

SECHELE POST-COVID-19
sau
BOALA POST-COVID-19 PRELUNGITĂ (SINDROMUL POST-COVID)

POST-COVID-19 SEQUELAE
or
PROLONGED POST-COVID-19 ILLNESS (POST-COVID SINDROME)

ACADEMIA ROMÂNĂ



SECHELE POST-COVID-19
sau
BOALA POST-COVID-19 PRELUNGITĂ
(SINDROMUL POST-COVID)

Coordonator
Victor VOICU



EDITURA ACADEMIEI ROMÂNE

București, 2022

EDITURA ACADEMIEI ROMÂNE
Calea 13 Septembrie nr. 13, Sector 5
050711, București, România,
Tel: 4021-318 81 46, 4021-318 81 06
Fax: 4021-318 24 44
E-mail: edacad@ear.ro
Adresa web: www.ear.ro

Sechele post-COVID-19
sau
boala post-COVID-19 prelungită
(sindromul post-COVID)

Coordonator
Victor VOICU

Ediție digitală (PDF)
ISBN 978-973-27-3486-5

Copyright © Editura Academiei Române, 2022
Toate drepturile asupra acestei ediții sunt rezervate editurii.

Redactor: Doina ARGEȘANU
Tehnoredactor: Mariana MOCANU

Această carte în format digital (eBook) este protejată prin copyright și este destinată exclusiv utilizării ei în scop privat pe dispozitivul de citire pe care a fost descărcată. Orice altă utilizare, incluzând împrumutul sau schimbul, reproducerea integrală sau parțială, multiplicarea, închirierea, punerea la dispoziția publică, inclusiv prin internet sau prin rețele de calculatoare, stocarea permanentă sau temporară pe dispozitive sau sisteme cu posibilitatea recuperării informației, altele decât cele pe care a fost descărcată, revânzarea sau comercializarea sub orice formă, precum și alte fapte similare săvârșite fără permisiunea scrisă a deținătorului copyright-ului reprezintă o încălcare a legislației cu privire la protecția proprietății intelectuale și se pedepsesc în conformitate cu legislația în vigoare.

AUTORI

ALEXANDRESCU VIOREL

Institutul Cantacuzino

Head of National Influenza Care

Consultant pentru Farmacovigilență – Studii Clinice în Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare Medico-Militară „Cantacuzino”

CONSTANTIN ANCUȚA

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

COȘEI VALENTIN

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

CRISTEA DARIE

Cercetător, Institutul de Științe Politice și Relații Internaționale „Ion I.C. Brătianu” al Academiei Române

Conferențiar universitar, Universitatea din București

DOROBANȚU MARIA

Profesor doctor

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

Disciplina de Cardiologie Floreasca

Membru corespondent al Academiei Române

DUMITRESCU LUCIAN

Director, Institutul de Științe Politice și Relații Internaționale „Ion I.C. Brătianu” al Academiei Române

Doctor în Sociologie și în Filozofie al Universității din București

DUNGACIU DAN

Director, Institutul de Științe Politice și Relații Internaționale „Ion I.C. Brătianu” al Academiei Române

Profesor universitar, Universitatea din București

Președintele Fundației Universitare a Mării Negre „Mircea Malița”

Președinte LARICS

GHIMUȘ CONSTANTIN

Medic rezident pneumologie

Secția I Pneumologie, Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie, Iași

MIHĂLȚAN FLORIN

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

MILER IOANA

Doctorand, medic specialist Nefrologie Spital Clinic de Nefrologie „Doctor Carol Davila”

PENESCU MIRCEA

Profesor doctor, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”

Medic primar Medicină internă și Nefrologie

Șef secție Spital Clinic de Nefrologie „Doctor Carol Davila”

POSTOLACHE PARASCHIVA

Conferențiar universitar doctor, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Iași

Facultatea de Medicină, departamentul Medicale I; Șef Secția Clinică Recuperare Medicală Respiratorie și al centrului de Consiliere pentru Renunțare la Fumat, Spitalul Clinic de Recuperare, Iași

Medic primar Medicină Internă, Pneumologie și Farmacologie Clinică; Medic specialist Reabilitare Medicală; Consilier pentru renunțare la fumat

Fondator și Secretar al Grupului de Lucru de Reabilitare Respiratorie al Societății Române de Pneumologie

Membru al Programului „Stop Fumat”, Expert Național în Farmacologie Clinică și Toxicologie și Expert European în Dizabilități și Reabilitare, Ministerul Sănătății din România

CHEST (USA): fost Președinte al *CHEST Council of Global Governors*; fost membru al *CHEST Board of Regents*; fost membru al Comitetului de Conducere al *CHEST/ACCP Pulmonary Physiology, Function, and Rehabilitation NetWork*; Membru al *CHEST Council of Global Governors* și al *CHEST Governor* pentru România; *ACCP Fellow (FCCP) European Respiratory Society (ERS)*: fost lider național GOLD pentru România și membru ERS.

SĂNDULACHE ȘTEFAN

Medic rezident pneumologie

Secția I Pneumologie, Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie, Iași

Cadru didactic la Școala Postliceală Sanitară „Prof. dr. P. Brânzei”, Iași

STĂNCESCU MĂDĂLINA

Medic specialist nefrolog

Spitalul Clinic de Nefrologie „Dr. Carol Davila”

ULMEANU RUXANDRA

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

Institutul de Pneumologie „Marius Nasta”, București

VASILE DANIEL

Conferențiar universitar, medic primar psihiatrie
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București
Spitalul Universitar de Urgență Militar Central „Dr. Carol Davila”, București

VASILIU OCTAVIAN

Medic primar psihiatrie
Spitalul Universitar de Urgență Militar Central „Dr. Carol Davila”, București

VÎJÎAC AURA

Asistent universitar, Spitalul Universitar de Urgență Militar Central „Dr. Carol Davila”, București
Medic specialist Cardiologie

VOICU VICTOR

Profesor de Farmacologie clinică, toxicologie și psihofarmacologie
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București
Membru titular al Academiei Române
Membru corespondent din străinătate al Academiei Naționale de Medicină din Franța
Președintele Secției de Științe medicale a Academiei Române
Vicepreședinte al Academiei Române

CUPRINS

<i>Prefață (Acad. Victor Voicu)</i>	11
Sechele Post-COVID-19 sau boala COVID-19 prelungită (<i>Victor Voicu</i>)	13
Autoanticorpi în COVID-19, context funcțional, semnificație, consecințe potențiale în Covidul prelungit (<i>Victor Voicu</i>).....	35
Manifestări psihocomportamentale ale sindromului post-COVID: de la modele patogenice la strategii de management terapeutic (<i>Octavian Vasiliu, Victor Voicu, Daniel Vasile</i>).....	41
Complicațiile respiratorii post-COVID-19 ale sindromului post-COVID: de la modele patogenice la strategii de management terapeutic (<i>Florin Mihălțan, Valentin Coșei, Ancuța Constantin, Ruxandra Ulmeanu</i>).....	69
Afectarea cardiacă în infecția SARS-CoV-2 (<i>Maria Dorobanțu, Aura Vîjîiac</i>)	89
Sechele nefrologice ale infecției cu SARS-CoV-2 (<i>Mircea Penescu, Ioana Miller, Mădălina Stăncescu</i>)	101
Vaccinurile COVID-19 și vaccinarea anti-COVID-19 (<i>Viorel Alexandrescu</i>).....	119
Reabilitarea respiratorie în era COVID-19 și experiența unei clinici de referință din România (<i>Paraschiva Postolache, Ștefan Săndulache, Constantin Ghimuș</i>).....	163
Pandemia dezinformării. Raport privind acțiunile de dezinformare din România și a narațiunilor Rusiei și Chinei privind pandemia de Coronavirus (<i>Dan Dungaciu, Darie Cristea, Lucian Dumitrescu</i>)	195

PREFAȚĂ

Lucrarea de față reprezintă o continuare logică a altor două volume publicate sub titlul general „*Pandemia COVID-19 în România*” care tratează, în prima parte, aspecte clinice, epidemiologice, mecanisme fundamentale ale penetrării și agresiunii virusului SARS-CoV-2 asupra organismului, consecințele unor comorbidități asupra cursului infecției virale, terapia intensivă a bolii COVID-19 ș.a.m.d. În partea a doua, sunt abordate mecanismele și consecințele genezei disfuncției endoteliale și/sau leziunile de la acest nivel, ca ținta princeps, în patogenia bolii COVID-19.

Se admite că endotelita sistemică, panendotelita, reprezintă fundamentul patogen al bolii COVID-19.

Este abordat distinct, în context patogen, procesul neuroinvasiei virale care precede și condiționează, afectarea nervos centrală, în boala COVID-19.

Neuroinvazia nu este consecința unui simplu pasaj, în contextul viremiei prin circulația cerebrală, ci interacțiunea consecutivă cu receptorul ACE₂, de la nivelul structurilor cerebrale. De aici consecințele patologice.

Se analizează și se prezintă mijloacele farmacoterapeutice utilizate în boala COVID-19, toate corelate, în limitele cunoștințelor, cu mecanismele patologice descrise în capitolele destinate acestora. Se acordă o atenție specială, antiviralelor mai mult sau mai puțin specifice, controlului farmacologic al furtunii citokinice și a sindromului inflamator, asociat bolii COVID-19.

O atenție distinctă se acordă utilizării plasmei de convalescent, evaluându-se această metodă terapeutică, pe baza datelor bibliografice actuale.

De o atenție specială s-a bucurat capitolul „*Biomarkeri*” care au o mare relevanță atât pentru diagnostic cât și pentru evaluarea bolii propriu-zise. Biomarkerii, implicit, sunt utilizați, în dinamica, pentru identificarea sensului evoluției bolii și uneori sub aspect prognostic.

Am descris aici, sumar, conținutul și abordările din cele două volume precedente, care prezintă boala Covid-19, în limitele cunoștințelor actuale.

Inevitabil se pune problema, respectiv o întrebare, la care nu s-a răspuns, nici pe departe, exhaustiv, care sunt consecințele în plan sechelar ale bolii COVID-19 pe termen mediu și lung, după episodul acut al bolii COVID-19 ?

Sunt implicit prezentate, într-o abordare sintetică, conceptul de boală COVID-19 prelungită sau sechele post-COVID-19 și încă nouă capitole vizând manifestări psihocomportamentale și sechele neurologice, post-Covid-19, de mare interes medical și socio-medical.

Alte capitole abordează complicațiile respiratorii și strategiile de management terapeutic, precum și de reabilitare, de mare importanță pentru calitatea vieții convalescentului în cauză. În mod similar, sunt analizate afectarea cardiacă și neurologică din infecția cu SARS-CoV-2.

Un capitol de interes primordial îl constituie vaccinurile COVID-19, vizând atât eficiența cât și potențiale efecte secundare, corelat cu vulnerabilitatea și/sau comorbidități ale celor vaccinați.

Menționăm, de asemenea, capitolul de mare actualitate care vizează pandemia dezinformării și modalitatea de expunere a informațiilor și de manipulare a opiniei publice din România privind originea virusului, a impactului asupra sănătății publice a acestei viroze, a valorii măsurilor de protecție prin vaccin sau de protecție fizică etc.

Semnatarul acestor rânduri și toți colaboratorii care s-au implicat generos, fără interese, exceptând pe cele științifice și profesionale, au convingerea că, aceste volume, împlinesc o necesitate pentru profesioniștii din sănătate, respectiv medicii și personalul sanitar, printr-o documentare la zi, sintetică și abordabilă. Eforturilor și dedicației lumii medicale românești pentru sănătatea românilor li se alătură această monografie drept un cuvenit omagiu și respect.

4 noiembrie 2021

Acad. Victor VOICU

SECHELE POST-COVID-19 SAU BOALA COVID-19 PRELUNGITĂ



VICTOR VOICU

INTRODUCERE SINDROM, SECHELE DEFINIȚIE SAU BOALĂ PRELUNGITĂ?

Conceptual, sindromul, este o noțiune cu conținut complex, relativ difuz, care ar putea fi definit ca o asociere, un grup de simptome coerente, ale unei patologii induse de factori externi sau interni, neprecizați, caracterizat de disfuncții ale homeostaziei organismului, conform definiției, încât așa-zisul sindrom post-COVID-19, nu este nici simptom și nici boală.

Diferența față de entitatea „boală” este dată de o sferă mai largă a conținutului, sindromul incluzând, uzual, mai multe entități patogenice fără o cauză bine definită.

Pentru o corelare, cu abordarea de mai sus, exemplificăm câteva tipuri de sindrome: sindrom toxic (toxidrom), sindromul de detresă acută respiratorie (ARDS), sindromul de iradiere, sindrom cardio-vascular, sindrom cardio-renal, sindromul Down, sindromul hepato-renal, sindrom de intestin iritabil etc.

Astfel, sunt enunțate și caracterizate câteva sute de sindroame, în patologia umană.

Am abordat această entitate, din lexicul medical, pentru ceea ce se definește adesea drept sindrom post-COVID, sintagmă care nu este în general acceptată și nici nu pare bine fundamentată.

Sindromul post-COVID-19 sau sindromul post-COVID-19 acut sau COVID de lungă durată, COVIDUL lung (*Long COVID*) ori sindrom post-sepsis și alte denumiri, definesc faptul că boala COVID-19 este o boală multisistem, adesea prelungită, care lasă sechele de diferite intensități și relevanță clinică, la nivelul organelor și sistemelor afectate de boala acută, începând cu pulmonul, sistemul vascular (consecințele endotelitei sistemice), cu sistemul gastro-intestinal și nu în ultimul rând, cu sistemul nervos central (D. Salmon-Ceron *et al.*, 2021; D. Ayoub Ayoubkhani *et al.*, 2021; E. Maxwell *et al.*, 2021; A. Nalbandian *et al.*, 2021; G. Ponti *et al.*, 2021, Victor Voicu *et al.*, 2020, 2021).

Într-un raport recent al OMS, vizând dezvoltarea cunoștințelor privind condiția post-COVID-19, sunt enumerate diverse denumiri, prezente în literatura științifică, privind condiția post-COVID-19, respectiv: Sindromul cronic COVID, Sechele tardive ale COVID-19, COVID lung, COVID de lungă durată (de cursă lungă), COVID-19 de termen lung, Sechele post COVID-19 acut, Sindrom post-COVID, COVID-19 post-acut, Condiția post COVID-19. Implicit, au apărut diverse definiții ale sechelelor post-COVID-19 fără să se ajungă la un consens, nici sub aspectul definiției, nici sub aspectul unei denumiri unitare, de consens a acestei patologii prelungite după faza acută a bolii COVID-19 (WHO, 9 februarie, 2021).

Așa cum rezultă, virusul nu afectează numai sistemul respirator ci și sistemul cardiovascular (inima și vase cu leziuni persistente, de mare relevanță), SNC (encefalită) fie direct, fie indirect (hipoxie și tromboze), rinichii și intestinele.

Se admite că, dintre cele mai frecvente complicații, sunt cele întâlnite la nivel cardiovascular, 8–12% dintre cei externați având insuficiență cardiacă și aritmii (Elaine Maxwell, 2020).

Pe studii prospective s-au identificat, la circa o treime dintre pacienți cu SARS, prezența de leziuni pulmonare persistente.

MECANISME PATOGENICE ȘI CONSECINȚE DE LUNGĂ DURATĂ (SECHELE POST-VIRALE)

ACE₂ pe lângă funcțiile cunoscute rămâne și receptorul confirmat al virusului SARS-CoV-2, susceptibilitatea la virus fiind corelată cu nivelul enzimei de conversie 2 și cu distribuția sa în țesuturile țintă, ca și cu difuzia tisulară a infecției și geneza complicațiilor și insuficienței multiple de organ (Fatma Elrashdy *et al.*, 2020; Toni Delorey *et al.*, 2021).

Scăderea prezenței ACE₂, sau chiar depleția acesteia, perturbă sistemul RAA, cu creșterea concentrației angiotensinei II, proces care se corelează cu încărcătura virală și deteriorarea tisulară pulmonară.

Ca o viziune interesantă, de menționat că, interacțiunea SARS-CoV-2 cu axa RAA are o predispoziție denumită „dezordine funcțională intrinsecă”. De exemplu această interacțiune, cu perturbarea subsecventă, generează creșterea angiotensinei II circulante, net mai mare la bolnavii COVID-19, comparativ cu martorii sănătoși. Scăderea sau depleția ACE₂ (pe de altă parte) va genera finalmente scăderea angiotensinei (1–7) și angiotensinei (1–9) care au efecte protectoare pulmonare și vasodilatatoare, antagoniste angiotensinei II.

Intrarea SARS-CoV-2 în celulele alveolare, de tip II (AT₂), este condiționată de prezența receptorului ACE₂, la nivelul acestor celule.

Merită menționat că, expresia ACE₂ în celulele alveolare de tip 2, este de 4,7 ori mai scăzută decât media expresiei la alte niveluri tisulare (Fatma Elrashdy *et al.*, 2020; X. Zou *et al.*, 2020).

Celulele AT₂ sunt evaluate, în prezent, drept celule pulmonare stem, ocupând (C. Barkauskas *et al.*, 2013), ca proporție, circa 5% din alveole, cu funcție de

producție a surfactantului (factor major pentru menținerea elasticității pulmonare). Menționăm că celulele de tip 1, respectiv AT₁ acoperă circa 95% din alveolele pulmonare și sunt implicate, la acest nivel în schimburile gazoase.

SARS-CoV-2 țintind celulele AT₂, de fapt, atacă și lezează sursa regenerativă pulmonară (Fatma Elrashdy *et al.*, 2020).

Finalmente, subliniem că deficitul implicit, de surfactant, este implicat în lezarea epitelului alveolar și în obliterarea fibrotică (Y. Li *et al.*, 2020). Adică una dintre sechelele notabile ale bolii COVID-19 la care ne referim în această sinteză.

În abordarea consecințelor patogenice, ale interacțiunii virusului SARS-CoV-2 cu enzima de conversie 2, ACE₂, trebuie să marcăm o serie de consecințe imediate și ulterioare: intrarea virusului în celulă este condiționată de interacțiunea cu ACE₂ și cu procesele ulterioare, respectiv clivarea proteolitică a unei legături a domeniului de legare, fuziunea cu membrana celulei gazdă și penetrarea în celulă prin endocitoză. Există și o alternativă la această penetrare, non-endozomală (Fatma Elrashdy *et al.*, 2020). În celulă, virusul eliberează genomul și se sintetizează proteinele structurale și genomul și se inițiază asamblarea virionilor care sunt eliberați din celulă prin exocitoză (Victor Voicu *et al.*, 2020).

Se admite că virusul folosește, potențial, diferite mecanisme epigenetice ale celulei-gazde pentru a controla, întârzia și inhiba inițierea răspunsului imun înăscut al gazdei. Concomitent, dezvoltă mecanisme de „evitare imunologică”, virusul interacționând cu diferite mecanisme căi și sisteme ale gazdei diminuându-i mecanismele de apărare (Carolina Lucas *et al.*, 2021).

Aceste procese determină un răspuns imunologic disfuncțional, se inițiază furtuna citokinică, procese inflamatorii dizarmoniaose, cu declanșarea programelor de moarte celulară cum ar fi opoptoza, piroptoza și necroza, toate contribuind la complexitatea patogenezei din COVID-19 (Stephanie Pons *et al.*, 2021).

Aducând discuția la consecințele invaziei virale asupra endoteliului vascular și consecințele disfuncției endoteliale, generate la nivel alveolar pulmonar, evocăm că activitatea respiratorie se realizează în unitatea alveolo-capilară care este, în același timp, barieră de apărare împotriva agresiunii unor diferiți factori de mediu dar și legătura cu atmosfera din care preia oxigenul și în care elimină CO₂.

Spațiul intermediar este definit de alveolă, acoperită de epitelul alveolar, și de peretele capilar acoperit, eventual, intern și extern, de o pătură de celule endoteliale. Epitelul alveolar acționează ca o barieră semipermeabilă între sânge și spațiul intermediar. Cele două structuri sunt ținute împreună de formațiuni proteice strânse care, de fapt în același timp, le separă și le unește.

Vascularizația pulmonară este foarte extinsă având la om o suprafață de circa 90 m.p.

Se apreciază că endoteliul capilar este componenta principală a structurilor, sumar descrise (unitatea alveolo-capilară) și integritatea acesteia este de importanță crucială (Jessica Maiuolo *et al.*, 2020).

În bolile cronice pulmonare, bariera endotelială este distrusă, cu consecințe clinice semnificative.

În infecțiile virale, inclusiv gripale, sunt afectate ambele structuri, atât epitelul alveolar cât și endoteliul capilar.

Se admite că deficiența endoteliului vascular pulmonar este generată de o reacție imună adaptativă a gazdei la agresiunea virală (M. Cantanzaro *et al.*, 2020).

Principala alterare la nivelul endoteliului este creșterea marcată a permeabilității cu internalizarea celulelor imune, limfocite, monocite și neutrofile, precum și a citokinelor inflamatorii produse de acestea. Efectele proinflamatorii cresc suplimentar permeabilitatea epitelului și a endoteliului, de la nivelul structurilor pulmonare descrise (M. Ackermann *et al.*, 2020; Victor Voicu *et al.*, 2021).

Citokinele alterează joncțiunile strânse, intercelulare, generând pierderea fluidului vascular în spațiul intermediar cu formarea de edem.

În cazul SARS-CoV-2, interacțiunea cu ACE₂, care este exprimată la nivel endotelial pulmonar, produce în secvențele următoare, disfuncția epitelului pulmonar, permite migrarea acesteia la nivelul endoteliului, penetrând intracelular. Lezarea endoteliului are consecințe directe asupra acestuia, generându-se endoteliopatie, alterarea microcirculației, microtromboze etc. (St. Pons *et al.*, 2020).

Se apreciază că alterarea endotelială, în faza inflamatorie a bolii COVID-19, este **caracteristica patogenică centrală a acestei boli** (Victor Voicu *et al.*, 2021).

Examinările *post mortem* (J. Zhang *et al.*, 2020) pe 21 de persoane care au avut drept cauză principală de deces COVID-19, cu insuficiență respiratorie, evidențiază embolie pulmonară (4 pacienți), hemoragie alveolară (3 pacienți), microangiopatie trombotică (3 pacienți), vasculită (1 pacient).

La toți pacienții, s-a constatat lezarea endoteliului inclusiv la nivelul rinichiului și intestinului, sugerând agravarea bolii pe fondul disfuncției vasculare

Se admite, sugestiv, că situația (condiția) patologică post-COVID-19 este o umbrelă pentru o boală complexă, multisistemică, care succede bolii acute COVID-19, indiferent de severitate, imediat după aceasta sau chiar după aparenta recuperare (Martine Nurek *et al.*, 2021).

