fost ușor mai mare în grupul CPAP (Tabelul 4.4. 1(a)), dar diferența nu a fost semnificativă statistic.

În grupul CPAP, raportul mediu dintre presiunea arterială parțială a oxigenului (P_{aO_2}) și fracțiunea de oxigen inspirat (F_{iO_2}) (P_{aO_2}/F_{iO_2} , cunoscut și sub numele de indicele Horowitz) a fost de 92,56 (intervalul 44-216), care a fost semnificativ mai mic decât cel din grupul HFNO (109,78; intervalul 45-305) ($p = 0,0093$) (Tabelul 4.3.1(a)). În ambele grupuri, raportul a fost aproape de pragul de 100 care face diferența între insuficiența respiratorie moderată și severă.

În evaluare inițială a sindromului inflamator, s-au constatat diferențe semnificative statistic pentru următorii parametri: valorile procalcitoninei ($p = 0,0296$), concentrația de fibrinogen ($p = 0,0009$) și viteza de sedimentare a eritrocitelor ($p = 0,309$) (Tabelul 4.3. 1(a)).

Incidența comorbidităților nu a fost semnificativ diferită între cele două grupuri. În rândul pacienților cu afecțiuni pulmonare cronice, rata mortalității a fost de 100% în ambele grupurile CPAP și HFNO. În plus, mortalitatea a fost mai mare în rândul pacienților cu afecțiuni neurologice, metabolice, renale și hepatice din grupul CPAP și printre pacienții cu comorbidități oncologice în grupul HFNO (Tabelele 4.3.2 și 4.3.3).

	CPAP (n = 108)		HFNO (n =108)		P (T-t)
	Medie	SD	Medie	SD	
Vârsta (ani)	68,56	13,73	66,44	14,27	0,2674
PaO ₂ /FiO ₂ la internare	92,56	38,55	109,78	56,26	0,0093
Scor RALE	35,31	8,18	33,94	8,33	0,2241
Lactat seric, mmol/L	3,02	1,53	2,73	1,01	0,1017
Procalcitonină, ng/mL	3,83	6,89	2,15	4,00	0,0296
VSH, mm/h	66,83	33,26	76,85	34,51	0,0309
Proteina C reactivă, mg/L	107,22	75,48	111,53	85,43	0,6948
Fibrinogen, mg/dL	505,92	230,88	601,44	183,72	0,0009
Feritină, ng/mL	1331,02	1441,14	2352,77	5545,32	0,0652
Lactat dehidrogenază (LDH)	1296,81	1063,86	1115,03	688,75	0,1375
Limfocite, × 10 ⁹ /L	6,63	4,81	6,59	4,15	0,9479

CPAP, presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii; HFNO, oxigenoterapia cu debit mare pe canulă nazală; SD, abaterea standard; T - t, testul t-Student pentru diferențele dintre medii; PaO₂/FiO₂, raportul dintre presiunea arterială parțială a oxigenului și fracțiunea oxigenului inspirat; RALE, evaluarea radiografică a edemului pulmonar; VSH, viteza de sedimentare a hematiilor.

Intervale de referință: PaO₂/FiO₂, 400–500; lactat seric, 0,5-2,2 mmol/l; procalcitonină, 0-0,15 ng / ml; VSH, 0–15 mm/oră; proteina C reactivă, 0–1 mg/L; fibrinogen, 200–400 mg/dl; feritină, 0-400 ng / ml; lactat dehidrogenază, 0-4,2 U/L; limfocite, 1000–4000/μL.

Valorile p scrise cu caractere cursive aldine sunt semnificative statistic

Tabelul 4.3. 1(a). Caracteristicile inițiale ale pacienților cu COVID-19 tratați cu CPAP comparativ cu HFNO

	CPAP (n = 108)		HFNO (n =108)		P (T-t)
	Medie	SD	Medie	SD	
Durata spitalizării la terapie intensivă, zile	4,96	4,17	5,98	4,84	0,0998
Numărul de zile de ventilare invazivă	1,20	1,45	1,39	2,09	0,4403

CPAP, presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii; HFNO, oxigenoterapia cu debit mare pe canulă nazală; SD, abaterea standard; T – t, Testul t-Student pentru diferențele dintre medii; ATI, Anestezie și Terapie Intensivă

Tabelul 4.3.1(b). Caracteristicile rezultate ale pacienților cu COVID-19 tratați cu CPAP comparativ cu HFNO

	CPAP (n = 108)		HFNO (n = 108)		p (testul chi-pătrat)
	n	%	n	%	
Sex					
Feminin	42	38,89	48	44,45	0,4897
Masculin	66	61,11	60	55,55	
Comorbidități cardiovasculare	82	75,92	89	82,40	0,3150
Comorbidități metabolice	64	59,25	62	57,40	0,8905
Comorbidități neurologice	39	36,11	32	29,62	0,3840
Comorbidități renale și hepatice	40	37,03	32	29,62	0,3121
Comorbidități oncologice	9	8,33	18	16,66	0,0999
Comorbidități pulmonare	8	7,40	3	2,77	0,2154
Tratamentul cu tocilizumab	28	25,92	30	27,77	0,8782
Terapia cu remdesivir	54	50	76	70,37	0,0035
Corticoterapie	90	83,33	94	87,03	0,5661
Decese	80	74,07	70	64,81	0,1837

CPAP, presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii; HFNO, oxigenoterapia cu debit mare pe canulă nazală;

Valorile p scrise cu caractere cursive aldine sunt semnificative statistic

Tabelul 4.3.2. Comparația variabilelor categoriale la pacienții cu COVID-19 tratați cu CPAP comparativ cu HFNO

Remdesivir și favipiravir au fost utilizate ca terapie antivirală, dar numărul pacienților tratați cu remdesivir a fost semnificativ mai mare în grupul HFNO decât în CPAP ($p = 0,0035$). Nu a existat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește terapia cu imunosupresoare între cele două grupuri (Tabelul 4.3.2).

Durata medie de spitalizare în ATI a fost mai scurtă în grupul CPAP (4,96 zile; intervalul 1-18 zile) decât în grupul HFNO (5,98 zile; intervalul 1-25 zile), dar diferența nu a fost semnificativă statistic (Tabelul 4.3.1(b)).

În special, unii pacienți au avut o durată foarte scurtă de staționare în ATI din următoarele motive:

- Un număr semnificativ de pacienți au dezvoltat o agravare clinică bruscă care a necesitat ventilație invazivă cu oxigen, iar starea lor a progresat rapid spre deces după aceea.
- Pacienții care au prezentat o îmbunătățire respiratorie marcată au fost transferați relativ rapid la un serviciu de recuperare respiratorie care a furnizat terapia standard cu oxigen cu un debit de până la 30 L / min, din cauza presiunii constante de a admite pacienții la ATI, datorită numărului limitat de paturi; în plus, un număr mai mare de

pacienți nou admiși cu forme mai severe de insuficiență respiratorie au necesitat internare decât pacienții care au evoluat favorabil.

	Decese CPAP (n=108)		Decese HFNO (n=108)		p
	n	%	n	%	
Sex					
Feminin	42	66,66	48	62,50	0,8488
Mascul	66	78,78	60	66,66	0,1836
Comorbidități cardiovasculare (prezente)	82	73,17	89	64,04	0,2634
Comorbidități metabolice (prezente)	64	78,12	62	61,29	0,0624
Comorbidități neurologice (prezente)	39	79,48	32	62,50	0,1877
Comorbidități renale și hepatice (prezente)	40	75,00	32	68,75	0,7462
Comorbidități oncologice (prezente)	9	66,66	18	88,88	0,3813
Comorbidități pulmonare (prezente)	8	100	3	100	-
Terapia cu tocilizumab (prezente)	28	57,14	30	73,33	0,3078
Terapia cu remdesivir (prezente)	54	74,07	76	73,68	0,8787
Corticoterapie (prezente)	90	75,55	94	65,95	0,2050

CPAP, presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii; HFNO, oxigenoterapia cu debit mare pe canulă nazală

Tabelul 4.3.3. Proporțiile deceselor între grupurile CPAP și HFNO în funcție de sex, comorbiditate și subgrupuri de terapie (Manole C. et al., 2024)

Durata medie a ventilației invazive după CPAP a fost de 1,20 zile (interval, 1-11 zile), care a fost mai scurtă decât cea după HFNO (1,39 zile; interval, 1-10 zile). Cu toate acestea, diferența nu a fost semnificativă statistic (Tabelul 4.3.1 (b)).