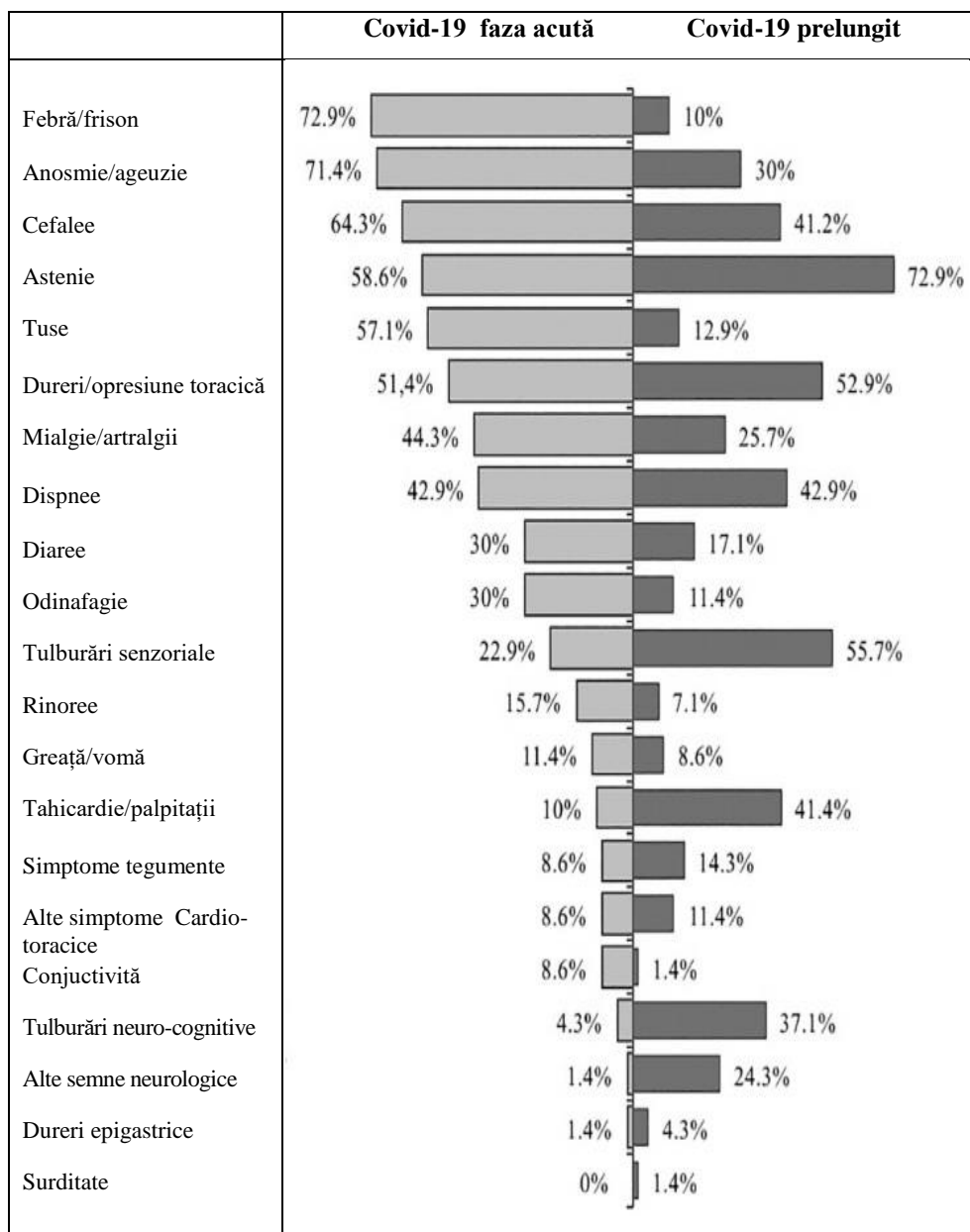
Trebuie să admitem că apar la peste patru săptămâni, fie noi simptome, fie simptome fluctuante cum ar fi (și nu numai) tulburările de respirație, dureri toracice, palpitații, tahicardie, urticarie, dureri abdominale, diaree, artralgie, neuralgie, disfonie, fatigabilitate, inclusiv fatigabilitate neurocognitivă, tulburări de cogniție, febră prelungită, care apar peste 4 săptămâni de la debutul COVID-19 (fig. 1).

Recent se definesc în contextul sechelelor post-COVID-19, potențiala configurare a patru sindroame definite de Institutul Național de Cercetări în Sănătate (NIHR) (Elisabeth Mahase, 2020).

Efectele de lungă durată ale bolii COVID-19 pot contura diferite sindroame cum ar fi: sindromul post-îngrijire intensivă, sindromul de fatigabilitate post-virală și sindromul COVID de lungă durată.

În esență ne confruntăm cu o patologie post-virală complexă impredecibilă, după cum vom vedea.

Diverși autori încearcă sistematizarea patologiei post-COVID-19, definirea caracteristicilor diagnostice și abordarea multidisciplinară integrată a pacienților, în clinici bine echipate, cu exigența crescută în îngrijirea ambulatorie.



Procentajul pacienților cu simptome

Figura 1. Distribuția simptomelor în faza acută a Covid-19, *versus* cele din Covid-19 prelungit (după D. Salmon-Ceron *et al.*, 2021).

Într-o sinteză recentă (Ani Nalbandian *et al.*, aprilie 2021) propune sistematizarea manifestărilor clinice ale COVID-ului, prelungit cu peste patru săptămâni de la debutul bolii, în două categorii:

1. COVID-19 simptomatic subacut sau în desfășurare, care include simptome și anomalii prezente la 4–12 săptămâni de la debutul bolii acute.
2. Sindrom cronic sau post-COVID-19 care include simptome și anomalii persistente sau prezente, peste 12 săptămâni de la debutul bolii COVID-19 acute și care nu pot fi atribuite unor diagnostice alternative.

Din sumarul prezentat de autoarea citată (Ani Nalbandian, 2021) cât și de alți autori (Brian Walitt *et al.*, 2021) privind afectarea post-COVID-19 la nivelul organelor și sistemelor, reținem câteva aspecte esențiale.

Clinic, la nivel pulmonar se constată prezența dispneei, reducerea capacității de efort și hipoxie, simptome care sunt comune și persistente.

La nivel cardiovascular se remarcă de asemenea prezența dispneei, precum și palpitații și dureri în piept. Sechelele pe termen lung, menționate, vizează fibroza miocardică, aritmie, tahicardie și disfuncție vegetativă (M. Dani *et al.*, 2021; Martin Nurek *et al.*, 2021).

Hematologic se menționează evenimente tromboembolice, sub 5% pe studii retrospective, în sindromul post-acute COVID-19 (G. Ponti *et al.*, 2021; F. Machado *et al.*, 2021; NICE guideline, 2020).

În domeniul neuropsihic sunt menționate simptome de tipul fatigabilitate, mialgii, cefalee, disautonomie, tulburări cognitive, anxietate, depresie, tulburări de somn.

Tulburările de stres posttraumatic au fost estimate, la supraviețuitorii bolii COVID-19, în proporție de 30–40%, alături de alte tulburări descrise în acest domeniu.

Se admite că patologia neuro-psihiatrică, schițată sumar mai sus, se configurează pe un fond complex fiziopatologic, începând cu inflamația difuză, endotelită sistemică, disfuncția imunologică, tromboze microvasculare, efecte ale unor medicamente administrate și impactul psihic și social al pandemiei.

Sindromul inflamator multisistemic, la copii și tineri sub 21 de ani, se manifestă cu febră, markeri inflamatori crescuți, disfuncție multiplă de organ, boala COVID-19 recentă sau în evoluție etc.

Alte afectări vizează funcțiile renale (reducerea filtrării glomerulare la peste 5 luni de la debut), sistemul endocrin poate fi afectat suplimentar, în contextul preexistenței diabetului zaharat, osteoporozei, tiroiditei subacute etc.

Lezarea renală în infecția cu SARS-CoV-2 este consecința acțiunii directe virale sau a efectelor sistemice ale infecției virale, în discuție (Mo Wang *et al.*, 2020). Implicit, lezarea renală este rezultanta unor factori multipli, în contextul cărora expresia înaltă a ACE₂, la nivelul țesutului renal, este un factor esențial, *sine qua non*.

Sunt enumerați printre factorii sistemici, implicați, *clearance*-ul viral produs de tulburările sistemului imun al gazdei și ale toleranței imune, injuria celulelor endoteliale, trombogeneza, tulburările metabolismului glucidic și lipidic și hipoxia.

Dezechilibrul dintre reacția sistemului imun înăscut și toleranța imună, împiedică răspunsul imun adaptativ și generează o hiperreacție imunologică cu

lezarea multiplă de organ, eliberarea de citokine și hiperinflamație, împiedicând răspunsul imun adaptiv al organismului (Mo Wang *et al.*, 2021).

Acest dezechilibru generează ineficiența princeps a sistemului imun, *versus* invazia virală, se produce o masivă replicare a virusului, generând o reacție excesivă a celulelor umane, cu răspuns hiperinflamator și cu manifestări clinice patologice severe.

Celulele infectate cu virus sunt (eliminate) distruse de către celulele T CD8⁺ (citotoxice) și de către celulele NK, în mod uzual, dar în cazul infecției cu SARS-CoV-2 se constată limfopenie și depleție dominantă la limfocite T CD8⁺ (J. Liu *et al.*, 2020; M. Cantanzaro *et al.*, 2020).

Se produc consecutiv două fenomene, foarte semnificative, ca urmare a acestei perturbări imune celulare: insuficienta eliminare prin citotoxicitate a celulelor infectate cu virus, limfopenia, determinând supraproducția de citokine proinflamatorii cu consecințe severe la nivelul organelor și țesuturilor (Mo Wang *et al.*, 2021).

Sistemul gastrointestinal, ficatul și căile hepatobiliare pot revela fenomenul de tipul eliminării virale prelungite, în materiile fecale, chiar și în condițiile unui test negativ în secrețiile nazofaringene.

O cercetare clinică, privind implicația patologică a tubului digestiv în contextul bolii COVID-19, s-a efectuat pe 44 pacienți simptomatici internați în New York de la care s-au colectat probe de materii fecale, la interval mediu de la debutul bolii de 16 zile și de 25 de zile (G. Britton *et al.*, 2021).

Pe măsură ce cunoștințele privind patogeneza și clinica bolii COVID-19 se completează constatăm, printre altele, că manifestările patologice extrapulmonare sunt multiple și semnificative. În acest context se încadrează și tulburările gastrointestinale care se manifestă la circa 60% dintre pacienții internați cu COVID-19 (Graham Britton *et al.*, 2021).

Inflamația intestinală a fost identificată prin prezența în scaun a calprotectinei, o structură proteică eliberată de neutrofile, relevantă ca biomarker al bolii inflamatorii intestinale.

A fost detectat ARN, al virusului SARS-CoV-2, în fecale la 41% dintre pacienți și cu mai mare frecvență la pacienții cu diaree. Încărcătura virală (ARN viral) la pacienții care au decedat a fost mai mare decât la cei supraviețuitori.

Reținem că au fost observate alterări ale microbiotei fecale ceea ce sugerează o disreglare imună a mucoasei intestinale.

Autorii citați, în concluzie, subliniază că intestinul poate fi un organ activ sub aspect imunologic în timpul infecției cu SARS-CoV-2 fapt evidențiat de prezența IgA, specifice anti-virale, dar datele care să susțină o inflamație intestinală sunt reduse chiar și la pacienții cu diaree sau cu alte simptome gastrointestinale.

Dermatologic și la nivelul fanerelor se menționează căderea părului, ca simptom predominant, la circa 20% dintre pacienții supraviețuitori.

EVALUAREA PACIENȚILOR POST-COVID ȘI ATITUDINEA MEDICALĂ

Sechelele pulmonare, în esență, vizează starea fibrotică consecutivă invaziei virale și penetrării barierei endotelial-epiteliale și invadării alveolare cu exudat, bogat în proteine. Lezarea difuză alveolară, fibroproliferativă, este consecința secundară, ulterioară, după rezoluția infecției virale.

O caracteristică constatată este micro și macrotromboza vasculară la 20–30% dintre pacienții cu COVID-19, net mai frecventă decât la alte categorii de pacienți în stare critică (M. Ackermann *et al.*, 2020; M. Nägele *et al.*, 2020).

După diverse ghiduri internaționale se consideră necesară evaluarea supraviețuitorilor COVID-19 în primele 3 luni după externare, cu forme medii-moderate și severe de boală. Evaluarea presupune radiografie pulmonară și evaluare clinică, probe de spută pentru diagnostic virusologic și ecocardiografie. Evaluarea la 12 săptămâni va determina măsurile ulterioare, se recomandă evaluarea în continuare, prin tomografie toracică de înaltă rezoluție, ecocardiogramă etc.

Sechelele hematologice, după externare, impun tromboprofilaxie până la 6 săptămâni mai ales dacă biomarkerul D-dimer este crescut de peste două ori față de nivelul limită superioară. Se recomandă heparine cu moleculă mică, antiagregante și activitate fizică.

Sechele psihiatrice (sindromul de stres posttraumatic, depresia, anxietatea, insomnia și simptomatologia obsesiv-compulsivă), se evaluează atent, fiind consecințe directe ale infecției virale cu SARS-CoV-2, ale inflamației sistemice, neuroinvasiei, neuroinflamației, trombozelor microvasculare și neurodegenerării. Tratamentul personalizat, post-evaluare, este calea adecvată corelată cu monitorizarea clinică după externare (Ziyad Al-Aly *et al.*, 2021).

Se subliniază importanța identificării sindromului inflamator multisistemic la copii și tineri (< 21 de ani sau ≤ 19 ani, după OMS).

Se notează, astfel, prezența următoarelor simptome: febră, creșterea valorilor markerilor inflamatori, disfuncție multiplă de organ, precum și dureri abdominale, vomă, diaree, rash tegumentar, hipotensiune, tulburări cardiovasculare și neurologice.

Interesantă abordarea recentă (A. Nalbadian *et al.*, 2021), respectiv, evaluarea problemelor post-COVID-19 impun cercetări complexe care să identifice și să caracterizeze aspectele definiției clinice, serologice, imagistice ale bolii COVID-19 în forma acută, subacută și cronică ale acesteia, care vor facilita înțelegerea istoriei naturale și fiziopatologia acestei afecțiuni virale.

Se descriu subtipuri de COVID-19 prelungit sau diverse fenotipuri de manifestări patologice la ieșirea din spital (Elain Maxwell *et al.*, 2021).

Unii autori au enunțat astfel trei sindrome diferite:

- sindromul de fatigabilitate cronică post-virală
- sindromul post stare critică
- tulburări de stres posttraumatic.

Într-o analiză sistematică (Cervalo *et al.*, 2020) se relevă patru categorii corelate cu COVID-19 prelungit:

- simptome care continuă din faza acută
- simptome care generează o nouă problemă de sănătate
- simptome cu apariție tardivă, consecutive COVID-19
- impactul unor boli preexistente asupra convalescentului.

Așa cum am comentat și noi, definiția COVID-19 prelungit este inconsistentă și difuză.

Cele mai multe studii raportează ca frecvențe cel puțin un simptom, mai degrabă, decât un grup de simptome.

Estimarea celor cu simptome, care nu au dispărut în opt săptămâni, pornește de la 4,5% la 89% pentru cei care au primit terapie cu oxigen, în spital, pentru mai mult de 48 de ore.

Oficiul Național de Statistică din Marea Britanie estimează că 20% din cei testați pozitiv pentru COVID-19 au simptome încă de la 5 săptămâni după sau mai mult și 10% prezintă încă simptome, timp de 12 săptămâni sau chiar mai mult. Ei raportează o incidență, la 301 000 persoane, simptome, care se mențin între 5 și 12 săptămâni. (după Elaine Maxwell *et al.*, 2021)

COVID-ul prelungit rezultă că este corelat cu sexul, diferind sub acest aspect, respectiv, fiind predominant la femei precum și la copii și persoane tinere (25–54 de ani).

Într-o cercetare privind caracterizarea COVID-19 prelungit, mai mult de 6 luni, după infecția acută la adulți, studiul longitudinal efectuat în UK (Z. Amin Chowdhury *et al.*, 2021) evidențiază că cei 2147 participanți contactați, au completat un chestionar în proporție de 77,8% (1671 participanți) cu 140 de cazuri versus 1160 referență.

Dintre aceștia, la o medie de 7,5 luni după infecție, 20 cazuri (14,3%) au simptome în desfășurare (4 din 140, 2,9%) sau episodice (16/140, 11,4%). Autorii identifică trei grupuri de simptome asociate COVID-19 prelungit care vizează domeniul senzorial, 38% (ageusia, anosmia, inapetentă, vedere încețoșată), alt grup din domeniul neurologic, 42% (amnezie, pierdere memorie de scurtă durată, confuzie, creier încețoșat) și din domeniul cardiorespirator, 51% (durere și presiune toracică, oboseală neobișnuită, respirație dificilă după eforturi mici sau în repaus, palpitații).

Autorii apreciază că toate grupările de simptome sunt asociate cu cazurile de COVID-19, dar grupul de simptome senzoriale au cea mai înaltă specificitate și o strânsă asociere și implicit par a fi cele mai caracteristice pentru COVID-19 prelungit.

În general, se apreciază că această simptomatologie nu este explicată de eventuale alte diagnostice, alternative (NICE COVID-19 rapid guideline, 2020).

Evaluarea clinică a sechelelor post-COVID-19 (sindromul post-COVID) trebuie realizată în sistemul de sănătate publică, sub aspect fizic, cognitiv, psihologic și psihiatric. Pacienții pot avea simptomatologie, post-COVID-19 chiar dacă nu au fost spitalizați și fără să aibă un test pozitiv de SARS-CoV-2 (NHS, version 2, 26 april, 2021).

În esență ghidurile NICE (*National Institute of Health and Care Excellence*) definesc diferite stadii ale bolii COVID-19:

1. Boala COVID-19 acută cu simptomatologie până la 4 săptămâni.
2. COVID-19 simptomatic, în evoluție cu durată de 4–12 săptămâni
3. Sindromul post COVID-19, care se dezvoltă în timpul sau după o infecție semnificativă cu SARS-CoV-2 și continuă peste 12 luni, fără altă explicație sau alternativă diagnostică.

Simptomatologia acestui sindrom, post COVID-19, este foarte variabilă și fluctuantă în timp.

Simptomele prevalente sunt oboseala (fatigabilitatea) și scurtarea respirației. Mai mult de jumătate dintre participanții la studiu nu se simt complet recuperați, la o monitorizare de până la 7 luni.

Simptomatologia psihică este comună la acești pacienți, sunt afectați și au probleme de a funcționa independent, la locul de muncă.

Afectarea organică este frecventă, găsindu-se la cei spitalizați o rată înaltă de diabetici, de probleme cardio-vasculare și respiratorii majore, la externare din spital, aspecte mai frecvente la tineri.

FACTORII DE RISC ȘI CAUZELE COVIDULUI PRELUNGIT

O serie de studii (Diego Castaneros Zapatero *et al.*, 2020; C.H.M. Sudre *et al.*, 2020) evidențiază că, forma de COVID prelungit, este mai probabil să se producă la persoane în vârstă, care prezintă comorbidități, obezitate, tulburări psihiatrice, grupă sanguină A. Boala prelungită mai frecventă la femei și la pacienții care prezintă mai multe simptome de boală, în faza acută, (oboseală, cefalee, dispnee, durere toracică la respirație adâncă, sensibilitate la nivelul pielii, voce răgușită, mialgie) plus factorii de risc menționați. Pacienții care cumulează acești factori, în special vârsta și boala severă în faza acută, cu tulburări și simptomatologie respiratorie, precum și oboseală și slăbiciune musculară fac o boală prelungită de circa 6 luni.

Se menționează trei variabile care contribuie sau condiționează eventual, boala prelungită, numărul de simptome în prima săptămână de boală, vârsta și sexul pacientului. Acești factori pot permite distincția celor cu un potențial COVID prelungit față de cei cu forme de durată scurtă (Diego Zapatero *et al.*, 2020).

Autorii care abordează problema acestei patologii prelungite ale bolii COVID-19 se întreabă, pe drept cuvânt, dacă simptomatologia descrisă reflectă sindromul descris, consecințe sechelare adică, sau o nouă boală.

Salmon-Ceron D. *et al.* (2021) prezintă o serie de date și interpretări privind cauzele COVIDului prelungit, dominant fiind, față de forma acută a bolii COVID-19, fatigabilitatea (astenia) în proporție de 72%, în timp la forma acută predominantă

este febra în aceeași proporție. Prezentăm, pentru relevanța lor, datele grafice ale autorului menționat, prezentate într-o formă relevantă, remarcabilă (figura 1).

Autorii dezvoltă o serie de teorii care pot explica COVIDul prelungit respectiv: prezența, în continuare a virusului, reinfecția cu același virus sau cu o variantă diferită, răspunsul disfuncțional al sistemului imun, la o condiție cronică proinflamatorie, fără să scoată din discuție tulburările de stres posttraumatic.

Cel mai constant simptom post-COVID-19 este **astenia** care este cunoscută, în general, post-viral, cum ar fi după gripa sau după alte viroze tip SARS, Ebola etc.

În context s-a descris că acest sindrom întrunește aproape toate criteriile sindromului de fatigabilitate cronică.

Răspunsul imun întârziat și modificările inflamatorii tardive și persistente pot contribui la COVID-ul prelungit. (câteva precizări sunt necesare)

Mai mult decât atât există o corelație între promptitudinea, respectiv, întârzierea genezei de anticorpi și letalitatea în COVID-19. (Carolina Lucas *et al.*, 2021). Rezultă din datele prezentate că pacienții decedați au un răspuns de geneză de anticorpi neutralizanți și IgG anti-domeniu de legare virală, cantitativ comparabil cu cei care supraviețuiesc, dar acest răspuns este întârziat.

Răspunsul întârziat al cineticii de seroconversie este corelat cu împiedicarea controlului viral la pacienții decedați.

Geneza de anticorpi înainte de 14 zile de la debutul bolii este factorul cheie al procesului de recuperare, menționează autorii citați mai sus.

Datele prezentate în lucrarea citată evidențiază că mortalitatea din COVID-19 nu se corelează cu nivelul de anticorpi antivirali, la un moment dat, ci cu cinetica de producție a acestor anticorpi, corelată cu debutul bolii.

Salmon-Ceron (2020) admite că geneza unor condiții autoimune, genetic condiționate, pot declanșa boli autoimune tip sindrom Guillain-Barré. Se încearcă să se fundamenteze că simptomatologia COVID-ului prelungit poate fi explicată de „instabilitatea autonomă mediată imun” similară cu sindromul intoleranței ortostatice, cu tulburări de reglare tensională, hipotensiune, tahicardie, palpitații, dureri toracice (Melanie Dani *et al.*, 2021).

Se constată că, în loc de vasoconstricție, la schimbarea de poziție, vasele se dilată cu scădere tensională, amețală și leșin.

Din cercetarea virusologică a celor cu COVID prelungit s-a constatat că circa 25% sunt, încă, viral pozitivi în secrețiile din nas și din faringe (Salmon-Ceron, 2020).

Persistența virală, la unii pacienți, generează un răspuns imun specific responsabil de simptomele prelunghite (Elaine Maxwell *et al.*, 2021) și inflamație prelungită, cu markeri serici specifici prezenți.

Sunt identificate tulburări cardiace și respiratorii caracterizate de miocardită, anomalii imagistice toracice, care la circa 8% rămân vizibile, la 7–8 luni după externare din spital. În general, se descriu tulburări funcționale la unul sau mai multe organe sau sisteme, la circa 4 luni, după debutul simptomatic al bolii acute

COVID-19. La această dată încă nu se poate afirma dacă tulburările din COVID-ul prelungit sunt reversibile.

Trombo-embolismul este considerat o caracteristică a pacienților cu simptome de COVID prelungit.

Simptomatologia neurologică în COVIDul prelungit poate fi gravă, care poate pune viața în pericol, ca în cazul sindromului Guillain Barré și encefalitei, sau, pot fi simptome cronice cu fatigabilitate și mialgie, similare cu cele din sindromul de fatigabilitate cronică. O simptomatologie cronică frecvent invocată este așa-zisă stare „de creier încețoșat” (*brain fog*).

Persoanele care sunt recuperate după COVID-19 acuză un deficit cognitiv semnificativ, mai ales cei care au fost spitalizați, dar nu numai.

Se consideră că, COVID-ul prelungit **nu poate** fi prezis, din sau ca urmare a severității bolii acute, nefiind un consens științific asupra cauzelor și mecanismelor genezei sale. Mai exact, nu se știe dacă configurația simptomatică reflectă sindromul cunoscut sau o nouă boală, unică, a COVID-ului prelungit. Pentru unii, impactul fizic, psihic și social este sever. (Elaine Maxwell *et al.*, 2021)

Eventuala predicție a COVID-ului prelungit ar fi foarte benefică, dar nu s-au identificat factorii de risc care favorizează această patologie.

Într-un studiu pe 47 780 de persoane externate din spital, după infecție cu COVID-19, acestea au prezentat o înaltă rată de lezare multiorgan, la toate vârstele și etniile (Ayoub Khani *et al.*, 2021).

Astfel, persoanele externate după COVID-19 au avut o rată de 3,5 ori mai mare să fie reinternați și de 7,7 ori mai probabil să decedeze, în interval de 140 de zile, în comparație cu lotul martor. Riscul de reinternare a fost mai mare la persoane de peste 70 de ani.

Managementul acestor pacienți este dificil, dată fiind incertitudinea cauzelor acestui sindrom. Se recomandă tratament simptomatic după un diagnostic diferențial relevant și reabilitare funcțională. Nu există încă studii evaluatoare ale tratamentului persoanelor cu COVID prelungit.

Terapia vizează administrarea de imunoglobuline, terapie adjuvantă cu glucocorticoizi, doze mici de aspirină, până când circulația coronariană se confirmă ca normalizată, la cel puțin patru săptămâni după diagnosticare.

În esență, sechelele post-COVID-19 ridică probleme clinice și de tratament importante și de relativ lungă durată, fiind în creștere ca impact (în context pandemic), probabil consecutiv evaluării clinice și de laborator mai sistematizate.

ENDOTELITA SISTEMICĂ – PANENDOTELITA – FUNDAMENTUL PATOGENIC AL BOLII COVID-19 SEVERE ȘI AL SECHELELOR POST-COVID-19

Am optat pentru această poziționare a acestui subcapitol în economia capitolului, care permite, poate, prin abordare, la o înțelegere mai fidelă a complexității bolii COVID-19 și cum se poate ajunge la insuficiența multiplă de organ.

Credem că opțiunea noastră poate fi sugestivă și relevantă.

Endoteliul, prin funcțiile sale fiziologice complexe, are o poziție crucială în menținerea homeostaziei funcției vasculare, implicit, disfuncția endotelială este corelată cu vasoconstricție, inflamație, creșterea permeabilității vasculare, tromboze etc.

Endoteliopatia extinsă, indusă de SARS-CoV-2, generic denumită disfuncție endotelială pare din ce în ce mai clar o consecință a „șintirii” patogenice, de către virusul menționat, a celulei endoteliale, realizând un fundal pe care se desfășoară procesele patologice multiorgan (M. Nagele *et al.*, 2020).

Data fiind distribuția amplă, la nivel vascular și tisular, în sens generic, a ACE₂, receptorul care, după legarea SARS-CoV-2 condiționează invazia tisulară a virusului, putem înțelege amploarea patogenică a acestei infecții.

Debutul, prin infectarea căilor aeriene superioare de către SARS-CoV-2, este urmat rapid de invazia căilor respiratorii inferioare și a plămânului. Aproape concomitent sunt invadate de către virus inima și rinichii, generând leziuni cardiace și renale acute. Accentuăm că lezarea pulmonară, cardio-vasculară, renală, hepatică și digestivă este consecința interacțiunii cu SARS-CoV-2 cu ACE₂ larg distribuită la nivelul tuturor țesuturilor (I. Hammings *et al.*, 2004).

Recent s-a evidențiat prezența virusului SARS-CoV-2 în celulele endoteliale glomerulare și o amplă prezență a endotelitei la nivelul inimii, plămânului, rinichilor, ficatului și tractului gastrointestinal (M. Nagele *et al.*, 2020).

Sunt mai multe aspecte care necesită evidențiate, pentru relevanța lor. Leziunile endoteliale pot fi consecințele acțiunii directe a virusului, dar și a stresului oxidativ intracelular asociat, precum și a răspunsului intens a procesului inflamator.

Există o mai mare vulnerabilitate a acestui tip de agresiune, complexă cu debut endotelial, dacă pacientul are o serie de comorbidități care-i cresc vulnerabilitatea: vârsta, boala hipertensivă, diabetul zaharat, obezitatea etc. care, toate, implică prezența unei disfuncții endoteliale în evoluție (vezi Factorii de risc).

Lezarea multiplă de organ este explicată, cel puțin în parte, de endotelită sistemică, în formele grave și severe de boală COVID-19.

Disfuncția endotelială explică, în COVID-19 sever, microtromboza extinsă, consecutivă agravării disfuncției endoteliale, creșterea dimerului D și trombocitopeniei severe. Sunt menționate creșteri ale riscului evenimentelor trombotice atât în teritoriul venos cât și arterial.

Disfuncția microvasculară pulmonară poate fi un mecanism de fond al genezei fenomenului de hipoxie severă, cu toată aparenta conservare a funcției ventilatorii pulmonare.

Endotelita pulmonară semnificativă, tromboza microvasculară și dovezile de infecție endotelială pulmonară cu virusul SARS-CoV-2 sunt descrise relevant (M. Ackermann *et al.*, 2020), iar disfuncția la nivelul microvaselor pulmonare poate fi explicația hipoxiei severe, deși, repet, ventilația pulmonară este conservată în COVID-19 (M. Nagele *et al.*, 2020; L. Gattinoni *et al.*, 2020).

ACE₂ așa cum am evidențiat și în altă parte (Victor Voicu *et al.*, 2020), are o largă distribuție la nivel vascular, în endoteliul arterial și venos, în diferite alte țesuturi umane, respectiv mucoasa nazală și orală, pulmon, intestinul subțire, colon, piele, ganglioni limfatici, măduvă osoasă, splină, rinichi și creier. Reținem însă că prezența ACE₂ la nivelul unui țesut nu presupune, în mod necesar, că SARS-CoV-2 invadează toate țesuturile și organele (Stephanie Pons *et al.*, 2020).

Se încearcă să se contureze o explicație corelată cu această, aparentă selectivitate, a dispersiei SARS-CoV-2 în organism.

Invazia virală este considerată dependentă de prezența și disponibilitatea unei serin-proteaze transmembranare (TMPRSS₂) sau a altor proteaze care au rolul (sau funcția, mai corect) de clivare ale unei legături, aparținând domeniului de legare cu ACE₂. Serin proteaza transmembranară, menționată este exprimată în celulele endoteliale umane dar această expresie este foarte variabilă la nivelul rețelei microvasculare din diferitele organe și țesuturi (R.T. Aimes *et al.*, 2003).

Rezultă de aici că, această enzimă, poate fi considerată o verigă de control a invaziei virale. O etapă limitantă a dispersiei tisulare a virusului?!

Intrarea în celulă a virusului presupune, cel puțin, două etape și două enzime, respectiv ACE₂ care-i „servește” de receptor viral și TMPRSS₂, protează care condiționează penetrarea intracelulară a virusului SARS-CoV-2.

Inhibitorii TMPRSS₂ au potențiale virtuți medicamentoase. Un astfel de inhibitor s-a dovedit un blocant eficient al intrării virusului în celulă, ca și ACE₂ recombinantă, pe alt plan, folosită drept „captator” al virusului circulant, cu potențial terapeutic, în prevenirea infecției cu SARS-CoV-2.

Este evident că echilibrul dintre ACE₂ recombinantă circulantă (cu proprietăți farmacocinetice favorizante menținerii în circulație) este în echilibru cu ACE₂ membranară și este esențial pentru prevenirea invaziei celulare de către virus, condiționată de legarea acestuia de ACE₂ membranară (M. Vaduganathan *et al.*, 2020).

Continuă să se pună întrebarea dacă boala COVID-19 este o boală locală, în esență pulmonară, sau o boală sistemică.

Este evident că, în primele evaluări, COVID-19 a fost considerată o boală pulmonară, adică localizată, cu consecințele firești, sistemice, ale unei potențiale insuficiențe respiratorii (S. Varga *et al.*, 2020; Stephanie Pons *et al.*, 2020).

PANENDOTELITA – ENDOTELITA SISTEMICĂ, GENERATĂ DE INFECȚIA CU SARS-CoV-2 LA NIVELUL ANSAMBLULUI PATULUI VASCULAR, INTEGRATOR LA NIVEL TISULAR

Endoteliul vascular este un adevărat organ, având funcții multiple și complexe, paracrine, endocrine și autocrine, controlând homeostazia vasculară. Adică controlează și reglează tonusul vascular, reologia sângelui, balanța osmotică, bariera vasculară, funcții de setare a răspunsului imun înăscut, într-o largă arie de condiții critice (sepsis, spre exemplu), cu proprietăți implicite de activare a imunității adaptative.

Endoteliul vascular este o țintă majoră a multor virusuri generând, consecutiv, creșterea permeabilității, scurgerii microvasculare și inflamației, exprimă molecule MHC care acționează ca molecule proteice de suprafață celulară „prezentare” de antigen (molecule complex major de histocompatibilitate mediază stimularea antigen specifică a limfocitelor de memorie CD₄ și CD₈ etc.

Disfuncția endotelială este o etapă esențială în afectarea organică, prin infecții virale, generând stare procoagulantă, inflamație, scurgeri microvasculare de lichid, ischemie, tromboză etc.

Rezultatul disfuncției endoteliale este finalmente o vasculopatie cu disociere perfuzie – ventilație și geneza sindromului de detresă respiratorie acută, refractar la tratament (D. Mc Gonagle *et al.*, 2020; J.H. Fosse *et al.*, 2021).

Se subliniază că invazia celulei endoteliale și multiplicarea virală în aceste celule, deteriorează funcția vasculară, exacerbând boala COVID-19, cu atât mai mult, în prezența unor afecțiuni care deja au generat disfuncția endotelială (hipertensiune, diabet, boli cardiovasculare, boli renale, demență, boală cronică obstructivă pulmonară etc.) (J.H. Fosse *et al.*, 2021; A. Sanyaolu *et al.*, 2020). Repetăm, patul microvascular respectiv, arteriole, capilare, venule post-capilare, realizează, evident, o suprafață de expunere imensă (proporțional) și la nivelul cărora se produc cele mai multe procese fiziologice, spre țesuturi sau dinspre țesuturi (nutrienți pentru țesuturi, fluide, substanțe solubilizate, macromoleculare, hormoni și celule imune). Această suprafață realizată de celulele endoteliale sunt implicit porți pentru infecția virală.

Activarea endotelială la stimuli inflamatori este clasificată ca de tip I (răspuns la trombină), foarte rapidă, cu recrutarea de leucocită în decurs de minute.

Tipul II, mediat de receptorii cuplați cu proteina G, care, prin semnalizare, produc creșterea calciului citosolic liber și, prin reacții succesive, inițiază exocitoza granulelor de stocaj, (corpilor Weibel-Palade), cu atracția consecutivă de neutrofile, destabilizare vasculară, eliberarea de NO și prostaciline, creșterea fluxului vascular și pierderea de lichide vasculare. În esență, se conturează un răspuns clasic la citokine proinflamatorii (interleukină 1 și TNF) și la factori transcripatori inflamatori, cu creșterea expresiei genice.

Rezultatul acestor procese este un răspuns inflamator eficient și susținut cu toate caracteristicilor. Atât răspunsul de tip I cât și cel de tip II, de activare a celulelor endoteliale, cresc permeabilitatea vasculară, cu stimularea formării de fibre de adeziune a matricei extracelulare, destabilizând joncțiunile de aderență endotelială, cu extravazarea de proteine.

Tabloul clinic al invaziei virale a celulelor endoteliale este relativ similar pentru diverse entități virale, respectiv, hipoperfuzie, edem, sângerare, evidențiind alterarea funcției vasculare centrale (J.H. Fosse *et al.*, 2021).

Alterarea marcată a funcțiilor barierei microvasculare pulmonare, o caracteristică centrală, conturează de fapt sindromul de detresă respiratorie acută. Această complicație gravă a pneumoniei virale este caracterizată de edem pulmonar, hipoxemie, insuficiență respiratorie progresivă, finalmente rezultând o insuficiență multiplă de organ, adesea fatală (peste 50%).

Histopatologic se menționează ruperea epitelului alveolar și a barierei vasculare, acumularea de exudat, bogat în proteine atât la nivel alveolar cât și interstițial.

Procesul patologic poate progresa la o lezare masivă, difuză alveolară, tipică pentru ARDS.

Credem că, toate aceste trăsături, ale invaziei virale sunt consecințele alterării grave a integrității funcționale a vascularizației.

Un anumit tropism viral *versus* celula-gazdă, care permite multiplicarea virală, este condiția infecției virale. Acest tropism, în cazul SARS-CoV-2, se numește endoteliotropism, adică virusul se atașează și penetrează în celula endotelială și se replică la acest nivel.

Capacitatea virusului de a infecta celulele endoteliale este un proces strâns corelat cu virulența (J.H. Fosse *et al.*, 2021).

Se subliniază că, multe virusuri produc efecte patologice majore, grave, la nivelul căii de pătrundere, fără să necesite dispersia în alte țesuturi, la distanță, așa cum rezultă în cazul SARS-CoV-2 care produce o distrucție pulmonară extinsă. Autorii citați consideră astfel că endoteliotropismul virusului în discuție nu este singurul sau principalul determinant al virulenței.

Mai mult, se subliniază, că abilitatea de a traversa specific patul vascular contribuie la endoteliotropism.

Afinitatea net crescută a SARS-CoV-2 (în comparație cu SARS-CoV) față de receptorul său celular, ACE₂, este evident factorul cheie în determinarea tropismului tisular.

Din descrierea mecanismului de intrare în celula-gazdă, de traversare a endoteliului vascular intact, reprezintă o etapă majoră, fiind urmată de progresul infecției, un răspuns inflamator accelerat, creșterea permeabilității vasculare, procese care promovează invazia virală și intrarea în circulație cu diseminarea tisulară și agravarea bolii.

Se consideră că infecția cu virusuri endoteliotrope tip SARS-CoV-2, este asociată cu lezare endotelială extinsă și endotelită. Alte infecții cu virusuri endoteliotrope sunt lipsite de infiltrat celular perivascular. Această supresie a răspunsului celulelor T citotoxice încearcă să limiteze infecția, omorând celulele infectate. Celulele endoteliale prezentatoare de antigen au un rol imunomodulator. Această prezentare probabil furnizează toleranță imună și protejează integritatea vasculară producând și o nișă de evaziune a răspunsului imun (G. Ponti *et al.*, 2020).

Studiile din domeniu ilustrează că rolul celulelor endoteliale este acela de a menține bariera vasculară și de a preveni inflamația deteriorantă.

În esență, activarea endotelială excesivă sau prelungită, în boala virală, produce probabil o disfuncție vasculară care afectează atât celulele infectate cât și pe cele adiacente, spectatoare.

Relevanța biomarkerilor în boala COVID-19 și semnificația pentru mecanismele patogenice ale agresiunii SARS-CoV-2 au fost abordate de diverși autori (Alexander Pine *et al.*, 2020), precum și în cele două volume precedente, vizând pandemia COVID-19 în țara noastră (Victor Voicu *et al.*, 2020, 2021).

Problema identificării markerilor endoteliopatiei este de importanță aparte, dată fiind distribuția vasculară ubicuitară, în organism și consecințele lezării quasi-generalizate a acesteia.

Recent, un grup de autori (Alexander Pine *et al.*, 2020) analizează 16 biomarkeri circulanți vizând funcția vasculară, respectiv ai injuriei endoteliale (endoteliopatia) și angiogenezei (factori ai proangiogenezei).

Angiopoetina și PAI-1 care prezintă valori crescute, comparativ cu controlul, reflectă endoteliopatia și implicarea endotelială în formele critice de boală.

Markerii endoteliopatiei vizați sunt: angiopoetina-2, folistatina și PAI-1, care au valori crescute, la pacienții din Terapia Intensivă și care au decedat, în comparație cu cei care au supraviețuit.

Numai patru dintre factorii studiați respectiv angiotensina-2, folistatina, PAI-1¹ și FLT-3L² sunt considerați markeri ai endoteliopatiei, cu valori peste o anumită limită, ceea ce sugerează importanța lor ca predictorii ai decesului la pacienții cu COVID-19 (Alexander Pine *et al.*, 2020).

Moleculele proteice de care se leagă virusurile au adesea rol central în reglarea funcției vasculare, interacțiunea cu virusul perturbând și deregând semnalizarea lor specifică.

Este cazul ACE₂ căreia îi putem distinge un rol dual: de receptor membranar cu care interacționează virusul SARS-CoV-2 și factor de contrareglare ale efectelor Ang II, în contextul funcțional al sistemului renină-angiotensină-aldosteron.

Interacțiunea ACE₂ cu SARS-CoV-2 duce la internalizarea complexului, inclusiv a enzimei sau pierderea acesteia, de la nivel membranar, cu pierderea funcției sale catalitice cu favorizarea proceselor inflamatorii și trombotice, declanșate și susținute de Ang II care acționează fără antagoniști, în contextul funcțional schițat (D-C. Zapatero *et al.*, 2021).

De reținut faptul că interacțiunea virală, în general, cu endoteliul vascular și geneza unei boli sistemice este de interes major, datorită consecințelor asupra sănătății publice. Un virus non-patogen care este convertit în fenotip patogen, cu proprietăți de diseminare, capătă în primul rând proprietăți endoteliotrope, la care contribuie virusul, prin factorii care determină atașarea la celula gazdă, cât și fuziunea și replicarea. Fuziunea cu suprafața celulară este un proces complex cu determinante multiple, destabilizarea conformațională a proteinelor de fuziune, fac posibilă activarea procesului.

Sindromul de răspuns inflamator sistemic, care prăbușește funcțiile vasculare, este caracteristic pentru bolile virale și se poate face o paralelă cu șocul septic bacterian. În esență, se produce o pierdere a controlului permeabilității vasculare, de la simplu edem până la șoc hipovolemic sever și tromboză microvasculară care poate continua cu coagulopatie de consum (F. Mochado *et al.*, 2021).

Mecanismele bolii induse de virusurile endoteliotrope diferă, dar, toate aceste virusuri pot cauza lezarea endoteliului și disfuncția vasculară prin alte mecanisme decât cele directe precum și prin rolul său imunomodulator, endoteliul limitează efectele celulelor T ucigașe asupra celulelor infectate cu virus, probabil furnizând astfel o nișă pentru replicarea virală (F. Salamanna *et al.*, 2021).

Activarea căilor inflamatorii și antivirale în celulele endoteliale recrutează leucocite la locul infecției și geneza de ISG (*interferon stimulated genes*) care potențial inhibă replicarea virală. Această cale alterează funcția vasculară inducând profilul vascular proinflamator și protrombotic.

De aici rezultă că ținta terapeutică, în contextul unei forme severe de boală COVID-19 la pacienți vulnerabili, este disfuncția endotelială.

Două clase de substanțe pot fi relevante terapeutic în context: respectiv inhibitorii sistemului renină-angiotensină-aldosteron și statinele.

¹ PAI-1, inhibitor de activatori ai plasminogenului endotelial. Prin creștere, acesta devine factor de risc pentru tromboză (inhibă fibrinoliza și lizarea cheagului) și ateroscleroză.

² FLT-3L, citokină și factor de creștere care amplifică numărul de celule imune (limfocite B și T) prin activarea progenitorilor hematopoetici.

Studii clinice ample au demonstrat că cele două clase de agenți farmacoterapeutici au efecte pleiotrope, promovează relaxarea vasculară, *via* funcția endotelială și inhibiția formării de trombuși (M. Nagele *et al.*, 2020).

În abordarea îngrijirii medicale a pacienților cu sechele sau sindrom post-COVID-19 se subliniază necesitatea unei îngrijiri personalizate, cu suport profesional medical multi-disciplinar și reabilitarea psihică și somatică în raport cu nevoile identificate.

În context, specialistul în medicina de familie este considerat o componentă cheie în abordarea clinică a pacienților cu sechele post-COVID-19.

Sunt necesare o serie de teste care să susțină și să confirme diagnosticul și să permită excluderea altor afecțiuni cu risc vital. Aceste analize de laborator vizează testele de sânge, radiografie toracică, teste funcționale respiratorii, saturarea cu oxigen la nivelul sângelui periferic, presiunea arterială în repaus și în ostostatism, consult multiplu și evaluare multidisciplinară, înregistrare Holter pe 24 ore, CT toracic, MRI cardiac și cerebral etc.

BIBLIOGRAFIE

1. Ani Nalbandian *et al.*, *Post-acute COVID-19 syndrome*, Nature Med., 2021, 27, 601–615.
2. Elisabeth C. van der Slikke *et al.*, *Exploring the pathophysiology of post-sepsis syndrome to identify therapeutic opportunities*, E Bio Medicine, 2020, 61, 103044.
3. Michelle Biehl *et al.*, *Post-intensive care syndrome and COVID-19 implication post-pandemic*, Cleveland Clin. J. Med., 2021, 13 may, 1–3.
4. Elisabeth Mahase, *Long COVID could be four different syndromes, reviews suggests*, BMJ, 2020, 371: m3981/doi:10.1136/bmj.m.3981.
5. Brian Walitt *et al.*, *A clinical primer for the expected and potential post-COVID-19 syndromes*, Pain Reports, 6, 2021, e887.
6. Elain Maxwell *et al.*, *A dynamic review of the evidence around ongoing COVID-19 (often called long COVID)*, NIHR, second review, 2021, doi:10.3310/the.med.review.45228.
7. Ray Perrin *et al.*, *Into the looking glass: post-viral syndrome post COVID-19*, Med. Hypotheses, 2020, 144, 110055.
8. Giovanni Ponti *et al.*, *Biomarkers associated with COVID-19 disease progression*, Crit. Rev. Clin. Lab. Sci., 2020, doi.org/10.1080/10408363.2020.1770685.
9. Laura Montefusco *et al.*, *Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection*, Nature Metab., 2021, doi.org/10.1038/s42255-021-00407-6.
10. D. Salmon- Ceron *et al.*, *Clinical, virological and imaging profile in patients with prolonged forms of COVID-19: A cross sectional study*, J. Infect., 2021, 82, e1-e4.
11. D. Ayoubkhani *et al.*, *Epidemiology of post-COVID syndrome following hospitalisation with coronavirus: a retrospective study*, BMJ Yale, doi.org/10.1101/2021.01.15.21249885.
12. A. Banergee *et al.*, *Post-COVID syndrome in individuals admitted to hospital with COVID-19: retrospective cohort study*, BMJ, 2021, 372, n693.
13. Alexander Pine *et al.*, *Circulating markers of angiogenesis and endotheliopathy in COVID-19*, Pulmon. Circul., 2020, 10, 4, 1–4.
14. Ayman Iqbal *et al.*, *The COVID-19 sequelae: a cross-sectional evaluation of post-COVID recovery symptoms and the need for reevaluation of COVID-19 survivors*, Cureus, 2021, 13(2), e13080, doi:10.7759/cureus.13080.