Perioada mai scurtă de ventilație artificială după CPAP decât după HFNO poate fi explicată prin faptul că unii dintre pacienți au dezvoltat stop cardiorespirator brusc instalat din cauza diferitelor complicații COVID-19 și au necesitat intubație orotraheală în timpul manevrelor de resuscitare cardiorespiratorie. În plus, starea unor pacienți s-a înrăutățit sub terapia neinvazivă cu oxigen, iar starea lor nu s-a îmbunătățit nici măcar după IOT și VM, aceștia decedând după câteva zile de intubare. Criteriile de intubare utilizate în acest studiu au fost alterarea stării de conștiență, creșterea severă a efortului respirator cu utilizarea mușchilor accesoriu sau o frecvență respiratorie de >30 respirații/minut, risc de pneumonie

de aspirație și acidoză severă decompensată ($\text{pH} < 7,2-7,25$). În plus, la momentul efectuării acestui studiu, nu a existat un consens și nici studii clinice suficiente care să stabilească criteriile clare pentru oprirea terapiei neinvazive cu oxigen și inițierea ventilației asistate. În cele din urmă, foarte puține paturi de terapie intensivă au fost disponibile pacienților cu COVID-19 în regiunea noastră geografică.

Deși rata mortalității a fost ușor mai mare în grupul CPAP decât în grupul HFNO, diferența nu a fost semnificativă statistic (Tabelul 4.3.2). În plus, nu a existat nicio diferență semnificativă statistic în ceea ce privește mortalitatea între cele două grupuri de studiu sau între subgrupuri, în funcție de sex, comorbidități sau terapii antivirale și imunosupresoare (Tabelul 4.4.3).

Rata mortalității atât în grupul CPAP (64,81%), cât și în grupul HFNO (74,07%) a fost semnificativ mai mică decât în grupul cu intubație oro-traheală (88,50%) ($p < 0,0001$ și, respectiv, $p = 0,0004$) (Tabelul 4.3.1 (b)).

	Mortalitate: grupul CPAP	
	Valoarea coeficientului	Probabilitatea asociată testului
Sex		
Testul chi-pătrat al lui Pearson	0,982	0,249
Phi	0,135	0,322
Coeficientul V al lui Cramer	0,135	0,322
Coeficientul de contingență	0,134	0,322
Comorbidități cardiovasculare		
Testul chi-pătrat al lui Pearson	0,072	0,550
Phi	0,037	0,788
Coeficientul V al lui Cramer	0,037	0,788
Coeficientul de contingență	0,037	0,788
Comorbidități metabolice		
Testul chi-pătrat al lui Pearson	0,671	0,305
Phi	-0,111	0,413
Coeficientul V al lui Cramer	0,111	0,413
Coeficientul de contingență	0,111	0,413
Comorbidități neurologice		
Testul chi-pătrat al lui Pearson	0,363	0,397
Phi	-0,082	0,547
Coeficientul V al lui Cramer	0,082	0,547
Coeficientul de contingență	0,082	0,547
Comorbidități renale și hepatice		
Testul chi-pătrat al lui Pearson	0,014	0,585
Phi	-0,016	0,905
Coeficientul V al lui Cramer	0,016	0,905
Coeficientul de contingență	0,016	0,905
Comorbidități oncologice		
Testul chi-pătrat al lui Pearson	0,002	0,726
Phi	-0,006	0,965
Coeficientul V al lui Cramer	0,006	0,965
Coeficientul de contingență	0,006	0,965
Comorbidități pulmonare		

	Mortalitate: grupul CPAP	
	Valoarea coeficientului	Probabilitatea asociată testului
Testul chi-pătrat al lui Pearson	1,512	0,289
Phi	-0,167	0,219
Coeficientul V al lui Cramer	0,167	0,219
Coeficientul de contingență	0,165	0,219
Terapia cu tocilizumab		
Testul chi-pătrat al lui Pearson	2,821	0,095
Phi	0,229	0,093
Coeficientul V al lui Cramer	0,229	0,093
Coeficientul de contingență	0,223	0,093
Terapia cu remdesivir		
Testul chi-pătrat al lui Pearson	0,000	0,621
Phi	0,000	1,000
Coeficientul V al lui Cramer	0,000	1,000
Coeficientul de contingență	0,000	1,000
Terapia cu corticosteroizi		
Testul chi-pătrat al lui Pearson	0,309	0,427
Phi	-0,076	0,579
Coeficientul V al lui Cramer	0,076	0,579
Coeficientul de contingență	0,075	0,579

CPAP, presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii

Tabelul 4.3.4. Teste de corelație în grupul CPAP (Manole C.et al.,2024)

Testele de corelație din ambele grupuri nu au evidențiat nicio relație semnificativă între mortalitate și sex, între mortalitate și comorbidități sau între mortalitate și terapiile antivirale / corticosteroide. În grupul HFNO, testele de corelare pentru variabilele nominale au evidențiat o corelație între mortalitate și terapia cu remdesivir ($\chi^2 = 4,424$, $p = 0,038$, $\phi = 286$, $V = 286$ și $C = 0,275$, $p = 0,035$) (Tabelele 4.3.4 și 4.3.5).

4.3.3. DISCUȚII

Societatea Europeană de Boli Respiratorii recomandă utilizarea HFNO pentru pacienții cu insuficiență respiratorie acută de diverse etiologii, după cum urmează : (Oczkowski S, Ergan B, et al., 2022).

1. HFNO versus terapia convențională cu oxigen și ventilația NIV pentru insuficiența respiratorie acută hipoxemică
2. HFNO în locul terapiei cu oxigen în timpul pauzelor de la ventilația NIV
3. Fie HFNO, fie terapia cu oxigen la pacienții chirurgicali cu risc scăzut de a dezvolta complicații pulmonare

4. Fie HFNO, fie NIV la pacienții chirurgicali cu risc crescut de complicații pulmonare
5. HFNO față de terapia cu oxigen la pacienții nechirurgicali cu un risc scăzut de eșec de extubare
6. Ventilația NIV față de HFNO pentru pacienții cu risc crescut de a dezvolta eșec de extubare, cu excepția cazului în care există contraindicații relative sau absolute pentru NIV
7. Testarea eficienței ventilației NIV înainte de utilizarea HFNO la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică și insuficiență respiratorie acută hipercapnică

	Mortalitate: grupul HFNO	
	Valoarea coeficientului	Probabilitatea asociată testului
Sex		
Testul chi-pătrat al lui Pearson	0,102	0,486
Phi	0,043	0,750
Coeficientul V al lui Cramer	0,043	0,750
Coeficientul de contingență	0,043	0,750
Comorbidități cardiovasculare		
Testul chi-pătrat al lui Pearson	0,016	0,609
Phi	0,017	0,899
Coeficientul V al lui Cramer	0,017	0,899
Coeficientul de contingență	0,017	0,899
Comorbidități metabolice		
Testul chi-pătrat al lui Pearson	0,396	0,368
Phi	0,086	0,529
Coeficientul V al lui Cramer	0,086	0,529
Coeficientul de contingență	0,085	0,529
Comorbidități neurologice		
Testul chi-pătrat al lui Pearson	0,053	0,527
Phi	0,031	0,817
Coeficientul V al lui Cramer	0,031	0,817
Coeficientul de contingență	0,031	0,817
Comorbidități renale și hepatice		
Testul chi-pătrat al lui Pearson	0,154	0,473
Phi	-0,053	0,694
Coeficientul V al lui Cramer	0,053	0,694
Coeficientul de contingență	0,053	0,694
Comorbidități oncologice		
Testul chi-pătrat al lui Pearson	2,745	0,097
Phi	-0,225	0,098
Coeficientul V al lui Cramer	0,225	0,098
Coeficientul de contingență	0,220	0,098
Comorbidități pulmonare		
Testul chi-pătrat al lui Pearson	0,553	0,648
Phi	-0,101	0,457
Coeficientul V al lui Cramer	0,101	0,457
Coeficientul de contingență	0,101	0,457

	Mortalitate: grupul HFNO	
	Valoarea coeficientului	Probabilitatea asociată testului
Terapia cu tocilizumab		
Testul chi-pătrat al lui Pearson	0,661	0,315
Phi	-0,111	0,416
Coeficientul V al lui Cramer	0,111	0,416
Coeficientul de contingență	0,110	0,416
Terapia cu remdesivir		
Testul chi-pătrat al lui Pearson	4,424	0,038
Phi	-0,286	0,035
Coeficientul V al lui Cramer	0,286	0,035
Coeficientul de contingență	0,275	0,035
Terapia cu corticosteroizi		
Testul chi-pătrat al lui Pearson	0,208	0,474
Phi	-0,062	0,649
Coeficientul V al lui Cramer	0,062	0,649
Coeficientul de contingență	0,062	0,649

Tabelul 5.4.5. Teste de corelație în grupul HFNO (Manole C.et al.,2024)

Societatea Europeană de Boli Respiratorii consideră HFNO o terapie eficientă pentru insuficiența respiratorie acută de diverse etiologii (Oczkowski S, Ergan B, et al., 2022).