15. Ziyad Al-Aly *et al.*, *High dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19*, *Nature*, 2021, doi.org/10.1038/s41586-021-03553-9.
16. Melanie Dani *et al.*, *Autonomic dysfunction in long COVID: Rationale, physiology and management strategies*, *Clin. Med.*, 2021, 21, 1, e63–67.
17. Diego-Costanares-Zapatero *et al.*, *COVID-19-KCE contributions Pathophysiology of lang COVID: a preliminary report*, Belgian Health care knowledge Center KCE, 18 may 2021.
18. Carole H. Sudre *et al.*, *Attributes and predictors of long COVID*, *Nature Med.*, 2021, 27, 626–631.
19. Angela Kam *et al.*, *Managing the long-term effects of COVID-19*, <https://pharmaceuticol-journal.com>.
20. NICE guideline on long COVID, *BMJ*, 2020, 371, m4938.
21. Francesca Salamanna *et al.*, *Post-COVID-19 Syndrome: The persistent symptoms at the post-viral stage of the disease*, A systematic review of the current date, *Front. Med.*, 2021, 8, art. 653516.
22. Martin Nurek *et al.*, *Recomandation for recognition, diagnosis and management of patients with post COVID-19 condition (Long COVID)!*, A Delphi study, *SSRN Electronic J.*, 2021, jan., doi: 10.2139/ssrn.3822279.
23. Y.M.J. Goërtz *et al.*, *Persistent symptoms 3 month after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome*, *ERJ open Res.*, 2020, 6, 4, 00542.
24. E. Mahase, *COVID-19: what do we know about „long-COVID“?* *BMJ (Clinical Res. Ed)*, 2020, 370, m2815.
25. S. Lopez-Ceron *et al.*, *More than 50 long-term effects of COVID-19: A systematic review and meta-analysis*, *Res. sq.*, 2021.
26. Zahin Amin-Chowdhury *et al.*, *Characterising long COVID more than 6 month after acute infection in adult: prospective longitudinal cohort study*, England, doi.org/10.1101/2021.03.18.21253633.
27. National health library and knowledge service, Evidence team, Summary of evidence: COVID-19, question 159, Current as at 30 oct. 2020, version 1.1.
28. Cameron Y.S. Lee *et al.*, *Cutaneous manifestation in COVID-19 „Long haulers“: is this a part of multisystem inflammatory syndrome?*, *Am. J. Infect, Disease and Microbial*, 2021, 9, 2, 48–50.
29. F. Machado *et al.*, *Construct validity of the post-COVID-19 functional status scale in adult subiects with COVID-19*, *Health Qual. Life outcome*, 2021, 19, 40.
30. Matthias Nägele *et al.*, *Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications*, *Atherosclerosis*, 2020, 314, 58–62.
31. José Elizade Gonzales, *SARS-CoV-2 and COVID-19. A pandemic review*, *Med. Crit.*, 2020, 34, 1, 53–67.
32. M. Ackermann *et al.*, *Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19*, *N. Engl. J. Med.*, 2020, 383, 20–128.
33. L. Gattinoni *et al.*, *COVID-19 does not lead to a „typical“ acute respiratory distress syndrome*, *Am. J. Respir.Crit.Care Med.*, 2020, 201, 1299–1300.
34. C. H. M.B. Sudre *et al.*, *Atributes and predictors of 1 long-COVID: analysis of COVID-19 cases and their symptoms collected by the COVID symptom*, *Study App. medRxiv*. 2020.
35. I. Hamming *et al.*, *Tissue distribution of ACE₂ protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in undestanding*, *SARS pathogenesis*, *J. Pathol.*, 2004, 203, 631–637.

36. Matthias Nägele *et al.*, *Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications*, *Atherosclerosis*, 2020, 314, 58–62.
37. Ben Hu *et al.*, *Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19*, *Nature Rev. Microbiol.*, 2021, 19, 141–154.
38. José Elizade Gonzales, *SARS-CoV-2 and COVID-19. A pandemic review*, *Med. Crit.*, 2020, 34, 1, 53–67.
39. Diego Castanares Zapatero *et al.*, *COVID-19-KCE contributions Epidemiology of Long COVID: a pragmatic review of the literature*, *KCE*, 27 jan., 2021.
40. Y. Li *et al.*, *Physiological and pathological regulation of ACE₂*, *The SARS-CoV-2 receptor*, *Pharm. Res.*, 2020, 157, 104833.
41. C. Barkanskas *et al.*, *Type 2 alveolar cells are stem cells in adulte lung*, *J. Clin. Invest.*, 2013, 123.
42. Y. Li *et al.*, *Organoids as a powerfull model for respiratory disease*, *Stem Cells Int.*, 2020, 5847876.
43. Carolina Lucas *et al.*, *Delayed production of neutralizind antibodies correlated with fatal COVID-19*, *Nature Med.*, 2021, Doi.org/10.1038/s41591-021-01355-0.
44. F. Rivellese *et al.*, *ACE₂ at the centre of COVID-19 from paucisymptomatic infection to severe pneumonia*, *Autoimmun. Rev.*, 2020, 102536.
45. Mo Wang *et al.*, *Renal injury by SARS-CoV-2 infection: a systematic review*, *Kidney Dis.*, 2021, 1, 7, 100–110.
46. Graham Birtol *et al.*, *Limited intestinal inflammation despite diarrhea, fecal viral RNA and SARS-CoV-2 specific IGA in patients with COVID-19*, *Sci Reports*, 2021, 11, 13308.
47. R.T. Aimes *et al.*, *Endothelial cell serine proteases expressed during vascular morphogenesis and angiogenesis*, *Thromb. Halmost.*, 2003, 89, 561–572.
48. M. Vaduganathan *et al.*, *Renin-angiotensin inhibitors in patients with COVID-19*, *N.E.J.M.*, 2020, 382, 1653–1659.
49. J. Liu *et al.*, *Targeting JAK-STAT signaling to control cytokine release syndrome in COVID-19*, *Trends Pharmacol.Sci.*, 2020, 41, 8, 531–543.
50. M. Catanzaro *et al.*, *Immune response to COVID-19: addressing a pharmacological chalange by targeting pathways Triggered by SARS-CoV-2*, *Signal Transduct. Target Ther.*, 2020, 5, 1, 84.
51. Stephanie Pons *et al.*, *The vascular endothelium: the cornestone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection*, *Critical Care*, 2020, 24, 353.
52. D. Mc. Gonagle *et al.*, *Immune mechanisms of pulmonary intervacular coagulopathy in COVID-19 pneumonia*, *Lancet Rheumat.*, july, 2020, 2, doi.org/10.1016/52665-9913 (20) 30121–1.
53. G. Bellani *et al.*, *Pattern of care, and mortality for patients wit acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 contries*, *JAMA*, 2016, 315, 788–800.
54. B.T. Thompson *et al.*, *Acute respiratory distress syndrome*, *N. Engl. J. Med.*, 2017, 377, 362–372.
55. A.L.Katzenstein *et al.*, *Diffuse alveolar damage the role of oxygen, shock, and related a review*, *Am. J. Pathol.*, 1976, 85, 209–228.
56. Johanna H. Fosse *et al.*, *Endothelial cells in emerging viral infections*, *Front. Cardiovasc. Med.*, 2021, feb., doi.org/10.3389/fcvm.2021.61969.
57. Sanyaolu *et al.*, *Comorbidity and its impact on patients with COVID-19*, *S N comprehensive Clin. Med.*, 2020, 2, 1069–1076.
58. Report of WHO, 2021, february 9, Expanding our understanding of post COVID-19 condition.

59. Victor Voicu, „SARS-CoV-1 receptor, penetrarea în celula umană, patogenie, mecanisme” în *Pandemia COVID-19 în România. Aspecte clinice și epidemiologice*, Editura Academiei Române, 2020.
60. Victor Voicu, „Funcția endotelială ca țintă princeps în patogenia bolii COVID-19. Endotelita sistemică fundamentul patogenetic al SARS-CoV-2”, în *Pandemia COVID-19 în România. Aspecte patogenice, clinice și farmacoterapeutice*, Editura Academiei Române, 2021.
61. Victor Voicu, SARS-CoV-2, ACE₂, panendotheliitis and viral neuroinvasion. Sytemic consequences, *J. Hypert. Res.*, 2021, 7, 1, 4–11.

AUTOANTICORPI ÎN COVID-19, CONTEXT FUNCȚIONAL, SEMNIFICAȚIE, CONSECINȚE POTENȚIALE ÎN COVIDUL PRELUNGIT



VICTOR VOICU

În ultimile luni, tot mai frecvent, sunt evocați autoanticorpii, în contextul bolii COVID-19, care ridică probleme de evaluare și în ce măsură fenomenul apariției și genezei acestei entități, cunoscută din patologia bolilor autoimune, are consecințe semnificative pentru evoluția și prognosticul bolii COVID-19 (Zhao-Wei Gao *et al.*, 2021).

Se admite, dintr-o serie de studii cu țintă, în domeniul evocat, că boala COVID-19 are trăsături clinice și simptome multiple similare cu bolile autoimune. Dintre manifestările clinice majore, definitorii ale celor două entități patologice sunt menționate inflamația vasculară, disfuncția endotelială, simptomatologia pulmonară și producția de autoanticorpi (Zhou Y *et al.*, 2020; L. Novelli *et al.*, 2020; Eric Wang *et al.*, 2021).

Se menționează prezența anticorpilor antinucleari la majoritatea pacienților cu forme severe de boală, sub acest aspect nefiind diferențe față de forma critică de boală.

După cum este deja cunoscut, procesele trombotice atât la nivel arterial cât și venos reprezintă un risc deosebit pentru pacienții cu COVID-19.

S-a constatat că, în patogenia acestor tromboze, anticorpii antifosfolipide sunt entități patogenice care țintesc fosfolipidele și proteinele cuplate cu fosfolipide, generând sindromul antifosfolipidic, care fundamentează lezarea multiplă de organ prin tromboze (Tracy Hampton, 2021).

Interferonul de tip I este esențial prin contribuția la imunitatea înnăscută și imunitatea celulară față de agresiunea virală (P. Bastard *et al.*, 2020).

S-a evidențiat că peste 10% dintre pacienții cu forme critice de COVID-19 au anticorpi neutralizanți IgG față de IFN de tip I, respectiv față de IFN_ω și IFN_α (P. Bastard *et al.*, 2020).

De menționat că acest tip de anticorpi nu sunt evidențiați la cei simptomatici sau cu forme ușoare de boală.

Apare o problemă, de mare semnificație în cazul administrării de plasmă de convalescent, care presupune în mod necesar să fie testată și exclusă administrarea în cazul identificării prezenței de anticorpi antiinterferon I.

Într-o lucrare recentă (Eric Wang *et al.*, 2021), publicată în revista „Nature”, sunt analizate aspectele rezultate din ambivalența sistemului imun în COVID-19, respectiv anticorpilor neutralizanți protejează împotriva infecției SARS-CoV-2 dar în contextul disfuncțional al sistemului imun, descris în boala COVID-19, este generată o imunopatologie caracteristică acestei boli. Apariția de autoanticorpi anti-interferon I generează o patologie particulară, prin antagonizarea sistemului imun înăscut.

Din analiza experimentală, de randament înalt, autorii citați mai sus subliniază că anticorpilor antiproteine, corelate cu funcțiile sistemului imun, sunt crescute la pacienții cu forme severe de COVID-19. Proteinele vizate de acești autoanticorpi sunt implicate în activarea, funcția și traficul limfocitelor și în răspunsul la interferon de tip I și III. Au identificat și validat 22 de autoanticorpi care țintesc citokine, kemochine, factori de creștere, factori complement și proteine celulare de suprafață. Se concluzionează, în context, că autoanticorpilor afectează o largă gamă de funcții imunologice. Autoanticorpilor în discuție ar putea fi prezenți, fie înainte de infecție, fie după infecție cu SARS-CoV-2. Datele prezentate evidențiază că acești autoanticorpi alterează cursul bolii COVID-19, perturbă răspunsul sistemului imun și homeostazia tisulară în general (Eric Wang *et al.*, 2021).

Larga dispersie a acestor autoanticorpi, în diverse compartimente tisulare, care controlează funcții fiziologice este ilustrată în exemplul următor.

S-au identificat autoanticorpi față de receptorul arexinei, ex. *vivo*, care un rol important în starea de veghe și apetit.

Implicarea autoanticorpilor, în configurația sindromului post-COVID, este de un interes deosebit pentru înțelegerea și abordarea terapeutică a acestui sindrom (Eric Wang *et al.*, 2021; Isabela Petroza-Pacheco *et al.*, 2021).

Se pare SARS-CoV-2 induce formarea trapelelor extracelulare de neutrofile care, după eliberare de către neutrofilele hiperactive, au un rol important, în mediul tromboinflamator inerent formelor severe de COVID-19.

Anticorpilor care se formează având ca țintă aceste trape extracelulare de neutrofile, determinând un nivel ridicat circulant al acestora, perturbă oxigenarea, generând nivele înalte de D-dimer. În esență pacienții spitalizați cu COVID-19, au anticorpi anti-trape extracelulare de neutrofile împiedicând clearance-ul acestora, potențază astfel tromboinflamația (Yu Zuo *et al.*, 2021).

Există o preocupare în cercetarea științifică aferentă COVID-19 pentru identificarea mecanismelor sindromului hiperinflamator, din această viroză, și caracteristicile sindromului de detresă respiratorie întârziat, la circa 6–12 zile după debutul virozei, în bună măsură atipic în comparație cu alte viroze (M. Zuniga *et al.*, 2021).

Întârzierea debutului sindromului de detresă respiratorie din COVID-19, coincide cu debutul răspunsului humoral și cu evidențierea autoanticorpilor anti-interferon și antifosfolipide la pacienții internați cu COVID-19.

Nu este clar definită patogenitatea autoanticorpilor din COVID-19.

S-a identificat un nivel înalt de celule B extrafoliculare, activate în cazurile severe de COVID-19, aspect considerat caracteristic, în mai multe boli autoimune. Se pune întrebarea, dacă formele severe de COVID-19 sunt rezultatul unui răspuns

autoimun catastrofic care se produce la un număr de pacienți cu COVID-19 (Marisal Zuniga *et al.*, 2021; M.C. Woodruff *et al.*, 2020).

Studiul asupra anexinei A₂, o proteină care se leagă de fosfolipide, cu rol critic în fibrinoliză, elasticitatea pulmonară, în reparațiile membranelor celulare și în integritatea vascularizației pulmonare (Marisal Zuniga *et al.*, 2021).

Autorii au determinat autoanticorpi anti-annexin A₂ și au corelat nivelul autoanticorpilor anti-annexin A₂ și A₅ cu severitatea bolii COVID-19, iar decesul pacienților a fost corelat și ajustat cu vârsta, sexul, rasa, hipertensiunea, diabetul și obezitatea, posibil asociate la pacienții de COVID-19.

Au găsit în acest context un nivel înalt de anticorpi Ig G antiannexină, la pacienții spitalizați cu COVID-19, care au decedat.

Pentru celelalte forme de boală (critică și non-critică) nu au găsit diferențe semnificative de autoanticorpi corelate cu gravitatea. Autorii subliniază că, deși nu au prezentat dovezi directe a patogenicității autoanticorpilor, antagonizarea anexinei A₂ poate explica unele caracteristici ale formei severe de COVID-19.

Deosebit de interesant, pentru înțelegerea consecințelor genezei de autoanticorpi, este faptul că, în contextul înafară de similitudinea moleculară a antigenelor (mecanismul sau *molecular mimicry*), prin homologie secvențială ale peptidelor sau proteinelor respective. O serie vastă de proteine virale, bacteriene sau fungice sunt foarte similare cu cele ale gazdei umane.

De aici, rezultă că este deja de notorietate polispecificitatea anticorpilor care au o specificitate relativă, flexibilă, recunoscând antigene similare, nu identice (Wing, 1995). Rezultă, ceea ce denumim deja curent, o reactivitate încrucișată care generează lezări colaterale, atribuite autoanticorpilor.

În condițiile inflamației, alte organisme, găzduite și tolerate de pacienți, cum ar fi agenți patogeni sau nonpatogeni pot contribui la producția de autoanticorpi. Sute de studii ample proteomice care au găsit sute de secvențe similare ale proteinelor umane cu cele ale unor agenți patogeni specifici, demonstrându-se un mimetism al structurilor bacteriene cu cele ale unor structuri ținte cheie ale gazdei umane (calagen, molecule de adeziune, de semnalizare imună, etc.). S-au găsit autoanticorpi tip Ig A și Ig G, care vizau direct peptide, factori regulatori, cum sunt vasopresina, insulina, grelina și leptina. (Amy Proal *et al.*, 2021).

Se admite, în acest context, conceptual (Amy Proal, 2021) că antiautocorpii, la pacienții cu COVID-19, apar după expunerea acestora, se activează celulele imune înnăscute sau adaptative care migrează în țesuturile afectate. Celulele B produc anticorpi ca o reacție la prezența SARS-CoV-2, cu sublinierea că acești anticorpi vizează, nu numai acest virus, ci și alte microorganisme patogene sau patobionte din aceeași nișă. Dacă acestea din urmă sintetizează proteine și generează metaboliți omologi cu proteinele umane, autoanticorpii vor rezulta ca răspuns la prezența acestora.

Deci, într-un amplu context al unui ecosistem dens, generat de un microbiom/virom complex se pot produce aceste entități.

Producțiile de autoanticorpi, comentează autorii citați, vor fi implicit foarte variate și diferite calitativ și cantitativ de la un pacient la altul și implicit reactivitatea încrucișată a acestor autoanticorpi, de asemenea foarte variată, de la

un individ la altul. Răspunsul individual, al unui pacient, este partea comună, vizând reacția față de SARS-CoV-2, dar acest răspuns agregă o serie de răspunsuri multiple care explică variația clinică la acești pacienți.

Se subliniază din nou, că producția de autoanticorpi continuă după rezoluția bolii acute ducând la ceea ce denumim COVID-ul prelungit sau sechelele post-COVID-19 (Amy Proal *et al.*, 2021).

Acești autoanticorpi persistă peste 5 luni de la debut (Alex Richter *et al.*, 2021).

Autorii consideră că autoanticorpii, așa cum am subliniat, sunt rezultatul unor factori complecși, multipli, genetici și de mediu.

Anticorpii, astfel generați, nu se presupune, în mod necesar, că sunt patogenici. Se pune întrebarea dacă autoanticorpii sunt un efect specific al SARS-CoV-2 sau un efect inflamator nespecific al unei boli respiratorii severe ?

În acest context al unei inflamații cronice și al unei potențiale boli autoimune se admite că manifestările de tip autoimun sunt mai mult rezultatul unei cascade inflamatorii și activării imune declanșate de virus decât un efect direct al virusului SARS-CoV-2 *per se* (L. Novelli *et al.*, 2020).

S-a imaginat, pe baza unor achiziții fundamentale, că autoanticorpii ar putea să aibă o astfel de secvență.

După infecția cu SARS-CoV-2 celulele imune înăscute activate și cele adaptative pătrund în țesutul infectat, celulele B produc anticorpi, nu numai față de SARS-CoV-2, ci și față de alte organisme patogene sau patobionte din aceeași nișă (Amy Proal, *et al.*, 2021).

Aceste microorganisme pot sintetiza proteine sau pot genera metaboliți cu anumită omologie cu proteinele umane, autoanticorpii implicit vor fi generați ca răspuns la prezența acestor compuși. De aici rezultă și marea varietate a autoanticorpilor, la diferiți pacienți cu boală COVID-19. În esență compoziția calitativă, a microbiomului sau a viromului, diferă foarte mult de la individ la individ.

Încercarea de a identifica un anumit tip de răspuns al autoanticorpilor, care putea identifica un fenotip specific al pacienților, sau un anumit curs al bolii nu s-a soldat cu un succes (E. Wang *et al.*, 2021).

Autorii au observat o amplă varietate de anticorpi, rar întâlniți și cu reactivitate neobișnuită, ceea ce explică, măcar parțial, marea variabilitate clinică a pacienților.

BIBLIOGRAFIE

1. Zhao-Wei Gao *et al.*, *Autoantibodies in COVID-19: frequency and function*, *Autoimm. Rev.*, 2021, 20, 102754.
2. Zhou Y *et al.*, *Clinical and autoimmune characteristics of severe and critical cases of COVID-19*, *Clin. Transl. Sci.*, 2020, doi.org/10.1111/cts.12805.
3. P. Bastard *et al.*, *Ant-antibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19*, *Science*, 2020, doi.org/10.1126/science.abd4585.
4. Eric Y. Wang *et al.*, *Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19*, *Nature*, 2021, 595, 283–286.

5. Isabel Pedroza-Pacheco *et al.*, *Targeting autoantibodies in COVID-19*, *Nature*, 2021, vol. 21.
6. Yu Zuo *et al.*, *Autoantibodies stabilize neutrophil extracellular traps in COVID-19*, *JCI Insight*, 2021, 6, 15, e150111.
7. Marisol Zuniga *et al.*, *Autoimmunity annexin A₂ predicts mortality among hospitalized COVID-19 patients*, *Eur. Resp. J.*, 2021, doi.org/10.1183/13993003/00918-2021.
8. M.C. Woodruff *et al.*, *Extrafollicular B cell responses correlate with neutralizing antibodies and morbidity in COVID-19*, *Nat. Immunol.*, 2020, 21, 12, 1506–1516.
9. Amy D. Proal *et al.*, *Long COVID or post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): an overview of biological factor that may contribute to persistent symptoms*, *Front. Microbiol.*, 2021, 12, art.698169.
10. M.G. Wing, *The molecular basis for a polyspecific antibody*, *Clin. Exp. Immunol.*, 1995, 99, 313–315.
11. Alex G. Richter *et al.*, *Establishing the prevalence of common tissue specific autoantibodies following severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection*, *Clin. Exp. Immunol.*, 2021, 205, 99–105.
12. Tracy Hampton, *Autoantibody may drive COVID-19 blood clot*, *JAMA*, 2021, 325,1.
13. Tobias Sinnberg *et al.*, *Ig A autoantibodies target pulmonary surfactant in patients with severe COVID-19*, doi.org/10.1101/2021.02.21250940.
14. John P. Hussman, *Severe clinical worsening in COVID-19 and potential mechanisms of immune enhanced disease*, *Front. Med.*, 2021,8:637642, doi:10.3389/fmed, 2021.637642.
15. Michael Ehrenfeld *et al.*, *COVID-19 and autoimmunity* *Autoimmun, Rev.*, 2020, 19, 102597.
16. L.Novelli *et al.*, *The Janus od chronic inflammatory and autoimmune disease onset during COVID-19-a systematic review of the literature*, *J. Autoimmun*, 2020, 117, art.102592.

MANIFESTĂRI PSIHOCOMPORTAMENTALE ALE SINDROMULUI POST-COVID: DE LA MODELE PATOGENICE LA STRATEGII DE MANAGEMENT TERAPEUTIC



OCTAVIAN VASILIU, VICTOR VOICU, DANIEL VASILE

Evaluarea manifestărilor psihiatrice și neurologice la pacienții care au trecut prin infecția cu SARS-CoV-2 este un proces multidimensional, care necesită o perspectivă complexă, bio-psiho-socială, capabilă să integreze stresul psihologic determinat de autoizolare/carantină/spitalizare și de amenințarea vitală a COVID-19, disfuncțiile neurobiologice și sistemice induse de infecția virală, precum și impactul negativ socio-economic resimțit de fiecare pacient ca urmare a stigmatizării, reducerii resurselor financiare, restrângerii relaționării pe durata pandemiei etc. Există un număr consistent de studii epidemiologice care susțin prezența consecințelor negative în planul sănătății pe termen mediu și chiar lung la pacienții care au depășit faza acută a COVID-19, iar diferite denumiri au fost propuse pentru ansamblul acestor consecințe, de exemplu „sindromul post-acut COVID-19” sau „sindromul COVID-19 prelungit”. O atenție specială a fost acordată posibilității instalării unor sechele la nivelul sistemului nervos central, reunite de diverși autori sub numele de ”boala neuropsihiatrică post-COVID-19” sau „sindromul post-COVID-19 cu manifestări neurologice și psihiatrice”. Deși criteriile pentru definirea acestui sindrom, rata prevalenței și severitatea sa variază de la o raportare la alta, iar factorii de prognostic nefavorabil sunt încă incomplet precizați, necesitatea monitorizării pacienților care au trecut prin COVID-19 dincolo de faza acută și externarea din spital, precum și a pacienților cu forme clinice ușoare, care nu au necesitat spitalizare, este sprijinită de numeroase date din literatură. Mecanismele patogenice ale sindromului neuropsihiatric post-COVID precum și tratamentele recomandate în aceste cazuri sunt în curs de explorare și validare, iar cele mai importante rezultate obținute prin analiza literaturii vor fi prezentate în acest capitol.

INTRODUCERE

Infecția SARS-CoV-2 este asociată cu consecințe pe termen lung la nivelul mai multor organe și sisteme, unele studii raportând procente medii de persistență a simptomelor reziduale de până la 35%, prin determinare cu ajutorul interviului telefonic la 14–21 zile după un prim test pozitiv RT-PCR [1]. Există desigur variații ale acestui procent, de la 32% în cazul pacienților cu vârste de 35–49 de ani fără istoric de spitalizare pentru COVID-19, până la 47% pentru persoanele nespitalizate în vârstă de ≥ 50 ani [1]. Alte cercetări estimează că aproximativ 72% din supraviețuitorii fazei acute prezintă cel puțin un simptom care persistă 30 de zile sau mai mult, inclusiv în cazul pacienților relativ tineri și care nu au necesitat spitalizare pentru COVID-19 [2]. Studiile care au inclus perioade de monitorizare mai îndelungate au evidențiat faptul că la 60 de zile după primele simptome de COVID-19 doar 12.6% dintre pacienții externati din spital erau complet lipsiți de manifestări clinice, în timp ce 32% dintre aceștia aveau 1–2 simptome și 55% aveau cel puțin trei simptome [3]. Crescând intervalul de la primele simptome la vizita de *follow-up*, într-un alt studiu s-a observat că după 10–14 săptămâni pacienții (N = 277) care au prezentat forme de COVID-19 de la ușoare la severe aveau simptome reziduale de intensitate minimală în proporție de 51% [4].

Deși principalele simptome monitorizate ale infecției SARS-CoV-2 sunt din sfera aparatului respirator, atât studiile clinice cât și cele de laborator au demonstrat posibilitatea coronavirusurilor de a se răspândi la nivelul sistemului nervos central [5]. Un număr important de pacienți care au supraviețuit infecției cu virusul SARS-CoV-2 au continuat să prezinte simptome legate de COVID-19 după faza acută de boală, ceea ce se definește ca „sindrom post-COVID”, „COVID prelungit” sau „COVID-19 post-acut”, în funcție de sursele citate [6]. Sechelele neuro-psihiatrice ale COVID-19 au fost raportate și investigate în numeroase cercetări, dar există încă multe aspecte insuficient elucidate în privința lor, pornind de la ratele de incidență la substratul patogen și de la tabloul clinic variabil la metodele de management terapeutic. Unii autori consideră denumirea de „*boala neuropsihiatrică post-COVID-19*” ca fiind cea mai adecvată terminologie pentru cazurile în care principalele simptome reziduale reflectă afectarea directă sau indirectă a sistemului nervos central [7].

Din perspectiva definirii sindromului post-COVID-19, conform datelor epidemiologice din Marea Britanie durata simptomelor reziduale ar trebui stabilită la cel puțin trei săptămâni, deși unii pacienți relatează manifestări clinice pe parcursul mai multor luni după faza acută a bolii [8]. Acest aspect evolutiv cu manifestări neurologice și psihiatrice îndelungate este asemănător celui raportat după epidemiile MERS și SARS, sugerând un substrat patogen comun [9]. Alți autori consideră că durata minimă de manifestare a simptomelor reziduale ar trebui să fie de 12 săptămâni de la debutul simptomelor de fază acută, iar un alt criteriu necesar diagnosticului ar fi lipsa comorbidităților care să poată explica aceste aspecte clinice [10]. Există și autori care definesc existența unui *sindrom subacut* (COVID-19 simptomatic, în desfășurare) care include simptome și valori anormale

de laborator raportate/detectate în perioada de 4–12 săptămâni după faza acută a COVID-19, precum și un *sindrom cronic* (post-COVID-19) care include manifestări clinice și valori anormale la teste de laborator/imagistice, persistente peste 12 săptămâni [11].

Simptome izolate, sindroame psihiatrice sau tulburări mentale din sfera depresiei, anxietății, stresului posttraumatic sau a deteriorării neurocognitive au fost încadrate în această nouă entitate diagnostică și ele au la bază factori psihologici, reactivi și neurobiologici, lezionali [6]. Din categoria patologiilor neurologice, de asemenea sunt menționate simptome sau semne izolate (anosmie, ageuzie, cefalee etc.) sau tulburări convulsive, cerebrovasculare, nevralgice etc. [6]. Din perspectiva factorilor predictorii pentru persistența simptomelor reziduale datele sunt contradictorii, dar se pare că nu există manifestări clinice inițiale care să poată anticipa dezvoltarea unui sindrom COVID-19 post-acute [4].

PRINCIPALELE MANIFESTĂRI NEUROPSIHIATRICE ALE SINDROMULUI POST-COVID-19

Oboseala a fost identificată la 53,6% din pacienții COVID-19 în faza acută, iar 26,8% din aceștia au prezentat simptome depresive sau anxioase, dar tendința acestor simptome de a persista pe durate îndelungate este evidentă [12]. Stigmatizarea s-a asociat cu un risc ridicat de apariție a simptomelor psihiatrice în faza acută a bolii, în timp ce perceperea suportului social a corelat cu un risc redus de manifestări depresive/anxioase [12].

Cel mai frecvent raportat sindrom psihiatric post-COVID-19 debutează cu *oboseală acută, apatie, scăderea nevoii de interacțiune socială, scăderea atenției, tulburări hipnice*, iar persistența acestor simptome prefațează instalarea depresiei [7]. Fatigabilitatea, schimbările ritmului somn-veghe, modificările comportamentului alimentar, anhedonia și pierderea interesului pentru relaționarea interpersonală se observă în afecțiuni psihoorganice, inclusiv în urma unor infecții sistemice, în timp ce lipsa de speranță, pesimismul și scăderea stimei de sine sunt aspecte mai specifice pentru depresia majoră [7].

Fenomenele de tip *depresiv* sunt frecvent raportate la supraviețuitorii COVID-19, iar un studiu epidemiologic (N = 91791 respondenți) a arătat o corelație puternică a vârstei, sexului, rasei, nivelului educațional și a veniturilor cu riscul de apariție a simptomelor depresive moderate/severe în această populație, comparativ cu pacienții fără istoric de COVID-19 [13]. Riscul de depresie crește proporțional cu intervalul scurs de la infecția acută [13]. La pacienții cu depresie și istoric de COVID-19 s-au observat mai multe simptome motorii și suicidalitate, în timp ce afectarea concentrării și oboseala au fost observate în proporții relative egale în cele două grupuri [13]. Rezultatele acestei cercetări arată că episoadele depresive majore care succed COVID-19 sunt distincte fenomenologic și din perspectiva factorilor de risc de episoadele depresive majore instalate la populația generală, sugerând un mecanism patogenic distinct [13]. Desigur, o relație de

cauzalitate nu poate fi inferată pe baza rezultatelor acestui studiu, depresia putând preexista infectării cu SARS-CoV-2 și fiind doar agravată de aceasta, ori putând exista doar o vulnerabilitate mai ridicată pentru acești pacienți din perspectiva îmbolnăvirii COVID-19.

După externarea din spital a pacienților infectați cu SARS-CoV-2 care au prezentat forme severe respiratorii a fost raportată apariția depresiei majore, conform rezultatelor unor chestionare autoaplicate (N = 96) [14]. Pacienții cu scoruri ridicate de severitate a depresiei autoevaluate au prezentat răspuns imun crescut, dar mecanismul care leagă cele două elemente nu este deocamdată cunoscut [14]. Acest studiu sugerează debutul rapid al manifestărilor depresive după faza acută a COVID-19 și posibila explorare a reacției imune ca factor predictor al tulburării afective.

Simptomele depresive și anxioase au fost asociate cu severitatea pierderilor de miros/gust în cadrul COVID-19, după cum arată rezultatele unui studiu care a corelat scorurile PHQ-2 (*Patient Health Questionnaire*) și GAD-2 (*Generalized Anxiety Disorder*) cu ageuzia și anosmia, fără a corela cu alte scoruri de severitate a simptomelor COVID-19 [15]. Aceste observații au condus la ipoteza apariției perturbărilor emoționale ca o manifestare a disfuncțiilor la nivelul sistemului nervos central în cadrul COVID-19 ca urmare a penetrării coronavirusului prin tractul olfactiv [15].

Alte sindroame psihiatrice detectate inițial în faza activă a infecției virale, dar care pot persista și după vindecarea acestora sunt cele de tip *psihotic*, manifestate prin idei delirante, halucinații, dezorganizare ideativă, a limbajului și comportamentului, inițial asociate cu stare de confuzie [7]. Conform unui studiu la nivel național realizat în Marea Britanie au fost colectate 153 de raportări de simptome neurologice și neuropsihiatrice legate de diagnosticul de COVID-19, iar 10 din cei 23 de pacienți (43%) care au prezentat tulburări neuropsihiatrice au avut psihoze cu debut recent [16]. Tratamentul bolii virale poate contribui la apariția acestor simptome, psihoza și mania induse de administrarea corticosteroizilor fiind raportate în faza acută și în alte infecții cu coronavirusuri, de exemplu la pacienții care au fost contaminați cu SARS [17]. Diagnosticul de tulburare psihotică în perioadele de epidemie/pandemie SARS/MERS/H1N1 a fost stabilit la 0,9–4% din pacienții infectați cu un virus, iar factorii asociați cu acest diagnostic au fost expunerea virală, tratamentele pentru managementul infecției și stresul psihosocial [18].

O pacientă în vârstă de 20 de ani, internată pentru psihoză acută cu debut rapid, fără istoric psihiatric, a fost diagnosticată cu COVID-19 prin RT-PCR cu o lună înaintea apariției fenomenelor psihotice [19]. Deși nu a prezentat simptome de fază acută pentru infecția cu coronavirus, la două săptămâni după rezultatul antigenic pozitiv au apărut insomnie, atacuri de panică, ulterior agitație psihomotorie, dezorganizare ideativă, deficit mnezic, paranoia, fugă de idei și halucinații vizuale [19]. Testul RT-PCR repetat la internare a fost pozitiv, fără alte valori anormale ale testelor de laborator sau investigațiilor imagistice și nici testarea lichidului cefalorahidian nu a identificat prezența coronavirusului [19].

Un studiu de caz descrie debutul simptomelor anxioase severe și psihotice după externarea din ATI pentru COVID-19, în absența istoricului personal de

tulburări psihotice [20]. Pacientul a acuzat insomnie, a devenit agitat psihomotor și agresiv, prezentând ideeație paranoidă, halucinații auditive și tactile, necesitând internare într-o secție de Psihiatrie [20]. Tratamentul antipsihotic cu risperidonă orală 4 mg și benzodiazepine a condus la ameliorarea simptomelor pe parcursul câtorva săptămâni [20].



Figura 1. Principalele componente ale sindromului neuropsihiatric post-COVID-19.

O serie de cazuri a inclus trei pacienți cu debut psihopatologic caracterizat prin anxietate severă, agitație, paranoia, dezorganizare a gândirii și halucinații auditive, fără simptome respiratorii/ gastrointestinale/ tulburări gustative/olfactive la pacienții testați pozitiv prin RT-PCR la SARS-CoV-2 [21]. Deși pacienții erau asimptomatici pentru COVID-19, ei prezentau niveluri ridicate de markeri inflamatorii periferici, în special de proteină C reactivă și au răspuns la intervenții uzuale medicale și psihiatrice, inclusiv la doze modeste de medicație antipsihotică [21]. Intervențiile farmacologice pentru simptomele psihotice au constat în quetiapină 25–100 mg/zi sau aripiprazol 5 mg/zi [21].

Într-un studiu retrospectiv și observațional condus în Spania, dedicat identificării episoadelor psihotice cu debut recent la pacienții diagnosticați cu COVID-19, au fost descoperite 10 astfel de cazuri raportate de Camerele de Gardă sau de Secțiile de Psihiatrie, la pacienți fără istoric de psihoză [22]. Nouă din cele 10 cazuri au prezentat fenomene psihotice în primele două săptămâni după simptomele inițiale somatice atribuibile COVID-19 și au primit medicație specifică (hidroxiclorochină/ lopinavir + ritonavir/ tocilizumab/ corticosteroizi/ antibiotice) [22]. Toți acești pacienți au prezentat idei delirante (50% aveau delir structurat), tulburări de orientare/atenție (60%) și halucinații vizuale/auditive (40% și respectiv 10%) [22].

Simptomatologia expansivă a fost și ea semnalată sub forma unor episoade maniacale +/- fenomene psihotice în asociere cu prezența COVID-19 [23]. Un

studiu de caz raportează debutul brusc pentru o simptomatologie de tip expansiv, însoțită de fenomene psihotice — idei delirante de grandoare, dar și persecutorii, la un pacient în vârstă de 43 de ani care fusese externat după ce a urmat tratament pentru COVID-19 [23]. Tratamentul efectuat pe durata spitalizării, cu corticosteroizi, hidroxiclorochină și antivirale, a fost luat în considerație ca posibil factor favorizant/declanșator al maniei psihotice [23]. Pacientul prezenta agresivitate verbală și fizică, fără un istoric personal/familial de tulburări psihice [23]. După o lună de tratament psihotrop cu timostabilizator (valproat 500 mg × 3/zi), antipsihotic (paliperidonă 15 mg/zi și olanzapină 5 mg/zi) și benzodiazepine (lorazepam 1 mg/zi prn) simptomatologia s-a remis [23].

Dezinhibiția sexuală și presiunea vorbirii, însoțite de idei de grandoare, au fost raportate la un bărbat în vârstă de 41 de ani fără istoric medical semnificativ, care a acuzat instalarea cefaleei în urmă cu o zi, precum și tuse neproductivă și febră în urmă cu 10 zile [24]. Pe fondul agravării agitației psihomotorii, pacientul a necesitat sedare profundă și a fost transferat într-o secție de ATI pentru ventilație mecanică [24]. În acest moment investigațiile au confirmat prezența unui sindrom respirator acut sever SARS-CoV-2 pozitiv, fără detectarea virusului în lichidul cefalorahidian [24]. Statusul mental a rămas marcat de simptome expansive după externarea din ATI, diagnosticul de manie acută fiind stabilit și succedat de internare non-voluntară într-o secție de Psihiatrie [24].

În cadrul epidemiei SARS au fost raportate cazuri de manie organică posibil influențate de administrarea corticosteroizilor, care au răspuns la tratament cu haloperidol în doze mici (1–1,5 mg/zi), rezultatul fiind scăderea severității simptomelor maniacale/psihotice în 3–5 zile [25].

Tulburările hipnice au fost descrise ca sechele neuropsihiatrice, în special sub forma dificultăților de adormire și lipsei de satisfacție față de calitatea somnului, mai ales la populația de vârstă tânără și fără a corela cu anxietatea legată de prognosticul COVID-19 [7]. Pacienții cu forme severe de COVID-19 care au fost internați în ATI ar putea prezenta tulburări hipnice pe termen lung [26]. La supraviețuitorii sindromului de detresă respiratorie acută care nu aveau tulburări hipnice în istoricul personal (N = 7) s-a observat persistența insomniei la 6 luni sau mai mult după externarea din spital, deci a unor forme cronice de tulburări hipnice [27]. Pe lângă insomnie au mai fost raportate parasomnia, apneea obstructivă de somn, dar și sindromul picioarelor neliniștite, în același context clinic [27]. Tulburările hipnice reprezintă nu doar o patologie în sine care, netratată adecvat, creează disconfort și reducerea funcționalității diurne, ci și un factor de prognostic nefavorabil pentru alte afecțiuni psihiatrice/organice comorbide.

Riscul *suicidar* este de asemenea un element important în evaluarea pacienților cu sindrom post-COVID 19, subliniind necesitatea monitorizării interdisciplinare a acestor cazuri [6]. Persistența simptomelor neurologice (convulsii, cefalee, encefalopatie, accidente vasculare cerebrale etc), psihiatrice (anxietate, panică, depresie etc.), somatice (artralгии, mialгии, tulburări digestive, febră, dispnee, oboseală persistentă) și leziunile inflamatorii cerebrale în cadrul sindromului post-COVID ar contribui la creșterea ratei de apariție a ideății/comportamentelor

suicidare la această populație [6]. Personalul din prima linie a asistenței pacienților COVID-19, vârstnicii, emigranții, persoanele fără adăpost, abuzul de substanțe și istoricul familial de suicid sunt factori de risc pentru apariția evenimentelor autolitice [28]. Dintre factorii psihologici care pot acționa în pandemie pentru creșterea acestui risc fac parte singurătatea, izolarea sau plictiseala; frica și nesiguranța; marginalizarea (stigmatizarea socială, învinovățirea), pierderea celor apropiați, stresul financiar, creșterea timpului petrecut cu partenerul/partenera care poate conduce la violență domestică [28].

Conform unei analize sistematice dedicate riscului de suicid în timpul pandemiei COVID-19 și altor epidemii de virusuri respiratorii (n = 9 studii) frica de infecție, îngrijorările legate de ceilalți și izolarea socială au fost principalele motive raportate ale ideții/comportamentelor suicidare [29].

Din aceste motive recomandăm monitorizarea riscului suicidar în cazul populațiilor clinice, cu istoric psihiatric, dar și a categoriilor profesionale cu expunere la stres crescut în perioada pandemiei (personalul medical din linia întâi, de exemplu), ori a pacienților cu sindrom post-COVID-19 care prezintă manifestări afective. Combaterea factorilor favorizați pentru apariția comportamentelor autolitice este de asemenea o direcție importantă de intervenție, demers la care participă medicii psihiatri, psihologii, psihoterapeuții și asistenții sociali, în special în perioada pandemiei și la categoriile cu risc crescut, menționate anterior.

Tulburări din spectrul *anxios* și *obsesiv-compulsiv* au fost raportate la supraviețuitorii SARS-CoV-1 pe termen lung, în cazul pacienților (N = 233) evaluați după 41,3 luni fiind observate rate de 32,5% pentru prevalența tulburării de panică și de 15,6% pentru tulburarea obsesiv-compulsivă, ceea ce reprezintă o diferență marcată față de prevalența pre-infecție, de 3% pentru orice diagnostic psihiatric [30]. Senzația de lipsă de aer, durerile toracice, palpitațiile, teama de moarte, disconfortul respirator, toate acestea sunt elemente comune tulburării de panică și infecțiilor respiratorii cu coronavirusuri, deși substratul lor este evident diferit în cele două cazuri. Pacienții cu tulburare de panică la care se instalează infecția cu SARS-CoV-2 sunt mai sensibili la manifestările respiratorii și la alte simptome fizice determinate de infecție decât pacienții fără istoric anxios [31]. Discontinuarea bruscă a medicației anxiolitice la pacienții diagnosticați cu COVID-19 determină creșterea disconfortului respirator și a simptomelor de panică la pacienții cu dublu diagnostic [31]. Sprijinul psihiatric și psihologic la pacienții spitalizați pentru COVID-19 sau aflați în faza de recuperare post-externare, care au comorbiditate de tipul tulburării de panică, trebuie intensificat și axat pe procesarea acestei experiențe stresante [31].

Spălatul mâinilor este considerată una din cele mai bune metode de profilaxie a infecției cu noul coronavirus, dar la pacienții cu tulburare obsesiv-compulsivă, care deja prezintă idei obsesive legate de contaminare și compulsii de spălare, aceste indicații repetate excesiv în mass-media pot avea un impact nedorit. Un studiu bazat pe interviu telefonic care a inclus 84 de pacienți diagnosticați anterior cu tulburare obsesiv-compulsivă cu idei obsesive de contaminare și spălat compulsiv a comparat severitatea simptomatologiei specifice pe baza scorurilor YBOCS (Scala Yale-Brown pentru Obsesii și Compulsii) în perioada pandemiei cu

nivelurile anterioare debutului acesteia, iar rezultatele au arătat exacerbarea manifestărilor la doar 6% din pacienții intervievați [32].

Pe de altă parte, o analiză narativă care a inclus 14 articole dedicate impactului COVID-19 asupra copiilor, adolescenților și adulților cu tulburare obsesiv-compulsivă a evidențiat un nivel ridicat al acestui impact, de exacerbare a simptomatologiei specifice indiferent de vârsta pacienților, în special în privința subtipului de contaminare/spălare [33]. Opt studii au evidențiat creșterea severității simptomelor la populația adultă, două au reflectat un impact minimal al COVID-19 și unul a arătat o ușoară ameliorare a simptomelor în același context [33]. Două din cele 3 studii care au evaluat populația pediatrică au arătat exacerbarea simptomelor obsesiv-compulsive și agravarea acestora, chiar în prezența unui tratament [33]. Într-unul din studiile care au inclus pacienți tineri (copii și adolescenți) diagnosticați cu tulburare obsesiv-compulsivă, evaluați prin interviu telefonic/online în perioada pandemiei, s-a observat creșterea semnificativă a obsesiilor legate de contaminare și a compulsiilor de spălare/curățare, conform scorurilor CY-BOCS (scala YBOCS pentru copii) la subscalele „obsesii”, „compulsii” și „total” față de nivelul anterior pandemiei [34]. A fost raportată o asociere semnificativă între schimbările scorurilor CY-BOCS și vorbitul/căutarea informațiilor legate de COVID-19 în mediul social, preocupările cotidiene legate de COVID-19, durata tulburării obsesiv-compulsive și diagnosticarea COVID-19 la o persoană apropiată [34].

Deficitele neurocognitive au prezentat o evoluție diversă, de la forme cronice la forme fluctuante, manifestate prin deficite ale memoriei, concentrării, limbajului receptiv și funcției executive [5]. Hipocampul pare a fi în mod special sensibil la infecția cu SARS-CoV-2, crescând astfel riscul de deficit mnezic post-infecțare, precum și accelerarea tulburărilor neurocognitive preexistente [5]. Într-un studiu de cohortă bazat pe autoevaluarea problemelor de memorie la 8 luni după infecția COVID-19, în care au fost incluse date colectate de la 13001 pacienți adulți din Norvegia, riscul de apariție a disfuncțiilor mnezice a fost de 4,66 ori mai ridicat decât în lotul de control [35]. Reducerea funcției mnezice s-a asociat cu o agravare a statusului general al sănătății, comparativ cu statusul prezentat cu un an înaintea infecției SARS-CoV-2 [35].