Pentru insuficiența respiratorie acută care se dezvoltă la pacienții cu COVID-19, studiile clinice existente sunt insuficiente și nu există un consens cu privire la utilizarea diferitelor metode de oxigenoterapie.

Studiile clinice au arătat că pacienții cărora li se administrează HFNO au o mai bună complianță la terapia administrată; mai exact, ei sunt capabili să se hrănească mai eficient și să comunice cu personalul medical și au niveluri mai scăzute de anxietate. Prin contrast, CPAP este asociat cu niveluri mai ridicate de anxietate, prezentând un risc pentru dezvoltarea asincronismului de ventilator; dificultăți în nutriția orală, necesitând o nutriție parenterală suplimentară; dificultăți în menținerea poziției prone ; disconfort datorat leziunilor cutanate de decubit secundare presiunii măștii, care uneori se pot suprapune cu leziunile produse de SARS-CoV-2(Tatu AL, Nadasdy T and Bujoreanu FC., 2020; Tatu AL, Baroiu L, Fotea S, et al., 2021) și alte complicații ale ventilației mecanice, cum ar fi barotrauma, pneumonia de aspirație și infecțiile asociate asistenței medicale.(Peng Y, Dai B, Zhao HW, et al., 2022). Prone position îmbunătățește oxigenarea prin reducerea tulburărilor de ventilație / perfuzie, scăderea hipoxemiei și încetinirea progresiei insuficienței respiratorii. Cu toate acestea, sunt necesare studii suplimentare pentru a dovedi eficacitatea sa pe termen lung.

În studiul de față, am observat o rată a mortalității în ATI mai mică la grupul HFNO (64,81%) decât în grupul CPAP (74,07%), dar diferența nu a fost semnificativă statistic. Aceasta este în concordanță cu alte studii. Cu toate acestea, rata mortalității în ATI a fost semnificativ mai mică în ambele grupuri decât în grupul de ventilație invazivă cu intubație oro-traheală (88,5%).

O meta-analiză a 23 de studii care au implicat 5354 de pacienți, publicată înainte de februarie 2022, a arătat rate de mortalitate mai mici în grupul HFNO decât în grupul NIV ($p = 0,0008$) (Peng Y, Dai B, Zhao HW, et al., 2022). Grupul NIV a fost împărțit în două subgrupuri: unul cu ventilație cu cort și celălalt cu CPAP; totuși, rata mortalității nu a fost semnificativ diferită între cele două subgrupuri. În plus, meta-analiza nu a arătat diferențe semnificative statistic în raportul PaO_2 / FiO_2 , numărul total de zile de spitalizare sau de terapie intensivă și rata de intubare între grupurile HFNO și NIV (Peng Y, Dai B, Zhao HW, et al., 2022).

O revizuire a literaturii de specialitate a pacienților cu COVID-19 a arătat că HFNO poate reduce nevoia de intubare, severitatea complicațiilor legate de ventilația mecanică și durata spitalizării în Secția ATI (Gürün Kaya A, Öz M, Erol S, et al., 2020).

Trebuie remarcat faptul că rezultatele altor studii sunt contradictorii. În studiul randomizat COVIDISCUS, care a implicat pacienți francezi cu forme severe de COVID-19, CPAP și HFNO nu au modificat semnificativ riscul de ventilație invazivă la 28 de zile, comparativ cu pacienții care au primit ventilație invazivă de la începutul internării (Bouadma L, Mekontso-Dessap A, Burdet C, et al.; 2022).

Studiul SOHO, care a implicat 711 pacienți francezi cu forme severe de COVID-19 din ianuarie până în decembrie 2021, au prezentat o rată a mortalității de 10% în ziua 28 în grupul tratat cu HFNO și 11% în grupul tratat cu oxigenoterapie standard; cu toate acestea, diferența nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic (Frat JP, Quenot JP, Badie J, et al., 2022).

Mulți factori pot influența succesul NIV, cum ar fi gradul de cooperare a pacientului, tipul de interfață utilizat, etiologia insuficienței respiratorii și experiența personalului medical (Nava S and Hill N., 2009).

Două meta-analize ale insuficienței respiratorii non-COVID-19 au arătat că CPAP poate reduce atât nevoia de intubare, cât și rata mortalității în comparație cu terapia simplă cu oxigen. (Ferreyro BL, Angriman F, Munshi L, et al., 2020; Chaudhuri D, Jinah R, Burns KEA, et al., 2022).

Studiul clinic randomizat RECOVERY-RS din Regatul Unit al Marii Britanii și al Irlandei de Nord, care a implicat 1273 de adulți cu COVID-19 și insuficiență respiratorie, a arătat o rată a mortalității mai mică de 30 de zile și o nevoie mai mică de intubare în grupul CPAP decât în grupul convențional de oxigenoterapie. Cu toate acestea, nu a existat nicio diferență semnificativă în strategia inițială a HFNO față de oxigenoterapia convențională. (Perkins GD, Ji C, Connolly BA, et al., 2022).

Insuficiența respiratorie acută la pacienții cu COVID-19 poate fi declanșată de mulți factori, inclusiv vaccinuri, care pot exacerba comorbiditățile, cum ar fi psoriazisul. Atunci când COVID-19 sever este asociat cu boli cardiovasculare, diabet sau chiar scleroză sistemică, pacienții tind să prezinte grade de severitate mai mari și mortalitate crescută (Ständer S, Zirpel H, Bujoreanu F, et al., 2022).

În consecință, acești pacienți trebuie tratați de o echipă medicală multidisciplinară conform unui plan personalizat, iar oxigenoterapia trebuie să includă strategii consecutive de ventilație adaptate nevoilor specifice ale pacientului. Sunt necesare studii suplimentare pentru a obține linii directoare personalizate pentru acești pacienți.

Acest studiu a avut câteva limitări. A fost un studiu observațional în care nu s-a efectuat nicio potrivire sau randomizare și a inclus un număr relativ mic de pacienți, împiedicându-ne să tragem concluzii precise. O altă limitare este faptul că populația studiată a fost europoidă; rezultatele nu pot fi generalizate la pacienții din alte rase. În plus, au existat unele diferențe minore în profilurile de comorbiditate la debutul COVID-19 între cele două grupuri. În cele din urmă, studiul a fost inițiat rapid la începutul pandemiei, înainte de dezvoltarea unui set de rezultate de bază pentru studiile COVID-19 privind inițierea diferitelor tipuri de oxigenoterapie, criteriile pentru ATI și externarea din spital sau protocoalele de recuperare a pacienților după tratamentul COVID-19 sever (Manole C. et al., 2024).

4.4 Discuții

Utilizarea oxigenoterapiei cu flux crescut de oxigen (HFNO) în tratamentul pacienților cu COVID-19 este o modalitate importantă de sprijin respirator, furnizând un debit mare de oxigen încălzit și umidificat prin canule nazale mici. Această tehnică este adesea aplicată pacienților cu insuficiență respiratorie acută, în special celor care necesită fluxuri înalte de oxigen. La majoritatea pacienților din lotul studiat nu s-a utilizat HFNT,

ceea ce poate sugera că acești pacienți au fost tratați cu oxigenoterapie convențională sau alte metode de suport respirator (Manole C. et al.,2024).

În general, utilizarea HFNO poate fi o strategie valoroasă de sprijin respirator pentru pacienții cu COVID-19 care prezintă detresă respiratorie. Durata utilizării HFNT poate varia considerabil în funcție de starea clinică a pacientului și de răspunsul la terapie. Este important de remarcat că aceasta reprezintă doar o parte din mijloacele de tratament și suporturi disponibile pentru pacienții cu COVID-19, iar decizia de a utiliza HFNT trebuie luată în contextul specific al fiecărui caz.