COVID-19 poate accelera evoluția bolii Alzheimer, iar relația pare a fi bidirecțională, dat fiind că pacienții cu tulburări neurocognitive preexistente au un risc de trei ori mai mare de infecție cu SARS-CoV-2 și de două ori mai ridicat de deces [36]. Un studiu longitudinal care a comparat timp de 6 luni pacienții testați pozitiv pentru SARS-CoV-2 care au prezentat sechele neurologice *versus* pacienții infectați fără sechele de acest tip (N = 196 *versus* 186 persoane) a arătat că primul grup a avut o evoluție semnificativ mai severă la scorurile de funcționalitate cotidiană și mai puține șanse de a reveni la activitatea profesională [36]. Compararea biomarkerilor de boală Alzheimer la nivel plasmatic a evidențiat creșterea acestora în grupul pacienților cu sechele neurologice [36]. Nivelul de amiloid β 42 plasmatic a fost semnificativ mai redus în grupul cu semne neurologice, iar raportul proteinelor tau/A β 42 a diferențiat cele două grupuri [36]. Ubiquitin carboxi-terminal hidrolaza L1, neurofilamentele cu lanțuri ușoare și proteina acidă fibrilară glială – markeri de

leziune neuronală/neuroinflamație – au fost crescute la pacienții cu sechele neurologice [36].

Manifestări de tipul *sindromului de stres posttraumatic* au fost corelate cu formele severe de patologie COVID-19, cu stresul asociat spitalizării, dar studiile sugerează că și pacienții cu forme medii pot fi vulnerabili la apariția acestor manifestări, pe fondul mediatizării intensive a datelor privind mortalitatea în această infecție virală [37]. Evaluarea pacienților prin interviu telefonic la 3 luni după spitalizare pentru COVID-19 (N = 115 supraviețuitori din Italia) cu ajutorul scalei PTSDC pentru DSM-5 (*Posttraumatic Stress Disorder Checklist*) a condus la diagnosticarea a 10,5% din persoanele intervievate cu sindrom de stres posttraumatic [37]. Alți 8,6% din supraviețuitori au prezentat forme subsindromale de tulburare de stres posttraumatic care au condus la niveluri semnificative de disconfort și disfuncție [37]. Prezența unui diagnostic anterior de tulburare psihică și a obezității a corelat cu risc mai ridicat de instalare a tulburării de stres posttraumatic, în timp ce sexul masculin a fost factor protector [37].

Un alt studiu, de această dată din China, a inclus 41 de pacienți diagnosticați cu COVID-19 la care au fost evaluați mai mulți parametri ai statusului mental, iar rezultatele au evidențiat prezența unor manifestări psihopatologice la 44% din aceștia, dintre care 12,2% aveau simptome de stres posttraumatic [12]. Stilurile de coping negative au fost asociate cu o creștere a riscului de simptome caracteristice de tulburare de stres posttraumatic [12].

Date provenite de la epidemii anterioare de coronavirus arată prezența unor rate ridicate de tulburare de stres posttraumatic la supraviețuitori, sugerând necesitatea unei monitorizări atente a riscului de instalare a acestui tip de psihopatologie. În cadrul epidemiei MERS rata tulburării de stres posttraumatic la supraviețuitori a ajuns la 42% după un an și la 27% după 18 luni [38]. Oboseala cronică la 12 luni după infecția MERS a avut un efect indirect de prelungire a simptomelor tulburării de stres posttraumatic la 18 luni prin intermediul depresiei, ceea ce arată necesitatea intervențiilor terapeutice precoce pentru oboseala cronică la supraviețuitorii infecțiilor cu coronavirusuri [38]. De asemenea, evaluarea supraviețuitorilor infecției SARS la 30 de luni cu ajutorul SCID (*Structured Clinical Interview*) pentru DSM-IV a arătat că diagnosticul de tulburare de stres posttraumatic a fost posibil la 26% din aceste persoane, iar sexul feminin, prezența unor comorbidități cronice medicale, locusul extern al controlului, disfuncțiile severe și o intensitate mai ridicată a durerii au corelat cu apariția acestei tulburări de stres [39].

Sindromul confuzional (*delirium*-ul) instalat în faza acută a infecției cu coronavirus poate fi un factor favorizant al apariției tulburării de stres posttraumatic ulterior, iar unele cercetări arată că durate prelungite ale acestui sindrom confuzional (peste 40 de zile) și internarea prelungită în ATI (peste 75 de zile) au corelat cu riscul mai ridicat pentru sindromul de stres posttraumatic, chiar dacă nu și cu severitatea acestuia [40]. Estimările prevalenței tulburării de stres posttraumatic la pacienții care au fost spitalizați în ATI variază între 0 și 75%, dar media este clar superioară valorii din populația generală [26].

Un *sindrom cefalalgic* cu aspect pseudomigrenos, frecvent refractar la analgezice a fost asociat cu niveluri ridicate de citokine la pacienții COVID-19 pozitivi [41]. Cefaleea a fost raportată de 11–34% din pacienții COVID-19 spitalizați, cel mai adesea aceasta având caracter pulsatil/de presiune, de intensitate moderat-severă, cu debut recent și brusc, având distribuție bilaterală, temporo-parietală, frontală sau periorbitală [41–43]. Rata de răspuns la analgezicele obișnuite a fost redusă, iar rata de recădere crescută pe durata fazei active de boală [41]. Un mecanism presupus al cefaleei este activarea terminațiilor nervoase periferice trigeminale direct prin SARS-CoV-2 sau prin vasculopatie și/ creșterea nivelului citokinelor pro-inflamatorii circulante și hipoxie [41].

Sindromul Guillain-Barré a fost asociat cu infecția cu noul coronavirus, fiind detectat la supraviețuitorii COVID-19. Conform unei analize sistematice a literaturii (n = 64 studii, N = 94 persoane) pacienții care prezentau acest sindrom ca sechelă a COVID-19 aveau o vârstă medie de 56+/-16 ani, erau în majoritate de sex masculin (65%), iar parestezia a fost cel mai frecvent simptom raportat (49%) [44]. Deși recuperarea funcțională a fost observată la cei mai mulți pacienți, au existat 4 cazuri (4,2%) în care diplegia facială a fost detectată la vizita de *follow-up* [44]. Polineuropatia demielinizantă inflamatorie acută a fost mai frecvent asociată cu pareza membrelor inferioare și cu un nivel mai ridicat de glucoză în lichidul cefalorahidian, ambele asocieri fiind semnificative statistic [44]. Manifestările clinice în cazul supraviețuitorilor COVID-19 au fost similare formelor clasice, constând în hipotonie la nivelul membrelor inferioare și/ superioare, parestezii sau deficite senzoriale și scăderea reflexelor [44]. Managementul terapeutic al acestor pacienți a implicat un spectru larg de intervenții, de la administrarea de imunoglobuline i.v. până la antivirale, dar în majoritatea cazurilor s-a preferat o terapie combinată, de tipul imunoglobuline i.v. plus steroizi (11%), imunoglobuline i.v. plus plasmafereză (2%), ori steroizi plus plasmafereză (2%) [44].

O altă analiză a literaturii a identificat 220 de cazuri de sindrom Guillain-Barré asociate infecției cu SARS-CoV-2 publicate în 95 de articole [45]. Nu au fost raportate situații de identificare a virusului în lichidul cefalorahidian, nefiind identificate particularități legate de vârsta pacienților, dar evoluția sub tratament este mai puțin favorabilă decât în cazul persoanelor care dezvoltă acest sindrom în absența COVID-19 [45]. Totuși, conform unei serii de cazuri (N = 11) deși pacienții cu sindrom Guillain-Barré asociat COVID-19 au necesitat spitalizare în ATI mai des decât cei fără legătură cu COVID-19, mortalitatea nu a fost crescută față de lotul de control [46].

Apariția unor cazuri de sindrom Guillain-Barré după efectuarea vaccinului anti-COVID-19 au fost semnalate în literatură, deși o relație cauzală este dificil de demonstrat. Un astfel de caz se referă la o pacientă în vârstă de 62 de ani, fără simptome respiratorii sau gastro-intestinale în istoricul recent, care a dezvoltat parestezie și hipotonie progresivă a ambelor membre inferioare pe parcursul a 3 zile, la 11 zile după efectuarea primei doze de vaccin Oxford/Astra-Zeneca anti-COVID-19; pacienta a primit tratament cu imunoglobuline 2g/kg divizat în 5 zile consecutive, dar starea sănătății sale s-a deteriorat progresiv, necesitând internare

într-o unitate ATI [47]. Un alt studiu de caz relatează debutul sindromului Guillain-Barré pe parcursul primelor două săptămâni după prima doză de vaccin Pfizer anti-COVID-19 la o pacientă în vârstă de 82 de ani fără comorbidități semnificative, care s-a prezentat la Camera de Gardă cu dureri generalizate, parestezie și dificultăți de mers; simptomele s-au ameliorat după administrarea de imunoglobuline i.v. plus terapie fizică [48].

Cazuri izolate de *scleroză multiplă și nevrită optică* instalate după remisiunea simptomelor acute de COVID-19 au fost descrise în literatură, deși relația de cauzalitate este discutabilă [49,50]. Un caz de scleroză multiplă instalat la o pacientă în vârstă de 27 de ani care a prezentat COVID-19 cu 8 luni în urmă a arătat persistența anosmiei și ageuziei după terminarea fazei acute, iar la 6 luni au apărut disestezie, hipoestezie și hiperreflexie, imagistica RM evidențiind leziuni demielinizante, în timp ce analiza lichidului cefalorahidian a detectat benzi oligoclonale [49]. Este posibil ca infecția SARS-CoV-2 să fi creat terenul favorabil pentru apariția acestei boli autoimune via o modelare neuroimunopatologică indusă de coronavirus [49]. Activarea limfocitelor T de către SARS-CoV-2 ar putea conduce la demielinizare și activarea microgliilor și a mediatorilor inflamației [49,51].

COVID-19 ar putea acționa și ca factor agravant/precipitant al sclerozei multiple, prin mecanisme autoimune la nivel nervos central, după cum sugerează o raportare de caz la o pacientă în vârstă de 29 de ani la care simptomatologia de tipul ageuziei și anosmiei asociate COVID-19 a premers cu puțin scăderea acuității vizuale și durerile retro-oculare exacerbate de mișcările globilor oculari [52]. Prezența semnelor de scleroză multiplă prin imagistica RM și analiza LCR sugerează însă debutul afecțiunii neurologice înaintea infectării cu noul coronavirus [52].

Un risc ridicat de *convulsii și epilepsie* a fost invocat la pacienții infectați cu noul coronavirus, probabil secundar acțiunii citokinelor la nivel nervos central, cu perturbarea permeabilității barierei hemato-encefalice și creșterea nivelurilor de glutamat/aspartat în paralel cu reducerea nivelului de acid gamma-amino butiric (GABA) [53]. Convulsiile au fost observate și ca manifestări ale sindromului post-COVID-19, iar un studiu de caz relatează instalarea activității epileptice la un pacient în vârstă de 71 de ani diagnosticat cu HTA, diabet zaharat și COVID-19 (RT-PCR pozitiv SARS-CoV-2) la care s-a intervenit prin tromboliză pentru recuperarea dintr-un accident vascular cerebral posterior [54]. Electroencefalograma a demonstrat prezența activității epileptice la 6 zile după efectuarea trombolizei, iar testarea RT-PCR a fost negativă de această dată, nefiind detectați nici alți factori provocatori la analizele efectuate [54].

Un alt caz de instalare întârziată după faza acută a COVID-19 a convulsiilor focale nou apărute se referă la o femeie în vârstă de 45 de ani. Aceasta s-a prezentat inițial la spital pentru tuse neproductivă și dureri toracice debutate de circa 3 săptămâni, iar testul RT-PCR a fost pozitiv pentru SARS-CoV-2 [55]. Deși nu a prezentat convulsii pe durata spitalizării pentru simptomele de fază acută ale COVID-19, la aproximativ 5 săptămâni după ce s-a negativat, pacienta a început să prezinte episoade paroxismale de parestezie care au implicat membrele superioare și palpitații asociate cu privit în gol și confuzie [55]. Neuroimagistica, respectiv CT

și RM cerebrale, nu au evidențiat aspecte deosebite, iar examenul neurologic a fost normal [55]. După 6 săptămâni de la negativarea testului RT-PCR s-a instalat o criză tonico-clonică cu durată de câteva minute, asociată cu pierderea conștienței și incontinență urinară, precedată de cefalee, disconfort toracic, anxietate și vertij [55]. Înregistrările EEG interictale au evidențiat descărcări epileptiforme la nivelul regiunii temporale anterioare și două convulsii au fost înregistrate prin video-EEG [55]. Analizele realizate de această dată au arătat prezența unui sindrom inflamator, cu leucocitoză și neutrofilie, în timp ce investigarea lichidului cefalorahidian nu a detectat elemente patologice [55].

Un alt studiu de caz prezintă o pacientă în vârstă de 69 de ani cu *status epilepticus* refractar instalat după ce s-a recuperat din faza acută a COVID-19, posibil în cadrul unui răspuns post-infecțios inflamator [56]. Pacienta prezenta diabet zaharat și nefropatie secundară, pentru care a necesitat transplant renal și tratament cu tacrolimus, micofenolat și prednison [56]. Electroencefalograma și imagistica RM efectuate cu 3 luni înainte pentru un deficit mnestic au detectat o ușoară încetinire generalizată a traseului și respectiv atrofie hipocampică ușoară, predominant dreaptă [56]. La această pacientă, *status epilepticus* s-a instalat la 6 săptămâni după infecția inițială cu SARS-CoV-2, iar analizele realizate au detectat prezența unor markeri inflamatori crescuți și recurența testului pozitiv RT-PCR [56].

Riscul de instalare a *accidentelor cerebrovasculare acute* în contextul COVID-19 pot fi secundare tulburărilor de coagulare și inflamatorii de la nivel nervos central [53]. Apariția acestor accidente poate declanșa crize convulsive prin mecanisme hipoxice, dismetabolice, variații ale perfuziei sangvine locale, leziuni ale barierei hemato-encefalice, dereglări ale funcției canalelor ionice, variații ale concentrației de glutamat etc [53]. Accidente vasculare ischemice, hemoragii intracerebrale și tromboze de sinus venos cerebral au fost raportate la pacienții cu COVID-19 [57]. Aceste evenimente pot fi prezente la pacienți înaintea, în timpul sau după debutul simptomelor generale de COVID-19, făcând astfel dificilă stabilirea unei relații de cauzalitate, dar subliniind necesitatea monitorizării neurologice a pacienților RT-PCR pozitivi pentru SARS-CoV-2 [58].

Într-un studiu retrospectiv (N = 214 pacienți diagnosticați cu COVID-19) 6% au prezentat evenimente cerebrovasculare acute, în special ischemice [58]. Aceste evenimente par a fi instalate mai târziu pe parcursul spitalizării, după o medie de 10 zile de la debutul simptomelor infecțioase [59]. Majoritatea studiilor care au abordat acest subiect arată că prognosticul accidentelor cerebrovasculare legate de prezența COVID-19 este puțin favorabil, cei mai mulți pacienți fiind vârstnici, cu infecții severe și multiple comorbidități [58].

Encefalita determinată de infectarea cu SARS-CoV-2 ar putea fi produsă prin mediatori inflamatori și activarea celulelor sistemului imunitar rezultată prin interacțiunea receptorilor ACE2 cu proteina virală spike care determină o creștere a nivelului de angiotensină II [55]. Astfel s-ar produce o lezare a sistemului nervos central precedată de distrucții vasculare și dereglări ale funcționalității barierei hemato-encefalice [60].

Într-un studiu de caz, o pacientă a prezentat deteriorare progresivă a conștienței către confuzie însoțită de febră, dispnee și mialgie, debutate cu 12 zile înainte, iar imagistica cerebrală a fost normală, în timp ce CT toracic a detectat multiple opacități subpleurale în „geam mat” [61]. Pacienta a fost detectată pozitivă la testul RT-PCR pentru SARS-CoV-2, iar semne de iritație meningeală au fost prezente la examenul neurologic [61]. Analiza lichidului cefalorahidian nu a detectat prezența SARS-CoV-2 la acest nivel, iar valorile leucocitelor, proteinelor și glucozei au fost normale [61]. Deși diagnosticul pozitiv pentru o encefalită virală depinde în principal de izolarea virusului, acesta este un aspect dificil pentru coronavirusuri, care pot prezenta titruri scăzute și tranzitorii [61]. Este posibil ca răspunsul imun la SARS-CoV-2 să determine leziuni inflamatorii și edem, iar ca urmare a acestora să apară alterări ale conștienței [61]. Tratamentul a fost suportiv, cu manitol, care a redus presiunea lichidului cefalorahidian și a ameliorat starea de conștiență [61].

Într-un alt studiu de caz, o pacientă în vârstă de 40 de ani, cu diabet zaharat de tip 2 și obezitate, care a prezentat febră și sincopă, ulterior fiind diagnosticată cu encefalită și detectată pozitivă la testul RT-PCR SARS-CoV-2 și negativă pentru virusurile influenza A și B, a prezentat inițial test negativ la nivelul lichidului cefalorahidian, dar la retestare s-a observat prezența SARS-CoV-2 la acest nivel (RT-PCR) [62]. Pacienta a fost inițiată pe hidroxiclorochină și statusul său mental s-a ameliorat și a revenit la nivelul preexistent fără deficite neurologice după 12 zile [62].

Encefalopatiile asociate COVID-19 au fost raportate în serii de cazuri și studii retrospective. Într-un studiu de acest tip 35,5% din pacienții cu forme severe de COVID-19 (N = 76) au fost diagnosticați cu encefalopatie asociată infecției cu noul coronavirus, 7% cu encefalopatie acută necrotizantă și 19% cu vasculopatie [63]. În cazul a 63% din acești pacienți au fost identificate leziuni/disfuncții neurologice pe tomografia computerizată, 30% pe RM și 44% pe EEG [63]. Cele mai frecvent raportate modificări neurologice au fost accidente cerebrovasculare ischemice, hipoatenuări difuze, hemoragiile parenchimale subcorticale și hipodensități focale în structurile profunde [63].

Într-o analiză a cazurilor de COVID-19 cu impact neurologic au fost raportate 10 cazuri de encefalopatie para-infecțioasă sau septică cu delirium, pacienții având în majoritatea lor vârste de >50 de ani [64]. Confuzia, dezorientarea, manifestările psihotice și convulsiile au fost raportate la aceste cazuri, iar datele neuroimagistice au fost în limite normale, în timp ce lichidul cefalorahidian nu a prezentat nici el modificări patologice [64]. Tratamentul a fost, în general, suportiv, 7 cazuri obținând recuperare completă, iar două cazuri o remisiune parțială în momentul externării [64].

STUDII EPIDEMIOLOGICE PRIVIND SINDROMUL NEUROPSIHIATRIC POST-COVID-19

Într-un studiu de cohortă retrospectiv au fost incluse datele provenind de la două populații- pacienții diagnosticați cu COVID-19 și pacienții din lotul de control diagnosticați cu orice infecție de tract respirator instalată în aceeași perioadă și cu test SARS-CoV-2 negativ – în scopul comparării incidenței a 14 diagnostice neurologice și psihiatrice- hemoragie intracraniană, accident vascular cerebral ischemic, parkinsonism, sindrom Guillain-Barré, patologie de plexuri nervoase/rădăcini nervoase, boli musculare sau de joncțiune mioneurală, encefalită, demență, tulburări psihotice, afective sau anxioase, tulburări legate de consumul de substanță și insomnie [65]. În grupul pacienților diagnosticați cu COVID-19 (N = 236379) incidența estimată a tulburărilor neurologice/psihiatrice în următoarele 6 luni a fost de 33,6%, iar 12,8% au prezentat pentru prima dată o astfel de tulburare [65]. La pacienții care au fost internați într-o secție de ATI pentru COVID-19 diagnosticele psihiatrice/neurologice au avut o incidență de 46,4%, iar pentru primul diagnostic psihiatric/neurologic incidența a fost de 25,8% [65]. Cele mai frecvent diagnosticate patologii au fost tulburările anxioase (17,4%), tulburările psihotice (1,4%), accidentele vasculare cerebrale ischemice (2,1%), demența (0,67%) și hemoragia intracraniană (0,56%) [65]. Comparând cele două grupuri de pacienți s-a observat că cele mai multe categorii diagnostic au fost raportate la pacienții care prezentat COVID-19, comparativ cu cei infectați cu virusul influenza și cu cei care aveau alte infecții de tract respirator [65]. Pacienții cu forme mai severe de COVID-19 au prezentat un risc mai ridicat de tulburări neurologice/psihiatrice [65].

Într-un alt studiu retrospectiv, de cohortă, care a implicat 62 354 de pacienți aflați în primele 14–90 de zile după faza acută a COVID-19, fără istoric psihiatric, s-a observat o rată mai mare de instalare a unor tulburări mentale comparativ cu pacienții care au prezentat alte 6 evenimente medicale (influenza, infecții de tract respirator – în general, infecții cutanate, colelitiază, urolitiază și fractură de oase mari) [66]. Tulburările anxioase, insomnia și demența au prezentat cea mai puternică asociere cu diagnosticul de COVID-19, atât în cazul diagnosticelor stabilite pentru prima dată, cât și pentru recăderi [66]. Incidența oricărei tulburări psihice în primele 14–90 de zile post-COVID a fost de 18,1%, inclusiv 5,8% ca diagnostic stabilit pentru prima dată [66]. La pacienții în vârstă de peste 65 de ani diagnosticul de demență a fost stabilit pentru prima dată în primele 14–90 de zile post-infecție SARS-CoV2 la 1,6% din supraviețuitori [66].

Conform rezultatelor aplicării unui set de chestionare de evaluare a tulburării de stres posttraumatic, depresiei majore și anxietății, aplicate la supraviețuitorii COVID-19 care se aflau încă în carantină (N = 126), 31% prezentau valori peste nivelul prag pentru stres posttraumatic, 22% pentru anxietate și 38% pentru depresie [67]. Dintre factorii de risc asociați cu scorurile pe cele trei scale cei mai importanți s-au dovedit a fi infectarea membrilor familiei și disconfortul fizic post-

infecțios, în timp ce suportul social, pensionarea și sexul feminin s-au asociat semnificativ cu scorurile de severitate pentru tulburarea de stres posttraumatic [67]. Pacienții vârstnici au prezentat o reactivitate emoțională mai redusă și răspuns la stres mai scăzut la boala infecțioasă decât pacienții tineri [67].

Conform unei alte analize a registrelor electronice, din 40 469 pacienți diagnosticați cu COVID-19 22,5% (N = 9086) au prezentat manifestări neuropsihiatrice, cel mai frecvent fiind raportate cefaleea (3,7%), tulburările de somn (3,4%), encefalopatia (2,3%), atacurile ischemice tranzitorii (1%) și convulsiile (0,6%) – din sfera neurologică, precum și anxietatea/tulburări conexe (4,6%), tulburările afective (3,8%) și ideea suicidară (0,2%) – din domeniul psihiatric [68].

Simptome persistente neurocognitive de tipul pierderilor de memorie (34%) și scăderii concentrării (28%) au fost raportate la pacienții (N = 120) diagnosticați cu COVID-19, spitalizați la un moment dat și care au fost evaluați după 110,9+/-11/1 zile de la internare [69]. Calitatea vieții pacienților care acuzau simptome neurocognitive a fost mai redusă [69].

Într-un studiu epidemiologic din Marea Britanie, din 153 de pacienți diagnosticați cu COVID-19, care aveau o vârstă medie de 71 de ani, 62% au prezentat un eveniment cerebrovascular, din care 74% de tip ischemic, 12% hemoragie internă și 1% vasculită a sistemului nervos central [16]. De asemenea, 31% au prezentat status mental alterat, 23% având encefalopatie nespecificată și 18% encefalită [16]. Dintre pacienții cu tulburări neuropsihiatrice nou instalate 43% aveau psihoze, 26% sindrom neurocognitiv (pseudo-demențial) și 17% tulburare afectivă [16].

Un studiu prospectiv, multicentric, de cohortă, din Marea Britanie, a inclus 327 de pacienți cu infecție SARS-CoV-2 evaluați la minimum 3 luni după externare, în scopul identificării recuperării complete, a simptomelor nou apărute, a dizabilităților, dispneei și determinării calității vieții [70]. Rezultatele au arătat că 55% din participanți nu s-au simțit complet recuperați, 93% au raportat simptome persistente, cu oboseala fiind cea mai frecventă manifestare (83%), urmată de dispnee (54%) [70]. Dizabilitatea nou apărută sau agravarea dizabilității a fost raportată la 24% din cazuri, în timp ce calitatea vieții (determinată prin scorurile EQ5D-5L) a fost semnificativ mai redusă după faza acută de boală [70]. Persoanele de sex feminin cu vârste sub 50 de ani au prezentat cea mai redusă probabilitate de a raporta recuperare completă (aOR = 5,09), cea mai ridicată probabilitate de a avea dizabilitate (aOR = 4,22), oboseală agravată (aOR = 2,06) și dispnee (aOR = 7,15) [70].

SINDROMUL POST-COVID LA COPII ȘI ADOLESCENȚI

Datele epidemiologice și clinice referitoare la sindromul post-COVID-19 în populația pediatrică sunt mai puțin numeroase decât în cazul adulților, iar ratele de incidență variază foarte mult de la un studiu la altul. Astfel, unele cercetări arată incidențe mult mai reduse și un număr de simptome semnificativ mai mic la copiii

cu acest sindrom față de adulți, în timp ce altele semnalează rate relativ ridicate de incidență și manifestări clinice variate inclusiv în populația pediatrică.

Conform rezultatelor unui studiu transversal din Italia, în care au fost incluși copiii și adolescenții cu vârste sub 18 ani cu test PCR pozitiv pentru SARS-CoV-2 (N = 129), care în faza acută a bolii au fost asimptomatici (25,6%), simptomatici (74,4%), ulterior fiind reevaluați după 162,5+/-113,7 zile, a fost obținută recuperarea completă în 42% din cazuri și parțială – cu 1–2 simptome în 35,7%, respectiv ≥ 3 simptome în 22,5% din cazuri [71]. Insomnia (18,6%), simptomele respiratorii (dureri, dispnee) (14,7%), congestia nazală (12,4%), oboseala (10,8%), mialgiile (10,1%), durerile articulare (7%) și dificultățile de concentrare (10%) au fost cele mai frecvent raportate simptome [71]. Aceste simptome nu au corelat cu prezența/absența inițială a simptomelor acute de COVID-19 și au fost prezente în special la cei evaluați după minimum 60 de zile de la diagnosticul inițial [71]. Aproximativ 66% din copiii evaluați la 60–120 de zile după faza acută a COVID-19 au prezentat cel puțin un simptom, iar 27,1% au avut cel puțin un simptom persistent după 120 de zile [71]. Simptomele care au fost identificate ca persistente peste 120 de zile erau însoțite de disconfort în 42.6% din cazuri [71].

La copiii/adolescenții (≤ 18 ani) din Australia care au fost evaluați după 3–6 luni de la diagnosticul de COVID-19 (N = 151), care au prezentat forme ușoare (58%)/moderate (5%)/asimptomatice (36%)/severe (1%) cele mai frecvente simptome persistente au fost tusea (4%), oboseala (2%), ori combinația de tuse și oboseală (1%) [72]. Astfel, sindromul post-COVID-19 la această categorie de vârstă include un număr mult mai redus de simptome, spre deosebire de adulți, iar recuperarea completă este, de asemenea, mai des raportată [72].

Într-un alt studiu, din Italia, care a urmărit evoluția a 25 de copii (vârsta medie 7,75 ani) la 35 (19–46) de zile post-externare dintr-un departament dedicat patologiei COVID-19, care au fost diagnosticați cu forme ușoare (28%)/moderate (56%)/severe (16%) de boală, s-a observat că toate testele pentru SARS-CoV-2 au fost negative, imagistica pulmonară a corelat cu ameliorarea simptomelor și s-a normalizat după 5 săptămâni de la externare, iar celelalte analize de laborator nu au prezentat valori anormale [73]. După 4 luni, la o vizită de *follow-up*, nu au fost detectate sechele post-COVID-19 [73]. Această incidență redusă a sechelelor pe termen mediu la copii reprezintă un factor de prognostic favorabil pentru patologia COVID-19 detectată în această populație.

Un studiu de cohortă longitudinal din Elveția, care a inclus 1355 de copii, a comparat persoanele testate pozitiv pentru anticorpi anti-SARS-CoV-2 cu copiii la care testul serologic a ieșit negativ pe durata a 6 luni, în scopul evidențierii simptomelor persistente de infecție cu coronavirus [74]. Pe o durată de 6 luni, 4% din copiii seropozitivi au prezentat cel puțin un simptom cu durată de peste 12 săptămâni *versus* 2% dintre copiii seronegativi [74]. Cele mai frecvent raportate simptome care au durat mai mult de 12 săptămâni la copiii seropozitivi au fost oboseala (3%), dificultățile în concentrare (2%) și nevoia crescută de somn (2%) [74]. Astfel, și acest studiu confirmă o prevalență foarte redusă a sindromului post-COVID-19 la copiii evaluați la 6 luni după testarea serologică [74].

Într-o serie de cazuri care a inclus 5 pacienți din Suedia, cu vârsta medie de 12 ani (interval 9–15 ani), au fost raportate simptome timp de 6–8 luni după stabilirea diagnosticului de COVID-19 [75]. Niciunul din acești pacienți nu a fost spitalizat inițial pentru tratament, dar unul din ei a fost internat ulterior pentru perimicardită [75]. Simptomele acuzate de acești copii au fost oboseala, dispneea, palpitațiile și durerea toracică, iar 4 din ei aveau cefalee, dificultăți de concentrare, scăderea tonusului muscular, vertij sau disfagie [75]. Deși au apărut ameliorări după 6–8 luni, toți au acuzat fatigabilitate și nu s-au putut reîntoarce la școală [75].

Aplicarea unui chestionar la care au fost invitați să răspundă medicii pediatri din Olanda referitor la existența sindromului post-COVID-19 la pacienții lor a identificat 89 de cazuri cu vârste între 2 și 18 ani, cu diferite manifestări, iar 36% din aceștia prezentau limitări severe ale funcționalității cotidiene [76]. Cele mai frecvent raportate simptome în cadrul sindromului post-COVID-19 la copii au fost oboseala (87%), dispneea (55%) și dificultățile de concentrare (45%) [76].

APECTAREA CALITĂȚII VIEȚII PRIN SINDROMUL POST-COVID-19

Evaluarea calității vieții la pacienții care prezintă sindrom post-COVID-19 este un aspect important, dată fiind schimbarea de paradigmă din cadrul medicinei pe parcursul ultimelor decade, cu trecerea de la monitorizarea exclusiv a indicatorilor clinici la integrarea acestora într-un ansamblu mai complex de variabile, în care un rol important îl are percepția pacienților asupra propriei sănătăți și a tratamentului asociat afecțiunii lor [77]. Evaluarea calității vieții legate de sănătate, ca factor ce reflectă percepția subiectivă a sănătății, este principala variabilă din categoria „parametrilor raportați de pacient”, iar monitorizarea ei poate detecta arii neacoperite de tratamentul curent, zone de disfuncționalitate importante din perspectiva pacientului și necesitatea unor forme de intervenție suplimentară (reabilitare/recuperare, consiliere etc.) [77,78]. Calitatea vieții s-a dovedit un predictor puternic al supraviețuirii și un reper util pentru succesul tratamentului [77,78].

În cazul pacienților care prezentau simptome reziduale în cadrul sindromului post-COVID-19 (N = 179) calitatea vieții a fost detectată ca având valori reduse, după 60 de zile de la infecție, la aproximativ 44% din aceștia, conform scorurilor EuroQoL (agravarea calității vieții a fost definită printr-o diferență de minimum 10 puncte pe scala analogică vizuală) [3]. Într-un alt studiu de cohortă (N = 183 de pacienți) calitatea vieții a fost scăzută la 39,8% din pacienții cu sindrom post-COVID-19 în ziua 35+/-5 de la externare, valori corelate cu scoruri mai reduse ale sănătății globale (41,5%), sănătății fizice (38,7%), sănătății psihice (43,7%) și ale rolurilor sociale active (38,7%), în special la cei cu vârsta cuprinsă între 65 și 75 de ani [79].

În cazul pacienților cu forme severe de COVID-19 (N = 91), care au necesitat tratament în secții de ATI pentru sindrom de detresă respiratorie acută, reevaluați la 6 luni după externare cu ajutorul scalei EuroQoL, s-au observat reduceri ale calității vieții la 67% din cazuri, în special în domeniile „mobilitate” (56%),

„activități cotidiene” (37%), „auto-îngrijire” (13%), „durere/disconfort” (48%) și „anxietate/depresie” (46%) [80]. Scăderea statusului funcțional a fost observat la 63% din cazuri la 6 luni, iar vârsta avansată, sexul masculin, ventilația mecanică în timpul internării în ATI, durata ventilației mecanice, durata internării în ATI și durata spitalizării au fost factori asociați cu o calitate redusă a vieții, scăderea statusului funcțional sau a ambelor variabile la 6 luni [80]. Doar 16% din pacienți erau complet lipsiți de simptome persistente la 6 luni după externarea din ATI [80].

Un studiu de cohortă, prospectiv, observațional, bazat pe completarea unui chestionar de funcționare cardio-pulmonară și a chestionarului Euro-QoL la 2 luni și la 6 luni după externarea din spital la supraviețuitorii COVID-19 (N = 47, vârsta medie 59+/-10 ani) a detectat o calitate a vieții în ușoară creștere la 6 luni față de 2 luni (pe scala analogică vizuală a EuroQoL de la 80 la 85) [81]. Mobilitatea, auto-îngrijirea și activitățile curente s-au ameliorat între cele două evaluări, în timp ce durerea/disconfortul și depresia/anxietatea nu s-au schimbat semnificativ [81].

În cadrul epidemiei MERS au existat raportări similare privind reducerea calității vieții în studii care au evaluat acest parametru la un an după stabilirea diagnosticului la pacienții care au necesitat spitalizare pentru tratamentul simptomelor de fază acută [82]. Într-un astfel de studiu, supraviețuitorii MERS (N = 78) care au fost internați în ATI au prezentat scoruri mai reduse de calitate a vieții, determinată prin SF-36, comparativ cu cei care nu au necesitat o astfel de internare, iar funcționarea fizică, sănătatea generală, vitalitatea, rolul emoțional și sumarul componentei fizice au prezentat valori mai reduse la primul grup de pacienți comparativ cu al doilea [82]. Supraviețuitorii MERS au prezentat scoruri mai mici de calitate a vieții comparativ cu supraviețuitorii infecțiilor respiratorii acute non-MERS, deși scorurile de funcționalitate au fost similare în cele două grupuri [82].

De asemenea, în cazul epidemiei SARS din 2003, un studiu care a evaluat impactul acesteia asupra calității vieții la supraviețuitorii tratați într-un spital din China la 6 luni și la un an după externare a evidențiat scoruri reduse ale acestui parametru prin aplicarea SF-36 [83].

MECANISME PATOGENICE IMPLICATE ÎN SINDROMUL NEUROPSIHIATRIC POST-COVID 19

Manifestările afective din cadrul sindroamele post-COVID-19 sunt detectate chiar și în absența unui substrat inflamator acut și ele pot persista luni de zile, cu un nivel semnificativ de rezistență la antidepresive sau anxiolitice [7]. Mecanismele potențiale care contribuie la fiziopatologia sindromului post-COVID-19 sunt modificările induse de virus prin acțiune directă, anomalii imune și leziuni inflamatorii ca reacție la infecția virală acută [11]. Valorile indexului imuno-inflamator (SII) la vizita inițială, care reflectă răspunsul imun și inflamația sistemică bazată pe limfocitele periferice, neutrofile și trombocite, s-a asociat cu scorurile de depresie și anxietate la vizitele de *follow-up* în cazul supraviețuitorilor COVID-19 (N = 402 adulți) la o lună după externare [84].

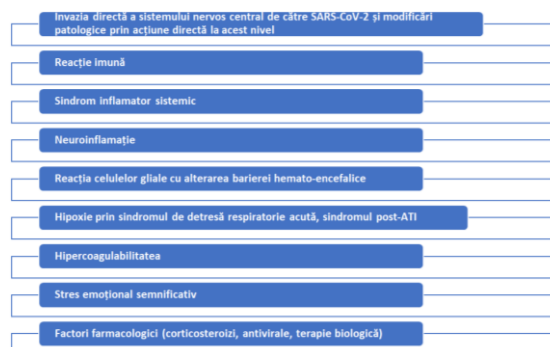


Figura 2. Mecanisme patogenice implicate în apariția sindromului neuropsihiatric post-COVID-19.

Stresul emoțional semnificativ la pacienții infectați cu SARS-CoV-2 poate accentua o patologie preexistentă sau poate contribui la debutul uneia noi, la acest stres contribuind îngrijorări legate de teama de infectare a altor persoane din apropiere, teama de a dezvolta simptome severe, izolarea socială, pierderea temporară a resurselor financiare etc. [6,85].

Aspectele neurobiologice sunt legate de inflamația sistemică, hipoxia prin insuficiență respiratorie și neuroinflamație (indusă de neurotropismul virusului sau de răspunsul la reacția citokinică) [6,7]. Virusul SARS-CoV-2 are o afinitate ridicată pentru receptorul uman angiotensin-convertază de tip 2 de pe pneumocitele de tip II, receptor exprimat și la nivelul neuronilor și al celulelor gliale, iar datele existente sugerează un tropism al virusului pentru sistemul nervos, fapt reflectat în manifestări clinice precum anosmie, ageuzie, cefalee, accident vascular cerebral, sindrom Guillain-Barré, convulsii și encefalopatie [86]. De asemenea, atât SARS-CoV-1, cât și MERS-CoV au demonstrat capacitatea de a infecta sistemul nervos central, în special la nivelul trunchiului cerebral [87]. Cazuri de encefalită limbică și de implicare a trunchiului cerebral au fost semnalate și la pacienții infectați cu SARS-CoV-2 ca urmare a inflamației și disfuncției secundare a barierei hemato-encefalice [88,89]. Studiile pe animale au arătat pierderi neuronale semnificative la nivelul ariilor CA1 și CA3 de la nivel hipocampic în urma infectării cu coronavirusuri, ceea ce determină deficite ale proceselor de învățare și orientare spațială [90].

Celulele gliale se mobilizează în cazul infecției cu SARS-CoV-2 pentru a răspunde la amenințare și trec prin procese complexe de remodelare biochimică, morfologică și funcțională dedicate întăririi barierei hemato-encefalice, creșterii suportului homeostatic la nivelul țesutului nervos, înlăturarea patogenilor și mobilizarea resurselor regenerative ale sistemului nervos central [7]. Unii autori consideră că o incapacitate a celulelor gliale de recuperare după infecția COVID-19 la o subpopulație de pacienți ar putea explica progresia către o patologie neuropsihiatrică cu tendință la evoluție îndelungată [7].

Invasia directă a sistemului nervos central de către virusul SARS-CoV-2 a fost demonstrată, deși este un fenomen rar întâlnit, calea de migrare fiind probabil

pe traiectul neuronilor senzoriali olfactivi sau prin celulele epiteliale olfactive (migrare transcelulară/paracelulară) [91].

Sindromul post-ATI a fost descris ca factor de agravare a performanțelor fizice, cognitive și psihiatrice după acordarea îngrijirilor specifice de fază acută, la patogeneză contribuind ischemia și leziunile microvasculare, imobilitatea și alterările metabolice din prima etapă de infecție virală [11,92]. Influența hipoxiei din cadrul insuficienței respiratorii acute la pacienții care au fost internați în ATI pentru această formă de patologie, indiferent de cauzele subiacente, este importantă în apariția deficitelor mnestic și a manifestărilor depresive [93]. La 5 ani după recuperarea dintr-un sindrom de insuficiență respiratorie acută care a necesitat internare într-o secție de ATI problemele mnestic și simptomele depresive au fost similare celor de la 2 ani, la fel și impactul negativ asupra calității vieții, conform evoluției scorurilor MAC-S (*Memory Assessment Clinics Self-Rating Scale*), BDI-II (*Beck Depression Inventory*) și SF-36 (*Short Form-36*) [93]. Sindromul de detresă respiratorie acută implică însă și răspunsuri inflamatorii, anemie, ischemie, insuficiență cardiovasculară și hepatică, ceea ce face greu de evaluat impactul hipoxiei ca element izolat asupra funcționării cognitive [5].

Mecanismele imune/autoimune sunt importante în patogeneză COVID-19, iar studiile arată că spitalizarea precoce pentru boli autoimune/infecțioase poate crește riscul de apariție a tulburării depresive majore cu 45–62% [14,94]. Tulburările psihice majore au fost asociate cu activare microglială, citokine pro-inflamatorii, autoanticorpi anti-neuronali, celule T reactive față de self și perturbări ale barierei hemato-encefalice, sugerând un substrat comun al celor două categorii de patologii și posibilitatea eficacității intervențiilor terapeutice care țintesc mecanismele imune și în tulburările psihice [94]. Producerea anticorpilor ca urmare a infecției SARS-CoV-2 a fost corelată cu demielinizări, un argument fiind responsivitatea la plasmafereză la 11,7% din pacienții cu sindrom Guillain-Barré indus de COVID-19 [44]. Administrarea imunoglobulinelor i.v. a condus la ameliorarea a 77,6% din acești pacienți, ceea ce susține teoria alterării imunoglobulinelor în COVID-19 [44]. Astfel, argumentele aflate la dispoziție în prezent sugerează o cauză imună mai curând decât una inflamatorie sau infecțioasă în cazul afectării neurologice secundare COVID-19 [44].

Hipercoagulabilitatea indusă de SARS-CoV-2 a condus la insuficiența de organ, inclusiv la nivel cerebral putând fi detectate accidente vasculare, evidențiabile la nivel neuroimagic, de obicei în contextul unei afectări multi-organ [91]. Accidentele cerebrovasculare reprezintă un factor de risc independent pentru depresie și prognostic nefavorabil [88,91].

Pacienții vârstnici sunt în special vulnerabili la acțiunea multiplilor factori de risc asociați infecției SARS-CoV-2 și pot dezvolta efecte neuropsihiatrice acute dar și pe termen lung după un episod inițial de *delirium* [88]. Într-un grup de pacienți vârstnici (N = 140), internați pentru insuficiență respiratorie acută cauzată de infecția cu SARS-CoV-2, 84,3% au prezentat *delirium* constând într-o combinație de perturbări ale atenției acute, vigilității și cogniției [95]. Analiza imagistică prin RM a evidențiat creșterea spațiilor subarahnoidiene la 17 pacienți din cei

28 evaluați prin această metodă (60,7%), anomalii ale substanței albe la 8 pacienți și anomalii de perfuzie la 17/26 pacienți (65,4%) [95]. Analizele electroencefalografice la 42 de pacienți au detectat perturbări difuze, nespecifice ale traseului sau activitate lentă, în special bifrontală [95]. Analiza lichidului cefalorahidian a obiectivat perturbări inflamatorii la 18/28 pacienți, inclusiv benzi oligoclonale cu model în oglindă și niveluri crescute de IL-6, iar la unul din pacienți testul RT-PCT SARS-CoV-2 a fost pozitiv în LCR [95]. Astfel, simptomele de tipul delirium/neurologice la pacienții cu COVID-19 pot fi induse de reacția inflamatorie sistemică la virusul SARS-CoV-2 [95].

TRATAMENTUL SINDROMULUI NEUROPSIHIATRIC POST-COVID-19

Evaluarea periodică de către o echipă multidisciplinară a pacienților care au depășit faza acută a infecției SARS-CoV-2 este considerată o bună practică medicală, având în vedere necesitatea detectării precoce și a evaluării în evoluție a manifestărilor de tip anxios, depresiv, post-traumatic, de insomnie sau deficite cognitive [10,11].

În cazul depresiei post-COVID 19 există o rată mai ridicată a fenomenelor psihotice, agitație motorie marcată, deteriorare neurocognitive certă, alterări severe ale ritmului somn-veghe și rezistență la tratamentele farmacologice [7,68]. Astfel, intervenția farmacologică în depresia asociată COVID-19 implică abordarea tuturor componentelor clinice asociate și monitorizare constantă.

Măsurile de prevenție a suicidului la supraviețuitorii COVID-19 sunt reprezentate de tratamentul adecvat și evaluarea periodică a persoanelor cu tulburări psihice mai vechi sau mai recent diagnosticate- telepsihiatrie, tele-psihoterapie, rețete electronice trimise direct beneficiarilor, psihoeducația aparținătorilor; controlul stresului asociat pandemiei- încurajarea căutării ajutorului din partea profesioniștilor, consilierea online, evitarea expunerii continue la informații legate de pandemie; intervenția în criză – accesul la resurse online pentru întărirea mecanismelor de coping funcționale; hot-line permanent pentru consilierea în criză; echipe de voluntari pentru *outreach*; antrenarea autorităților locale pentru răspunsul în urgență; în cazul abuzului comorbid de substanță – consiliere și monitorizare; în situațiile de abuz domestic – asigurarea unor adăposturi și consiliere; în privința stresului legat de izolare/carantină – suport comunitar, ședințe săptămânale pentru suport psihologic, asigurarea nevoilor zilnice bazale; măsuri specifice pentru populațiile vulnerabile (personalul sanitar, vârstnicii) [28].

Tratamentul accidentelor vasculare cerebrale în contextul pandemiei COVID-19 implică administrarea de activator al plasminogenului tisular (tPA), în timp ce rolul heparinelor cu greutate moleculară mică/heparinei este incert [58]. Deși administrarea aspirinei la pacienții cu COVID-19 și accidente cerebrovasculare ischemice poate fi o variantă terapeutică la pacienții care nu pot urma alte tipuri de tratament (anticoagulant) din cauza riscului de transformare hemoragică/altor condiții medicale comorbide, această variantă nu este recomandabilă la persoanele cu coagulare intravasculară diseminată, risc ridicat de sângerare sau trombocitopenie [58].

CONCLUZII

Sindromul post-COVID-19 include un set de manifestări neuropsihiatrice cu impact semnificativ asupra funcționării cotidiene, calității vieții și recuperării globale. Acest sindrom neuropsihiatric a fost raportat după intervale variate de la finalizarea fazei acute COVID-19 și după negativarea RT-PCR SARS-CoV-2, de la câteva săptămâni până la mai mult de 6 luni. Rezultatele studiilor menționate în acest capitol arată că sindromul post-COVID-19, inclusiv manifestările neuropsihiatrice, nu este raportat doar la pacienții care au prezentat forme severe de boală infecțioasă, care au necesitat internare în secții de ATI, ori care au urmat tratamente antivirale complexe, ci și la pacienții care au avut doar teste antigenice pozitive SARS-CoV-2 și care nu au fost niciodată internați. De asemenea, nu există un segment populațional „imun” la apariția acestui sindrom, el fiind detectat la copii, adolescenți, adulți și vârstnici, deopotrivă, desigur, cu variații de incidență, severitate și complexitate a intervenției terapeutice asociate. Este de remarcat și absența studiilor clinice dedicate tratamentului manifestărilor neuropsihiatrice post-COVID-19, majoritatea datelor disponibile provenind din studii de caz și serii de cazuri.