Datele privind utilizarea ventilației mecanice noninvazive cu presiune pozitivă (VM-NIV CPAP) în tratamentul COVID-19, au arătat că această modalitate de suport respirator a fost folosită într-un număr semnificativ de cazuri. VM-NIV CPAP este utilizată pentru a furniza o presiune pozitivă continuă în căile respiratorii, ajutând la recrutarea alveolară, îmbunătățind oxigenarea și reducând detresa respiratorie. Decizia de a utiliza VM-NIV CPAP sau alte strategii de sprijin respirator, au depins de mai mulți factori, incluzând severitatea detresei respiratorii, valorile gazelor sangvine arteriale, toleranța pacientului și în special disponibilitatea resurselor (Manole C. et al.,2024).

Datele privind utilizarea ventilației mecanice invazive în tratamentul COVID-19 a relevat că majoritatea cazurilor au necesitat acest tip de suport respirator, fie datorită recomandărilor ghidurilor terapeutice inițiale, fie datorită detresei respiratorii severe cu iminență de stop respirator la admisia în terapie intensivă. Aceste date reflectă diversitatea modurilor de suport respirator disponibile pentru pacienții cu COVID-19, deciziile terapeutice fiind luate în funcție de nevoile individuale ale pacienților și de evoluția clinică. Variabilitatea în durata utilizării și prezența unor valori aberante ale datelor, subliniază complexitatea gestionării acestor pacienți și necesitatea unei abordări personalizate în tratamentul COVID-19 (Manole C et al., 2024).

Analiza datelor privind relația dintre utilizarea ventilației non-invazive cu presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii (VM-NIV CPAP) și valorile saturației de oxigen (SpO₂) la momentul admiterii în Unitatea de Terapie Intensivă oferă o perspectivă importantă asupra impactului acestui tratament asupra pacienților critici cu COVID-19. Iată rezultatele și concluziile asociate:

La internarea în ATI, testul Chi-Pătrat pentru relația dintre CPAP VM-NIV și Valoarea SpO₂ nu a indicat o semnificație statistică. Aceasta sugerează că nu există o relație puternică între utilizarea VM-NIV CPAP și nivelurile inițiale de SpO₂ la internarea în UTI în acest set de date. Cu toate acestea, la 24 de ore de la admisia în terapie intensivă, testele

Chi-Pătrat au arătat o asociere semnificativă între terapia VM-NIV CPAP și nivelurile SpO₂. Aceste rezultate sugerează că CPAP VM-NIV poate avea un impact notabil asupra îmbunătățirii saturației de oxigen la pacienții critici în primele 24 de ore de staționare în ATI. La 72 de ore de la internarea în ATI, testele Chi-Pătrat au arătat, de asemenea, o asociere semnificativă între utilizarea CPAP VM-NIV și nivelurile SpO₂. Acest lucru subliniază relevanța clinică a CPAP VM-NIV, ca o intervenție eficientă pentru menținerea și îmbunătățirea saturației de oxigen la pacienții critici în primele 72 de ore de la internare în UTI (Manole C et al.,2024).

Analiza arată că terapia VM-NIV CPAP poate avea un impact semnificativ asupra nivelurilor de SpO₂, CO₂ și O₂ la pacienții critici cu COVID-19, în special după 24 și 72 de ore de la internare în ATI. Aceste rezultate subliniază importanța utilizării CPAP VM-NIV în gestionarea funcției respiratorii la pacienții cu COVID-19 în stadii critice, dar și necesitatea unui monitorizări adecvate și adaptate la evoluția individuală a pacienților.

De asemenea, s-a demonstrat că, pe baza datelor disponibile și a testelor chi-pătrat efectuate, nu există dovezi puternice care să sugereze o relație semnificativă între utilizarea ventilației mecanice invazive și nivelurile de SpO₂, CO₂ sau O₂ la pacienții internați în ATI la momentele respective. Este important de subliniat că ,aceste rezultate reflectă specific situația din acest set de date și necesită investigații suplimentare pentru a stabili concluzii mai precise sau pentru a evalua alți factori care pot influența aceste relații.

Rezultatele testelor și estimărilor de risc furnizate în analiza relației dintre starea de externare din Unitatea de Terapie Intensivă (UTI) și utilizarea ventilației mecanice invazive (VMI) și a ventilației non-invazive cu presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii (VM-NIV CPAP) sunt semnificative și au implicații importante. Estimarea riscului pentru starea de externare din ATI indică o cota de șanse mai mare pentru pacienții externați într-o altă secție în comparație cu cei care au decedat. Cu toate acestea, intervalul de încredere de 95% este relativ larg, ceea ce indică o anumită incertitudine în estimare.

Testele Chi-Pătrat au relevat rezultate semnificative statistic și convingătoare. Existența unei relații foarte semnificative între starea la externarea din UTI și utilizarea CPAP VM-NIV a fost susținută de toate testele utilizate (Pearson Chi-Pătrat, corecția continuității și testul exact al lui Fisher). Estimarea riscului relevă , că utilizarea CPAP VM-NIV poate fi asociată cu un risc crescut de deces la externarea din ATI, așa cum este indicat de intervalul larg de încredere pentru acest grup.

Aceste rezultate sugerează că utilizarea CPAP VM-NIV și HFNT nu este asociată cu starea de externare din ATI, dar există o asociere semnificativă între utilizarea CPAP VM-NIV și riscul de deces la externare din ATI.

4.5 Concluzii

În concluzie, HFNT este o metodă de suport respirator esențială pentru pacienții cu COVID-19, care furnizează oxigen încălzit și umidificat prin canule nazale. Este utilizat în mod obișnuit pentru pacienții care se confruntă cu insuficiență respiratorie acută sau care necesită niveluri mai mari de oxigen. Interesant este că majoritatea cazurilor discutate nu implică utilizarea HFNT, ceea ce indică faptul că abordările alternative, cum ar fi terapia cu oxigen standard sau alte metode de sprijin respirator, ar fi putut fi preferate în aceste cazuri. În cele din urmă, o analiză a relației dintre starea de externare a UTI și utilizarea VM-NIV CPAP și HFNT indică faptul că utilizarea VM-NIV CPAP este asociată cu un risc mai mare de deces la externare din UTI. Cu toate acestea, este important de menționat că intervalul de încredere pentru acest grup este relativ larg, evidențiind un anumit nivel de incertitudine în estimare.

5 CAPITOLUL 5 – STUDIUL FACTORILOR DE RIȘC ASOCIAȚI / POTENȚIAL DE INFLUENȚĂ AL ABORDĂRILOR TERAPEUTICE

5.1 Introducere

Peisajul cercetării medicale este în continuă evoluție, necesitând o înțelegere dinamică a interacțiunii complicate dintre factorii de risc și abordările terapeutice în gestionarea diferitelor afecțiuni medicale. Acest subcapitol pornește într-o explorare cuprinzătoare, aprofundând în domeniul multifacțat al factorilor de risc subiacenți, evaluând în același timp potențialele influențe ale strategiilor terapeutice. Recunoscând rolul esențial pe care îl joacă aceste elemente în modelarea rezultatelor pacienților, acest studiu își propune să descifreze legăturile dintre factorii de risc și evoluția subiecților.

5.2 Material și metode

Acest studiu a folosit un design observațional retrospectiv pentru a investiga utilizarea terapiilor antivirale, antibiotice și corticoizi în tratamentul COVID-19, cu accent pe relația acestora cu starea pacienților la internarea și externarea din ATI. În plus, studiul și-a propus să exploreze asocierile dintre afecțiunile medicale patologice cunoscute și evoluția ulterioară a pacienților. Analizele au implicat teste Chi-Pătrat și Odds Ratio cu estimări de risc.

5.3 Rezultate și discuții

Rezultatele testelor Chi-Pătrat și estimările de risc furnizate în analiza relației dintre starea pacientului la internarea în Unitatea de Terapie Intensivă și utilizarea terapiei antivirale sunt importante și oferă indicii semnificative în ceea ce privește decizia de administrare a terapiei antivirale. Testele Chi-Pătrat au produs valori Chi-Pătrat Pearson și valori de semnificație asociate care nu au atins nivelurile convenționale de semnificație ($p > 0,05$). Acest lucru indică faptul că nu există o asociere semnificativă statistic între starea inițială a pacientului și administrarea terapiei antivirale.

Estimarea riscului indică că pacienții care au primit terapie antivirală au avut de aproximativ 1,694 de ori mai multe șanse de a avea un rezultat pozitiv (supraviețuire sau transfer la o altă unitate) comparativ cu cei care nu au primit terapie antivirală. Pentru cohorta de pacienți care nu au primit terapie antivirală, probabilitatea de a avea un rezultat pozitiv a fost mai mică în comparație cu grupul de referință.

Aceste constatări sugerează că administrarea terapiei antivirale poate influența rezultatele la externarea din ATI, cu o probabilitate mai mare de a avea un rezultat pozitiv. Totuși, trebuie avut în vedere că acest lucru nu implică neapărat o cauzalitate, iar alți factori sau interacțiuni pot juca un rol în decizia de administrare a terapiei antivirale la pacienții din ATI pe baza stării lor inițiale. Este esențial ca aceste rezultate să fie luate în considerare în contextul general al managementului pacienților critici și să fie susținute de cercetări suplimentare pentru a evalua mai detaliat impactul terapiei antivirale asupra rezultatelor pacienților din ATI.

Pe baza acestor analize, nu există dovezi puternice care să sugereze o asociere semnificativă între administrarea Antibioterapiei și starea pacientului la internare sau la momentul externării din ATI. Cu toate acestea, trebuie avut în vedere că aceste constatări sunt specifice datelor analizate și pot exista modificări specifice.

În ceea ce privește absența istoricului patologic personal, rezultatele testului Chi-Pătrat nu au indicat o asociere semnificativă cu starea la externare din ATI ($p = 0,782$). Acest lucru sugerează că absența acestui istoric personal nu influențează semnificativ rezultatele pacienților la momentul externării din ATI. Cu toate acestea, este important să menționăm că dimensiunea eșantionului poate influența puterea statistică a testului, iar cercetări ulterioare cu un număr mai mare de pacienți ar putea furniza date mai solide.

5.4 Concluzii

Pacienții care au primit terapie antivirală au avut șanse mai mari de a avea un rezultat pozitiv (supraviețuire sau transfer la o altă unitate) comparativ cu cei care nu au primit terapie antivirală.

Administrarea terapiei cu antibiotice nu prezintă o influență semnificativă statistic asupra rezultatelor pacientului la internarea la UTI sau la momentul externării din UTI. Absența istoricului patologic personal nu este asociată semnificativ cu rezultatele pacientului la momentul externării din ATI.

6 CAPITOLUL 6 – DISCUȚII

6.1 Discuții generale

În cadrul analizei statistice efectuate în cadrul cercetării asupra "Abordării Terapeutice la Pacienții Critici cu Infecție Respiratorie SARS-CoV-2", în subcapitolul actual se vor dezbate rezultatele esențiale ale tezei, conectând fiecare aspect al cercetării, pentru a oferi o perspectivă completă asupra contribuției aduse domeniului studiat. Așa cum răspunsurile noastre la întrebările propuse au evoluat pe parcursul acestui studiu, concluziile finale își propun să ofere o viziune clară și echilibrată a impactului acestei cercetări în contextul mai larg al gestionării pacienților critici cu infecție respiratorie SARS-CoV-2.

6.2 Limitele cercetării

În explorarea complexă a "Abordării Terapeutice la Pacienții Critici cu Infecție Respiratorie SARS-CoV-2," teza de doctorat și-a propus să contribuie la îmbunătățirea abordărilor terapeutice cunoscute în cazul pacienților critici Covid pozitivi din serviciile de terapie intensivă. Cu toate acestea, precum orice demers științific, această cercetare nu este lipsită de limitări care trebuie să fie recunoscute și explorate în profunzime.

Această secțiune se dedică analizei atente a limitărilor întâlnite pe parcursul cercetării, oferind o perspectivă echilibrată asupra contextului în care rezultatele trebuie interpretate. În ciuda eforturilor depuse pentru a aduce lumină asupra aspectelor cheie ale abordării terapeutice, este important să ne confruntăm deschis cu obstacolele și provocările care pot afecta interpretarea și aplicabilitatea descoperirilor.

Prin recunoașterea sinceră a acestor limitări, ne propunem să conturăm un cadru realist și responsabil pentru interpretarea rezultatelor, în timp ce deschidem uși pentru cercetări viitoare care să abordeze aceste provocări. Așadar, în continuare, vom explora cu atenție și transparență limitele evidențiate în această cercetare și impactul acestora asupra validității și generalizabilității rezultatelor obținute.

- ✓ Diversitatea Protocoalelor de Tratament
- ✓ Evoluția Rapidă a Cercetării Științifice:
- ✓ Variabilitatea Caracteristicilor Populaționale:

- ✓ Limitările Datelor Disponibile:
- ✓ Factorii de Confuzie și Controlul Variabilelor:
- ✓ Impactul Emoțional Asupra Pacienților:

Recunoașterea și discutarea deschisă a acestor limitări sunt esențiale pentru a asigura o evaluare corespunzătoare a contribuției tezei de doctorat și pentru a ghida cercetările viitoare în acest domeniu. Aceste limitări nu diminuează importanța descoperirilor, ci servesc ca puncte de plecare pentru îmbunătățirea metodologiilor și pentru identificarea direcțiilor de cercetare viitoare. Cercetătorii, profesioniștii din domeniul medical și factorii de decizie trebuie să fie conștienți de aceste limitări pentru a încuraja o abordare echilibrată și corectă în aplicarea și interpretarea rezultatelor cercetării în abordarea terapeutică la pacienții critici cu infecție respiratorie SARS-CoV-2.

6.3 Perspective viitoare de cercetare

Prezenta lucrare reprezintă un angajament profund în înțelegerea și îmbunătățirea gestionării pacienților afectați de infecția cu SARS-CoV-2. Într-o lume afectată în mod substanțial de pandemia COVID-19, această cercetare se află în mijlocul eforturilor de a răspunde provocărilor semnificative aduse de această maladie.

Această teză a acoperit câteva aspecte importante ale abordării terapeutice, încercând să aducă contribuții la gestionarea corectă a pacienților din serviciile de terapie intensivă. Cu toate acestea, în ciuda succeselor înregistrate, este esențial să recunoaștem că domeniul terapiei pentru pacienții critici cu COVID-19 este într-o continuă evoluție. În acest context, această abordare își propune să exploreze perspectivele viitoare de cercetare care se deschid în urma acestei teze, către noi orizonturi de cunoaștere și inovație medicală.

În cele ce urmează, vom explora în detaliu perspectivele viitoare de cercetare, care ar putea contribui la consolidarea și extinderea înțelegerii noastre asupra terapiei pentru pacienții critici cu infecție respiratorie SARS-CoV-2:

- ✓ Personalizarea terapiei în funcție de caracteristicile genetice
- ✓ Terapii Inovatoare bazate pe Tehnologii Avansate
- ✓ Impactul Variantelor Virale Asupra Terapiei
- ✓ Integrarea Terapiilor Non-Farmacologice în Protocolul de Tratament
- ✓ Evaluarea Efectelor pe Termen Lung ale Terapiei

- ✓ Terapii Centrate pe Pacient și Implicarea Pacienților și a Familiilor în Procesul Decizional
- ✓ Impactul Socioeconomic și Asistența Medicală la Domiciliu
- ✓ Evaluarea Efectelor Terapiei în Diferite Grupuri de Populație
- ✓ Abordarea Holistică a Sănătății

Perspectivile viitoare de cercetare în domeniul analizat în această lucrare științifică, sunt vast extinse și pline de provocări și oportunități. În continuarea acestei teze, cercetătorii sunt chemați să exploreze noile frontiere ale științei medicale, adaptându-se la schimbările continue în cunoștințele noastre despre COVID-19 și angajându-se într-un efort colectiv pentru a îmbunătăți gestionarea și tratamentul pacienților critici. Prin aceste eforturi, sperăm să oferim soluții mai eficiente, personalizate și integrate pentru pacienții afectați de această pandemie globală.

7 CAPITOLUL 7. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

Prin această lucrare mi-am propus să analizez abordarea terapeutică a pacienților admiși în Secția ATI Covid a Spitalului Județean de Urgență Galați, singura din județ

funcțională, cu linie de gardă permanentă, deschisă în 28 martie 2020 atunci când a fost admis primul pacient critic cu infecție cu virusul Sars-Cov-2 de la Spitalul Clinic de Boli Infecțioase.

Inițial compartimentul ATI- Covid a funcționat cu 9 paturi, ulterior în funcție de evoluția epidemiologică numărul a crescut la 12-14-16 paturi. În perioada următoare personalul a fost supus unei presiuni mari determinată de numărul crescut de cazuri și de lipsa locurilor disponibile în secțiile ATI, secția noastră preluând și pacienți din alte județe ale țării. În intervalul de timp 28 martie 2020- 31 martie 2021 în secția ATI Covid au fost admiși un număr de 681 pacienți, vârful internărilor fiind în luna decembrie 2020, respectiv 116.

Sexul masculin a fost predominant, 58% iar incidența cazurilor în funcție de grupa de vârstă a fost următoarea: 3% între 0-40 de ani, 19% între 41-60 de ani, 55% între 61-80 de ani iar un procent de 23% s-au încadrat în grupa de vârstă peste 81 de ani. Ca și particularitate, se poate observa faptul că cele mai înalte valori ale vârstelor au fost asociate cu transferurile efectuate dintr-o altă unitate sanitară (Spitalul de Boli Infecțioase din Galați), iar pacienții cu vârsta cea mai mică, au fost tranferți din cadrul unei alte secții din Spitalul Județean către ATI.

Ca și loc de proveniență marea majoritate a cazurilor admise în secția noastră au fost de la Spitalul Clinic de Boli Infecțioase(36,42%), urmate de Unitatea Primiri Urgențe a spitalului nostru (25,70 %), azilele de bătrâni din oraș (11,89 %), alte secții din Spitalul Județean (13,95%) , spitalul TBC (6,61 %), Spitalul CFR (5,43%). Ca și recomandare, pentru județul Galați, consider imperios necesar organizarea unor secții de terapie intensivă la Spitalul de Boli Infecțioase și la Spitalul de Pneumoftiziologie pentru a preveni pe viitor supraaglomerarea secției ATI a Spitalului Județean de Urgență.

Raportat la scorul de evaluare radiografică a edemului pulmonar (RALE), un procent de 24% din pacienți au avut mai puțin de 50% afectare pulmonară, 50% au prezentat injurie pulmonară între 50-80%, iar la 26% dintre subiecți afectarea pulmonară a fost peste 80%, asociindu-se cu o rată crescută de mortalitate. De specificat faptul că accesul pacienților covid pozitivi la efectuarea investigațiilor imagistice și în special la examinarea computer tomograf s-a făcut cu dificultate în acea perioadă de timp datorită prezenței unui singur aparat care deservea și ceilalți pacienți non covid internați în regim de urgență. Această presiune uriașă pe serviciile de sănătate și în special pe secțiile de terapie intensivă, arată importanța dotării cu echipamente medicale performante care trebuie să fie o preocupare permanentă a decidenților.

Majoritatea pacienților au prezentat la admisie valori crescute ale markerilor inflamatori (CRP, VSH, fibrinogen, LDH, feritină), neutrofilie, limfopenie, D-dimeri crescuți și conversia către un trend descrescător în proximitatea momentului transferului, iar evoluția în dinamică a feritinei, proteinei C reactive și procalcitoninei a fost un factor predictiv pentru prognosticul pacientului critic.

În evaluare inițială a sindromului inflamator, s-au constatat diferențe semnificative statistice pentru următorii parametri: valorile procalcitoninei ($p = 0,0296$), concentrația de fibrinogen ($p = 0,0009$) și viteza de sedimentare a eritrocitelor ($p = 0,309$).

Din cei 668 pacienți admiși în ATI din 1 aprilie 2020 până în 31 martie 2021, 355 de pacienți au necesitat intubație orotraheală și ventilație mecanică, fără niciun alt suport respirator, CPAP sau NIV, respectiv un procent de 53,1%. Din acești 355 pacienți, doar 11,5% au supraviețuit, astfel încât rata mortalității a fost de 88,5% în acest grup. Rata mortalității în acest grup a fost mult mai mare decât în întregul grup de pacienți. Din toți cei 668 pacienți, 252 au supraviețuit, respectiv un procent de 37,7%.

În rândul pacienților cu afecțiuni pulmonare cronice, rata mortalității a fost de 100% în ambele grupurile CPAP și HFNO. În plus, mortalitatea a fost mai mare în rândul pacienților cu afecțiuni neurologice, metabolice, renale și hepatice din grupul CPAP și printre pacienții cu comorbidități oncologice în grupul HFNO.

Rata mortalității atât în grupul CPAP (64,81%), cât și în grupul HFNO (74,07%) a fost semnificativ mai mică decât în grupul cu intubație orotraheală (88,50%) ($p < 0,0001$ și, respectiv, $p = 0,0004$). Menționez că rata de mortalitate a pacienților Covid pozitivi tratați în secția noastră a fost relativ similară cu cea raportată în studiile clinice din acea perioadă.

Criteriile de intubare utilizate în acest studiu au fost frecvența respiratorie crescută de peste 30 respirații/minut, alterarea stării de conștiență cu risc de pneumonie de aspirație, creșterea severă a efortului respirator cu utilizarea mușchilor accesorii, acidoză severă decompensată ($\text{pH} < 7,2-7,25$) respectiv utilizarea valorilor indicelui ROX (raportul saturației în oxigen) pentru pacienții cu HFNO. La momentul efectuării acestui studiu, nu a existat un consens și nici studii clinice suficiente care să stabilească criterii clare pentru oprirea terapiei neinvazive cu oxigen și inițierea ventilației asistate, primele recomandări fiind chiar de intubație orotraheală precoce, la admisia în terapie intensivă pentru a preveni dispersia aerosolilor și contaminarea personalului medical.

Pentru insuficiența respiratorie acută care se dezvoltă la pacienții cu COVID-19, studiile clinice existente sunt insuficiente și nu există un consens cu privire la utilizarea diferitelor metode de oxigenoterapie.

Observațiile noastre au fost similare cu alte studii clinice și au arătat că pacienții cărora li se administrează HFNO au o mai bună compliance la terapia administrată, ei sunt capabili să se hrănească mai eficient și să comunice cu personalul medical și au niveluri mai scăzute de anxietate. Prin contrast, CPAP este asociat cu niveluri mai ridicate de anxietate, prezentând un risc pentru dezvoltarea asincronismului de ventilator, dificultăți în nutriția orală, necesitând o nutriție parenterală suplimentară, dificultăți în menținerea poziției prone, disconfort datorat leziunilor cutanate de decubit secundare presiunii măștii, care uneori se pot suprapune cu leziunile produse de SARS-CoV-2.

Experiența personală a demonstrat că oxigenarea optimă, fie prin administrarea de oxigen cu flux înalt pe canulă nazală, fie prin ventilație non-invazivă, a dat rezultate mai bune decât ventilația invazivă la pacienții critici Covid pozitivi admiși în Secția ATI a Spitalului Clinic Județean de Urgență Galați.

Deși prognosticul pacienților cu insuficiență respiratorie de alte etiologii se îmbunătățește prin inițierea ventilației mecanice invazive, rata mortalității este extrem de ridicată în rândul pacienților cu COVID-19 intubați, recomandarea noastră fiind de a evita utilizarea acestora ca primă alternativă de suport respirator. Ca și contribuție personală propun următoarele recomandări pentru terapia de suport respirator la pacienții critici covid pozitivi :

- evitarea intubației oro-traheale precoce, la mai puțin de 12 ore de la admisia în UTI, în absența hipoxemiei severe ($PaO_2 < 50$ mmHg) la pacienții care tolerează bine suportul non-invaziv
- implementarea utilizării indicelui ROX ca și predictor al riscului de intubare la pacienții cu terapie cu fluxuri înalte de oxigen pe canulă nazală . Indicele ROX este definit ca raportul dintre saturația în oxigen (SpO_2) / fracția inspiratorie de oxigen (FiO_2) și frecvența respiratorie (Roca O, et al.,2016). Determinarea valorilor indicelui ROX se face la 2, 4, respectiv 12 ore de la inițierea HFNO, orientând clinicianul în alegerea momentului pentru intubația oro-traheală.

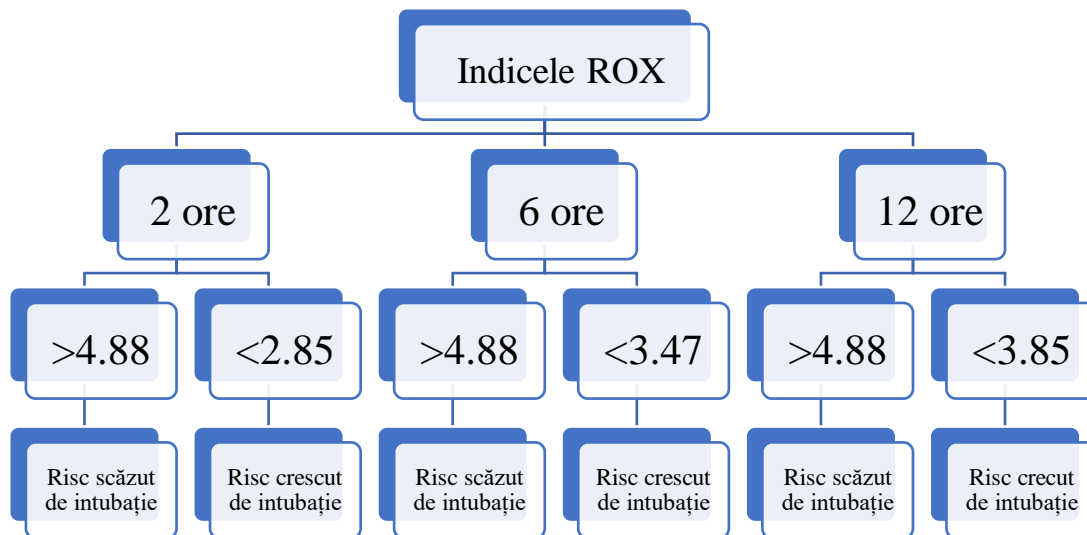


Figura 1 - Predicția de intubație la pacienții COVID pozitivi cu HFNO în funcție de valorile indicelui ROX (Roca O., et al., 2016)

- severitatea radiologică a pneumoniei (scorul RALE) nu trebuie considerată un criteriu ‘per se’ pentru intubația orotraheală
- evitarea sedării excesive la pacienții cu CPAP non invaziv și ajustarea continuă a fracției inspiratorii de oxigen pentru a menține PaO₂>50 mmHg

De asemenea, vreau să menționez prezența hipoxemiei silențioase ca și factor de prognostic nefavorabil la pacienții critici infectați cu virusul Sars-Cov-2. Hipoxemia silențioasă sau ‘happy hypoxemia’ reprezintă paradoxul de a fi lipsită de dispnee. (Couzin-Frankel, 2020). În lipsa dovezilor științifice, cauza acestui paradox este o invazie virală a sistemului nervos central. (Nouri-Vaskeh et al, 2020; Gopal et al., 2021). Absența dispneei în ciuda hipoxemiei severe se întâlnește și în alte boli pulmonare, nefiind specifică infecției Sars-Cov-2. (Tobin et al., 2020). Am observat prezența acesteia în special la pacienții de sex masculin, incluși în grupa de vârstă 41-50 de ani, fără boli asociate, admiși în UTI cu ARDS sever și afectare pulmonară mai mare de 80%, fără simptomatologie respiratorie și fără dispnee. Prezentarea acestor pacienți în serviciile de urgență a fost tardivă, evoluția nefavorabilă și rata de mortalitate extrem de ridicată.

Propunem ca pacienții Covid pozitivi încadrați în aceste criterii să fie atent monitorizați încă din primele zile ale bolii, un rol important având în aceste cazuri rețeaua de medicină primară, respectiv medicii de familie.

La nivel global, gestionarea infecției cu virusul Sars-Cov-2 a reprezentat o adevărată provocare pentru unitățile de terapie intensivă, care au fost adeseori insuficiente pentru

tratarea numărului mare de pacienți critici. Pandemia Covid-19 în România a adus în discuție importanța dotării cu echipamente a secțiilor de terapie intensivă, punând în lumină munca depusă de medicii intensivști, care de foarte multe ori au pus mai presus viața pacienților în detrimentul siguranței lor.

Mulțumesc tuturor colegilor mei care, prin efortul lor de multe ori supraomenesc, au salvat vieți !

8 BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. A. Bharat, T.N. Machuca, M. Querrey, et al. Early outcomes after lung transplantation for severe COVID-19: a series of the first consecutive cases from four countries *Lancet Respir Med*, 9 (5) (2021 May), pp. 487-497; PubMed PMID
2. A. Eden, Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation *Surv. Anesthesiol.*, 49 (4) (2005)
3. A. Vitiello, F. Ferrara, V Troiano, R. La Porta ; COVID-19 vaccines and decreased transmission of SARS-CoV-2; *Inflammopharmacology*, 29 (5) (2021), pp. 1357-1360
4. A. Zangrillo, G. Landoni, G. Biondi-Zoccai, et al. A meta-analysis of complications and mortality of extracorporeal membrane oxygenation ; *Crit Care Resusc*, 15 (3) (2013 Sep), pp. 172-178 PubMed PMID
5. A.A. Kaplan;Therapeutic plasma exchange: a technical and operational review: therapeutic Plasma exchange;*J Clin Apher*, 28 (1) (2013)
6. A.I. Ritchie, A. Singanayagam ; Immunosuppression for hyperinflammation in COVID-19: a double-edged sword? *Lancet Lond. Engl.*, 395 (10230) (2020)
7. Alexander Muik , Ann-Kathrin Wallisch, Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera, *Science*,vol. 371, pg. 1152-1153, 2021
8. Aliaa A.R. Mohamed Hussein, Reem Sayad, Abdelrahman Abdelshafi et al., Meta analysis on the utility of Anakinra in severe COVID-19 disease, *Cytokine - Volume 169*, September 2023, 156311
9. B.K. Tan, S. Mainbourg, A. Friggeri, et al. Arterial and venous thromboembolism in COVID 19: a study-level meta-analysis; *Thorax.*, 76 (10) (2021)
10. Balasubramanian Ganesh , Thangarasu Rajakumar *et al.*, Epidemiology and pathobiology of SARS-CoV-2 (COVID-19) in comparison with SARS, MERS: An updated overview of current knowledge and future perspectives, *Clinical Epidemiology and Global Health*, vol. 10, pg.3, 2021
11. Boehmer, T., DeVies, J., Caruso, E. & al., e., 2020. Changing Age Distribution of the COVID-19 Pandemic — United States, May–August 2020.. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, Volume 69, pp. 1404-1409.
12. Bouadma L, Mekontso-Dessap A, Burdet C, et al; COVIDICUS Study Group. High-dose dexamethasone and oxygen support strategies in intensive care unit patients with severe COVID-19 acute hypoxemic respiratory failure: the COVIDICUS randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2022; 182: 906–916. doi:10.1001/jamainternmed.2022.2168.
13. C. Wong, et al., Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome, *Clin. Exp. Immunol*, vol. 136, pg. 95–103, 2004
14. Chaudhuri D, Jinah R, Burns KEA, et al. Helmet noninvasive ventilation compared to facemask noninvasive ventilation and high flow nasal cannula in acute respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2022; 59: 2101269.
15. Cheng VC, Lau SK, Woo PC, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 660–94. 6 Wang D, Hu B, Hu C, et al.

16. Couzin-Frankel J. (2020), The mystery of the pandemic's “happy hypoxia.” *Science* 368, 455–456. 10.1126/science.368.6490.455
17. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
18. E.P. Rock, J. Finkle, H.J. Fingert, B.P. Booth, C.E. Garnett, S. Grant, et al. Assessing proarrhythmic potential of drugs when optimal studies are infeasible *Am Heart J*, 157 (2009)
19. Ferreyro BL, Angriman F, Munshi L, et al. Association of noninvasive oxygenation strategies with all-cause mortality in adults with acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2020; 324: 57–67.
20. Franz X. Heinz , Karin Stiasny , Profile of SARS-CoV-2, *Wiener klinische Wochenschrift* ,vol. 132, pg. 635–644, 2020
21. Frat JP, Quenot JP, Badie J, et al. Effect of high-flow nasal cannula oxygen vs standard oxygen therapy on mortality in patients with respiratory failure due to COVID-19: the SOHO-COVID randomized clinical trial. *JAMA* 2022; 328: 1212–1222. doi:10.1001/jama.2022.15613.
22. G. Bellani, J.G. Laffey, T. Pham, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries *JAMA*, 315 (8) (2016)
23. Gopal A. B., Chakraborty S., Padhan P. K., Barik A., Dixit P., Chakraborty D., et al.. (2021). Silent hypoxia in COVID-19: a gut microbiota connection. *Curr. Opin. Physiol.* 23:100456. 10.1016/j.cophys.2021.06.010
24. Guideline BT. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax*. 2002 Mar;57(3):192-211.
25. Görün Kaya A, Öz M, Erol S, et al. High flow nasal cannula in COVID-19: a literature review. *Tuberk Toraks* 2020; 68: 168–174.
26. HSE interim guidance for the use of tocilizumab in the management of hospitalised patients with severe COVID-19 disease; Health Service Executive, Dublin (2021)
27. <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
28. Ivan O. Rosas a, Norbert Bräu b, Michael Waters et al., Tocilizumab in patients hospitalised with COVID-19 pneumonia: Efficacy, safety, viral clearance, and antibody response from a randomised controlled trial (COVACTA, *eClinicalMedicine* ,Volume 47, May 2022;
29. J. Stebbing, et al., COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments., *The Lancet Infectious Diseases*, 2020
30. J. Udi, C.N. Lang, V. Zotzmann, et al. Incidence of barotrauma in patients with COVID-19 pneumonia during prolonged invasive mechanical ventilation - a case-control study *J. Intensive Care Med.*, 36 (4) (2021)
31. J.T. Jan, T.-J.-R. Cheng, Y.-P. Juang, H.-H. Ma, Y.-T. Wu, W.-B. Yang, et al ; Identification of existing pharmaceuticals and herbal medicines as inhibitors of SARS-CoV-2 infection *Proc Natl Acad Sci USA*, 118 (2021), Article e2021579118
32. Jiménez, A. García-Sánchez, P. Rali, et al. Incidence of VTE and bleeding among hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis *Chest.*, 159 (3) (2021)

33. Kelvin Kai-Wang To , Siddharth Sridhar, et. al, Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic, *Emerg Microbes Infect*, vol.10, pg. 507-535, 2021
34. Kopel, J. et al., 2020. Racial and Gender-Based Differences in COVID-19. *Front. Public Health*, Volume 8, p. 418.
35. Kushwaha, S., Khanna, P., Rajagopal, V. & Kiran, T., 2021. Biological attributes of age and gender variations in Indian COVID-19 cases: A retrospective data analysis.. *Clin Epidemiol Glob Health.*, Volume 11, p. 100788.
36. L. Gattinoni, et al. COVID-19 does not lead to a “typical” acute respiratory distress syndrome *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 201 (10) (2020)
37. Laura García-Pereña, Violeta Ramos Sesma, María Lucía Tornero Divieso, Benefits of early use of high-flow-nasal-cannula (HFNC) in patients with COVID-19 associated, *Medicina Clinica* Volume 158 10 june 2022
38. Lumb A. Nunn’s *Applied Respiratory Physiology*. 6th edn. Philadelphia PA: Butterworth Heinemann, 2005
39. M.A. Martinez; Clinical trials of repurposed antivirals for SARS-CoV-2 Antimicrob Agents Chemother, 64 (2020), pp. e01101-e1120
40. M.A. Martinez ; Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019
41. Magan Solomon, Chen Liang, Human coronaviruses: The emergence of SARS-CoV-2 and management of COVID-19, *Virus Research*, Vol. 319, 2022
42. Manole C, Dediu-Anghel M, Baroiu L et al., Efficiency of continuous positive airway pressure and high-flow nasal oxygen therapy in critically ill patients with COVID-19 *Journal of International Medical Research*, 2024, Vol. 52(1) 1–15, ! The Author(s) 2024
43. Manole C., Baroiu L., et al., Comparative Evaluation of the Clinical Severity of COVID-19 of Vaccinated and Unvaccinated Patients in Southeastern Romania in the First 6 Months of 2022, during the Omicron Wave - https://www.researchgate.net/publication/372846315_Comparative_Evaluation_of_the_Clinical_Severity_of_COVID, 2023
44. Mukherjee, S. & K., P., 2021. Is COVID-19 Gender-sensitive?. *J Neuroimmune Pharmacol*, 16(1), pp. 38-47.
45. Nava S and Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet* 2009; 374: 250–259.
46. Nouri-Vaskeh M., Sharifi A., Khalili N., Zand R., Sharifi A. (2020). Dyspneic and non-dyspneic (silent) hypoxemia in COVID-19: Possible neurological mechanism. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 198:106217. 10.1016/j.clineuro.2020. 106217
47. Oczkowski S, Ergan B, Bos L, et al. ERS clinical practice guidelines: high-flow nasal cannula in acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2022; 59: 2101574.
48. P. Keith, M. Day, L. Perkins, L. Moyer, K. Hewitt, A. Wells; A novel treatment approach to the novel coronavirus: an argument for the use of therapeutic plasma exchange for fulminant COVID-19; *Crit Care*, 24 (2020)
49. P. Mehta, R.Q. Cron, J. Hartwell, J.J. Manson, R.S. Tattersall; Silencing the cytokine storm: the use of intravenous anakinra in haemophagocytic lymphohistiocytosis or macrophage activation syndrome; *Lancet Rheumatol.*, 2 (6) (2020)

50. Paola de Candia, Francesco Prattichizzo, Silvia Garavelli, Effect of time and titer in convalescent plasma therapy for COVID-19, *iScience* Volume 24, Issue 8, 20 August 2021
51. Peng Y, Dai B, Zhao HW, et al. Comparison between high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis* 2022; 16: 175346662211 13663.
52. Perkins GD, Ji C, Connolly BA, et al. Effect of noninvasive respiratory strategies on intubation or mortality among patients with acute hypoxemic respiratory failure and COVID-19: the RECOVERY-RS randomized clinical trial. *JAMA* 2022; 327: 546–558
53. Philip V'kovski, Annika Kratzel, *et al.*, Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*, vol. 19, pg.155–170 , 2021
54. Recovery Collaborative Group Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial, 2021
55. S. Richardson, J.S. Hirsch, M. Narasimhan, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area *JAMA*, 323 (20) (2020)
56. S.A. Hassan, et al., Coronavirus (COVID-19): A Review of Clinical Features, Diagnosis, and Treatment, *Cureus*, vol. 12, 2010
57. Sabeena Ahmed a, Mohammad Mahbulul Karim a, Allen G. Ross et all , A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness; *International Journal of Infectious Diseases* Volume 103, February 2021
58. Ständer S, Zirpel H, Bujoreanu F, et al. Case report: clinical features of COVID-19 vaccine-induced exacerbation of psoriasis – a case series and mini review. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9: 995150. doi:10.3389/fmed.2022
59. Tatu AL, Baroiu L, Fotea S, et al. A working hypothesis on vesicular lesions related to COVID-19 infection, Koebner phenomena type V, and a short review of related data. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2021; 14: 419–423.
60. Tatu AL, Nadasdy T and Bujoreanu FC. Familial clustering of COVID-19 skin manifestations. *Dermatol Ther* 2020; 33: e14181.
61. The RECOVERY Collaborative Group; Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial; *Lancet*, 397 (2021)
62. Tobin M. J., Laghi F., Jubran A. (2020). Why COVID-19 Silent Hypoxemia Is Baffling to Physicians. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 202, 356–360. 10.1164/rccm.202006-2157CP
63. U.S. Perepu, I. Chambers, A. Wahab, et al.; Standard prophylactic versus intermediate dose enoxaparin in adults with severe COVID-19: a multi-center, open-label, randomized controlled trial; *J Thromb Haemost*, 19 (9) (2021)
64. Vinesh Kumar a, Umair Arshad Malik b a, Reshman Kumari, Effectiveness of non-invasive respiratory support strategies in patients with COVID-19: A systematic review and meta analysis, *Annals of Medicine and Surgery* Volume 84; (2022)
65. World Health Organization/overview <https://www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19>

66. X. Yang, et al., Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study, *The Lancet Respir. Med*, 2020
67. Y. Zheng, L. Wang, S. Ben Meta-analysis of chest CT features of patients with COVID-19 pneumonia *J. Med. Virol.*, 93 (1) (2021)
68. Z. Xu, et al., Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome, *Lancet Respir. Med*, vol. 8,pg. 420–422, 2020
69. Zaixing Jia , Wenping Gong, Will Mutations in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Lead to the Failure of COVID-19 Vaccines?, *J Korean Med Sci*, vol. 36, pg.124, 2021