În concluzie, toate aceste observații prezentate în acest capitol, rezultate din studii de caz, studii clinice și epidemiologice, ar trebui să conducă la elaborarea unor ghiduri dedicate detecției precoce, intervențiilor terapeutice adecvate și monitorizării atente a pacienților dincolo de faza acută a COVID-19. Este recomandabil ca o echipă multidisciplinară, în care să fie incluși medici psihiatrii, neurologi și psihologi clinicieni, să coordoneze demersul de monitorizare a modului în care pacientul se recuperează după negativarea testelor antigenice pentru coronavirus și după externarea din spital.

BIBLIOGRAFIE

1. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, *et al.*, *Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network*, United States, March–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(30):993-998. doi: 10.15585/mmwr.mm6930e1.
2. Esther S, Vannorsdall TD, Parker AM., *Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection and subjective memory problems*, *JAMA Network Open* 2021;4(7):e2119335. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.19335.
3. Carfi A, Bernabei R, Landi F., *Persistent symptoms in patients after acute COVID-19*, *JAMA* 2020;324(6):603-605. doi: 10.1001/jama.2020.12603.
4. Moreno-Perez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, *et al.*, *Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study*, *J Infect* 2021;82(3):378–383. doi: 10.1016/j.jinf.2021.01.004.
5. Ritchie K, Chan D, Watermeyer T., *The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage?*, *Brain Commun*, 2020; 2(2):fcaa069. doi: 10.1093/braincomms/fcaa069.
6. Sher L., *Post-COVID syndrome and suicide risk*, *QJM* 2021;hcab007. doi: 10.1093/qjmed/hcab007

7. Steardo L Jr, Steardo L, Verkhatsky A, Scuderi C., *Post-COVID-19 neuropsychiatric syndrome: Is maladaptive glial recovery to blame?*, *Acta Physiologica* 2021; 00:e13717. <https://doi.org/10.1111/apha.13717>.
8. *COVID Symptom Study. How long does COVID-19 last?* Kings College, London, 2020. Accesat la adresa https://COVID.joinzoe.com/post/COVID-long-term? fbclid = IwAR1RxIcmmDL-EFjh_aI- în data de 09.08.2021.
9. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, *et al.*, *Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic*, *Lancet Psychiatry* 2020;7(7):611–627. doi:[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0).
10. Montani D, Savale L, Beurnier A, *et al.*, *Multidisciplinary approach for post-acute COVID-19 syndrome: time to break down the walls*, *European Respiratory Journal* 2021;58:2101090. doi:[10.1183/13993003.01090-2021](https://doi.org/10.1183/13993003.01090-2021).
11. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, *et al.*, *Post-acute COVID-19 syndrome*, *Nat Med* 2021;27:601-615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>.
12. Qi R, Chen W, Liu S, *et al.*, *Psychological morbidities and fatigue in patients with confirmed COVID-19 during disease outbreak: prevalence and associated biopsychosocial risk factors*, *medRxiv* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.08.20031666>.
13. Perlis RH, Santillana M, Ognyanova K, *et al.*, *Comparison of post-COVID depression and major depressive disorder*, *medRxiv* 2021. doi: [10.1101/2021.03.26.21254425](https://doi.org/10.1101/2021.03.26.21254425).
14. Yuan B, Li W, Liu H, *et al.*, *Correlation between immune response and self-reported depression during convalescence from COVID-19*, *Brain Behav Immun* 2020;88:39–43. doi: [10.1016/j.bbi.2020.05.062](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.062).
15. Speth MM, Singer-Cornelius T, Oberle M, *et al.*, *Mood, anxiety and olfactory dysfunction in COVID-19: Evidence of central nervous system involvement?*, *Laryngoscope* 2020;130(11):2520–2525.
16. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, *et al.*, *Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study*, *Lancet Psychiatry* 2020;7(10):875-82. doi: [10.1016/S2215-0366\(20\)30287-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30287-X).
17. Lau ST, Yu WC, Mok NS, *et al.*, *Tachycardia amongst subjects recovering from severe acute respiratory syndrome (SARS)*, *Int J Cardiol* 2005;100(1):167–169. doi: [10.1016/j.ijcard.2004.06.022](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.06.022).
18. Brown E, Gray R, Lo Monaco S, *et al.*, *The potential impact of COVID-19 on psychosis: A rapid review of contemporary epidemic and pandemic research*, *Schizophr Res* 2020;222:79–87. doi: [10.1016/j.schres.2020.05.005](https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.05.005).
19. Elfil M, Selby L, Van Schooneveld TC, Fadul N., *Acute psychosis associated with recent SARS-CoV-2 infection: A case report*, *IDCases* 2021;24:e01140. doi: [10.1016/j.idcr.2021.e01140](https://doi.org/10.1016/j.idcr.2021.e01140).
20. Kozato N, Mishra M, Firdosi M., *New-onset psychosis due to COVID-19*, *BMJ Case Reports CP* 2021;14:e242538. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2021-242538>.
21. Ferrando SJ, Klepacz L, Lynch S, *et al.*, *COVID-19 psychosis: A potential new neuropsychiatric condition triggered by novel coronavirus infection and the inflammatory response?*, *Psychosomatics* 2020;61(5):551–555. doi: [10.1016/j.psych.2020.05.012](https://doi.org/10.1016/j.psych.2020.05.012).
22. Parra A, Juanes A, Losada CP, *et al.*, *Psychotic symptoms in COVID-19 patients. A retrospective descriptive study*, *Psychiatry Res* 2020;291:113254. doi: [10.1016/j.psychres.2020.113254](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113254).

23. Correa-Palacio AF, Hernandez-Huerta D, Gomez-Arnau J, *et al.*, *Affective psychosis after COVID-19 infection in a previously healthy patient: a case report*, *Psychiatry Res* 2020;290:113115. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113115.
24. Mawhinney JA, Wilcock C, Haboubi H, Roshanzamir S., *Neurotropism of SARS-CoV-2: COVID-19 presenting with an acute manic episode*, *BMJ Case Rep* 2020;13(6):e236123. doi: 10.1136/bcr-2020-236123.
25. Cheng SKW, Tsang JSK, Ku KH, *et al.*, *Psychiatric complications in patients with severe acute respiratory syndrome (SARS) during the acute treatment phase: a series of 10 cases*, *British Journal of Psychiatry* 2004;184(4):359–360. doi:10.1192/bjp.184.4.359.
26. Kaseda ET, Levine AJ., *Post-traumatic stress disorder: A differential diagnostic consideration for COVID-19 survivors*, *The Clinical Neuropsychologist* 2020;34(7–8):1498–1514. <https://doi.org/10.1080/13854046.2020.1811894>.
27. Lee CM, Herridge MS, Gabor JY, *et al.*, *Chronic sleep disorders in survivors of the acute respiratory distress syndrome*, *Intensive Care Med* 2009;35(2):314–20. doi: 10.1007/s00134-008-1277-3.
28. Banerjee D, Kosagisharaf JR, Rao TSS., „*The dual pandemic*” of suicide and COVID-19: A biopsychosocial narrative risk and prevention, *Psychiatry Res* 2021;295:113577. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113577.
29. Kahil K, Cheaito MA, El hayek R, *et al.*, *Suicide during COVID-19 and other major international respiratory outbreaks: A systematic review*, *Asian J Psychiatr* 2021;56:102509. doi: 10.1016/j.ajp.2020.102509.
30. Lam MH, Wing Y, Yu MW., *Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up*, *Arch Intern Med* 2009;169(22):2142–2147. doi: 10.1001/archinternmed.2009.384.
31. Perna G, Caldirola D., *COVID-19 and panic disorder: clinical considerations for the most physical of mental disorders*, *Braz J Psychiatry* 2021;43:110–111. <http://dx.doi.org/10.1590/1516-4446-2020-1235>.
32. Chakraborty A, karmakar S., *Impact of COVID-19 on obsessive compulsive disorder (OCD)*, *Iranian J Psychiatry* 2020;15(3):256–259. doi: 10.18502/ijps.v15i3.3820.
33. Zaccari V, D’Arienzo MC, Caiazzo T, *et al.*, *Narrative review of COVID-19 impact on obsessive-compulsive disorder in child, adolescent and adult clinical populations*. *Front Psychiatry* 2021;12:673161. doi: 10.3389/fpsy.2021.673161.
34. Tanir Y, Karayagmurlu A, Kaya I, *et al.*, *Exacerbation of obsessive compulsive disorder symptoms in children and adolescents during COVID-19 pandemic*, *Psychiatry Res* 2020;293:113363. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113363.
35. Soraas A, Bo R, Kalleberg KT, *et al.*, *Self-reported memory problems 8 months after COVID-19 infection*, *JAMA Netw Open* 2021;4(7):e2118717. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.18717.
36. Wisniewski T *et al.*, *Plasma biomarkers of neurodegeneration and neuroinflammation in hospitalized COVID-19 patients with and without new neurological symptoms*, *Alzheimer’s Association International Conference*, 2021. Accesat la adresa https://www.alz.org/aaic/releases_2021/COVID-19-cognitive-impact.asp in data 15.08.2021.
37. Tarsitani L, Vassalini P, Koukopoulos A, *et al.*, *Post-traumatic stress disorder among COVID-19 survivors at 3-month follow-up after hospital discharge*, *J Gen Intern Med* 2021;36(6):1702–1707. doi: 10.1007/s11606-021-06731-7.
38. Lee SH, Shin HS, Park HY, *et al.*, *Depression as a mediator of chronic fatigue and post-traumatic stress symptoms in Middle East Respiratory Syndrome survivors*, *Psychiatry Investig* 2019;16(1):59–64. doi: 10.30773/pi.2018.10.22.3.

39. Mak IWC, Chu CM, Pan PC, *et al.*, *Risk factors for chronic post-traumatic stress disorder (PTSD) in SARS survivors*, *Gen Hosp Psychiatry* 2010;32(6):590–8. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2010.07.007.
40. Bashar FR, Vahedian-Azimi A, Hajiesmaeili M, *et al.*, *Post-ICU psychological morbidity in very long ICU stay patients with ARDS and delirium*, *J Crit Care* 2018;43:88–94. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.08.034.
41. Bolay H, Gul A, Baykan B. COVID-19 is a real headache! *Headache* 2020;60(7):1415–1421. <https://doi.org/10.1111/head.13856>.
42. do Nascimento ISB, Cacic N, Abdulazeem HM, *et al.*, *Novel Coronavirus infection (COVID-19) in humans: A scoping review and meta-analysis*, *J Clin Med* 2020;9(4):941. doi: 10.3390/jcm9040941.
43. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, *et al.*, *Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) outside of Wuhan, China: Retrospective series*, *BMJ* 2020;368:m606. doi: 10.1136/bmj.m606.
44. Sheikh AB, Chourasia PK, Javed N, *et al.*, *Association of Guillain-Barre syndrome with COVID-19 infection: An updated systematic review*, *J Neuroimmunol* 2021;355:577577. doi: 10.1016/j.jneuroim.2021.577577.
45. Finsterer J, Scorza FA., *Guillain-Barre syndrome in 220 patients with COVID-19, Egypt* *J Neurol Psychiatr Neurosurg* 2021;57(12):55. doi: 10.1186/s41983-021-00310-7.
46. Fragiol M, Miro O, Llorens P, *et al.*, *Incidence, clinical, risk factors and outcomes of Guillain-Barré in COVID-19*, *Ann Neurol* 2021;89(3):598–603. doi: 10.1002/ana.25987.
47. Hasan T, Khan M, Khan F, Hamza G., *Case of Guillain-Barré syndrome following COVID-19 vaccine*, *BMJ Case Rep* 2021;14(6):e243629. doi: 10.1136/bcr-2021-243629.
48. Waheed S, Bayas A, Hindi F, *et al.*, *Neurological complications of COVID-19: Guillain-Barré syndrome following Pfizer COVID-19 vaccine*. *Cureus* 2021;13(2):e13426. doi: 10.7759/cureus.13426.
49. Frago YD, Pacheco FAS, Silveira GL, *et al.*, *COVID-19 in a temporal relation to the onset of multiple sclerosis*, *Mult Scler Relat Disord* 2021;50:102863. doi: 10.1016/j.msard.2021.102863.
50. Mao L, Jin H, Wang M., *Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China*, *JAMA Neurol* 2020;77(6):683–690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
51. Savarin C, Bergmann CC., *Viral-induced suppression of self-reactive T cells: lessons from neurotropic coronavirus-induced demyelination*, *J Neuroimmunol* 2017;308:12–16. doi: 10.1016/j.jneuroim.2017.01.003.
52. Palao M, Fernandez-Diaz E, Gracia-Gil J, *et al.*, *Multiple sclerosis following SARS-CoV-2 infection*, *Mult Scler Relat Disord* 2020;45:102377. doi: 10.1016/j.msard.2020.102377.
53. Nikbakht F, Mohammadkhanizadeh A, Mohammadi E., *How does the COVID-19 cause seizure and epilepsy in patients? The potential mechanisms*, *Mult Scler Relat Disord* 2020;46:102535. doi: 10.1016/j.msard.2020.102535.
54. Kincaid KJ, Kung JC, Senetar AJ, *et al.*, *Post-COVID seizure: A new feature of „long-COVID”*. *eNeurological Sci* 2021;23:100340. <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2021.100340>.
55. Park S, Majoka H, Sheikh A, Ali I., *A presumed case of new-onset focal seizures as a delayed complication of COVID-19 infection*, *Epilepsy Behav Rep* 2021;16:100447. doi: 10.1016/j.ebr.2021.100447.

56. Carroll E, Neumann H, Agüero-Rosenfeld ME, *et al.*, *Post-COVID-19 inflammatory syndrome manifesting as refractory status epilepticus*, *Epilepsia* 2020;10.1111/epi.16683. doi: 10.1111/epi.16683.
57. Divani AA, Andalib S, Di Napoli M, *et al.*, *Coronavirus disease 2019 and stroke: Clinical manifestations and pathophysiological insights*. *J Stroke cerebrovasc Dis* 2020;29(8):104941. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104941.
58. Ghasemi M, Umeton RP, Keyhanian K, *et al.*, *SARS-CoV-2 and acute cerebrovascular events: An overview*, *J Clin Med* 2021;10(15):3349. doi: 10.3390/jcm10153349.
59. Cantador E, Nuñez A, Sobrino P, *et al.*, *Incidence and consequences of systemic arterial thrombotic events in COVID-19 patients*, *J Thromb Thrombolysis* 2020;50(3):543–547. doi: 10.1007/s11239-020-02176-7.
60. de Sousa AK, Magalhaes DA, Santos Ferreira JDS, Reis Barbosa ALDR, *SARS-CoV-2-mediated encephalitis: role of AT2R receptors in the blood-brain barrier*, *Med Hypotheses* 2020;144:110213. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110213.
61. Ye M, Ren Y, Lv T., *Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19*, *Brain Behav Immun* 2020;88:945–46. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.017.
62. Huang YH, Jiang D, Huang JT., *SARS-CoV-2 detected in cerebrospinal fluid by PCR in a case of COVID-19 encephalitis*, *Brain Behav Immun* 2020;87:149. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.012.
63. Scullen T, Keen J, Mathkour M, *et al.*, *Coronavirus 2019 (COVID-19) – Associated encephalopathies and cerebrovascular disease: The New Orleans experience*, *World Neurosurg* 2020;141:e437–446. doi: 10.1016/j.wneu.2020.05.192.
64. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, *et al.*, *The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings*, *Brain* 2020;143(10):3104–3120. doi: 10.1093/brain/awaa240.
65. Taquet M, Geddes JR, Husain M, *et al.*, *6-Month neurological and psychiatric outcomes in 236379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records*, *The Lancet Psychiatry* 2021;8(5):416–427. doi: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00084-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00084-5).
66. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ., *Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62354 COVID-19 cases in the USA*, *The Lancet Psychiatry* 2021;8(2):130–140. doi: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30462-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30462-4).
67. Cai X, Hu X, Ekumi IO, *et al.*, *Psychological distress and its correlates among COVID-19 survivors during early convalescence across age groups*, *Am J Geriatr Psychiatry* 2020;28(10):1030–39. doi: 10.1016/j.jagp.2020.07.003.
68. Nalleballe K, Onteddu SR, Sharma R, *et al.*, *Spectrum of neuropsychiatric manifestations in COVID-19*, *Brain Behav Immun* 2020;88:71–74. doi: 10.1016/j.bbi.2020.06.020.
69. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, *et al.*, *Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19*, *J Infect* 2020;81(6):e4–e6. doi: 10.1016/j.jinf.2020.08.029.
70. Sigfrid L, Drake TM, Pauley E, *et al.*, *Long COVID in adults discharged from UK hospitals after COVID-19: A prospective, multicentre cohort study using ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol*, *Lancet Reg Health Eur* 2021;100186. doi: 10.1016/j.lanpe.2021.100186.
71. Buonsenso D, Munblit D, de Rose C, *et al.*, *Preliminary evidence on long COVID in children*, *Acta Paediatrica* 2021;110:2208–2211. <https://doi.org/10.1111/apa.15870>.

72. Say D, Crawford N, McNab S, *et al.*, *Post-acute COVID-19 outcomes in children with mild and asymptomatic disease*, *Lancet Child Adolesc Health* 2021;5(6):e22–32. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00124-3.
73. Denina M, Pruccoli G, Scolfaro C, *et al.*, *Sequelae of COVID-19 in hospitalized children: A 4-months follow-up*, *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2020;39(12): e458–e459. doi: 10.1097/INF.0000000000002937.
74. Radtke T, Ulyte A, Puhan MA, Kriemler S., *Long-term symptoms after SARS-CoV-2 infection in children and adolescents*, *JAMA* 2021. doi:10.1001/jama.2021.11880.
75. Ludvigsson JF., *Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19*, *Acta Paediatr* 2021;110(3):914–921. doi: 10.1111/apa.15673.
76. Brackel CLH, Lap CR, Buddingh EP, *et al.*, *Pediatric long-COVID: An overlooked phenomenon?*, *Pediatric Pulmonology* 2021;56(8):2495-2502. [https://doi.org/ 10.1002/ppul.25521](https://doi.org/10.1002/ppul.25521).
77. Bullinger M, Quitmann J., *Quality of life as patient-reported outcomes: principles of assessment*, *Dialogues Clin Neurosci* 2014;16(2):137–145. doi: 10.31887/DCNS.2014.16.2/mbullinger.
78. Haraldstad K, Wahl A, Andenaes R, *et al.*, *A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences*, *Quality of Life Research* 2019;28:2641–2650. <https://doi.org/10.1007/s11136-019-02214-9>.
79. Jacobs LG, Paleoudis EG, Di Bari DL, *et al.*, *Persistence of symptoms and quality of life at 35 days after hospitalization for COVID-19 infection*, *PloS ONE* 2020;15(12):e0243882. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243882>.
80. Taboada M, Moreno E, Cariñena A, *et al.*, *Quality of life, functional status, and persistent symptoms after intensive care of COVID-19 patients*, *Br J Anaesth* 2021;126(3):e110–e113. doi: 10.1016/j.bja.2020.12.007.
81. Carenzo L, Protti A, Dalla Corte F, *et al.*, *Short-term health-related quality of life, physical function and psychological consequences of severe COVID-19*, *Annals of Intensive Care* 2021;11:91. <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00881-x>.
82. Batawi S, Tarazan N, Al-Raddadi R, *et al.*, *Quality of life reported by survivors after hospitalization for Middle East respiratory syndrome (MERS)*, *Health Qual Life Outcomes* 2019;17(1):101. doi: 10.1186/s12955-019-1165-2.
83. Hui DSC, Wong KT, Antonio GE, *et al.*, *Long-term sequelae of SARS: physical, neuropsychiatric, and quality-of-life assessment*, *Hong Kong Med J* 2009;15 (Suppl.8):21–3.
84. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, *et al.*, *Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors*, *Brain Behav Immun* 2020;89:594–600. doi: 10.1016/j.bbi.2020.07.037.
85. Sher L., *The impact of the COVID-19 pandemic on suicide rates*, *Q J Med* 2020;113:707–12. doi: 10.1093/qjmed/hcaa202.
86. Camargo-Martinez W, Lozada-Martinez I, Escobar-Collazos A, *et al.*, *Post-COVID 19 neurological syndrome: Implications for sequelae's treatment*, *J Clin Neurosci* 2021;88:219–225. doi: 10.1016/j.jocn.2021.04.001.
87. Liu Y, Cao L, Li Y, *et al.*, *Awareness of mental health problems in patients with coronavirus disease 19 (COVID-19): a lesson from an adult man attempting suicide*, *Asian J Psychiatr Elsevier* 2020;51:102106. doi: 10.1016/j.ajp.2020.102106.
88. Nakamura ZM, Nash RP, Laughon SL, Rosenstein DL., *Neuropsychiatric complications of COVID-19*, *Curr Psychiatry Rep* 2021;23(5):25. doi: 10.1007/s11920-021-01237-9.

89. Zambreanu L, Lightbody S, Bhandari M, *et al.*, *A case of limbic encephalitis associated with asymptomatic COVID-19 infection*, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91(11):1229–30. doi: 10.1136/jnnp-2020-323839.
90. Jacomy H, Fragoso G, Almazan G, *et al.*, *Human coronavirus OC43 infection induces chronic encephalitis leading to disabilities in BALB/C mice*, *Virology* 2006;349(2):335–46. doi: 10.1016/j.virol.2006.01.049.
91. Achar A, Gosh C., *COVID-19-associated neurological disorders: the potential route of CNS invasion and blood-brain relevance*, *Cells* 2020;9:2360. doi: 10.3390/cells9112360.
92. Inoue S, Hatakeyama J, Kondo Y, *et al.*, *Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions*, *Acute med Surg* 2019;6(3):233–246. doi: 10.1002/ams2.415.
93. Adhikari NKJ, Tansey CM, McAndrews MP, *et al.*, *Self-reported depressive symptoms and memory complaints in survivors five years after ARDS*, *Chest* 2011;140(6):1484–93. doi: 10.1378/chest.11–1667.
94. Pape K, Tamouza R, Leboyer M, Zipp F., *Immunoneuropsychiatry- novel perspectives on brain disorders*. *Nat Rev Neurol* 2019;15(6):317–328. doi: 10.1038/s41582-019-0174-4.
95. Helms J, Kremer S, Merdji H, *et al.*, *Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: a cohort analysis of ICU patients*, *Crit Care* 2020;24(1):491. doi: 10.1186/s13054-020-03200-1.

COMPLICAȚIILE RESPIRATORII POST-COVID-19 ALE SINDROMULUI POST-COVID: DE LA MODELE PATOGENICE LA STRATEGII DE MANAGEMENT TERAPEUTIC



FLORIN MIHĂLȚAN, VALENTIN COȘEI,
ANCUȚA CONSTANTIN, RUXANDRA ULMEANU

INTRODUCERE

Infecția COVID-19 a surprins lumea medicală prin multitudinea de expresii clinice, prin anvergura pe care a luat-o pandemia și prin ceea ce s-a dovedit a fi o afectare multiorganică. În afară de faptul că a epuizat financiar resursele alocate sistemelor sanitare din toate țările, indiferent că vorbim despre țări sărace sau bogate, această infecție virală a demonstrat că mai are multe de arătat și de ascuns din punct de vedere patogenetic și evolutiv. O dovadă în acest sens o reprezintă faptul că are o multitudine de complicații care persistă și după 4–12 săptămâni și care, acum permit o conturare a acestui așa-zis sindrom „Long COVID-19” sau sechele ale „COVID-19 post acute”. Aceste complicații la distanță reprezintă o nouă provocare, o bătălie reluată pentru stăpânirea simptomelor, prelungindu-se mult după negativarea acestor cazuri. Mai apare în literatură și sub alte denumiri precum „*Chronic COVID Syndrome*” (CCS) sau „*COVID-19 long-hauler*”. A primit și o codificare de U.09.9 în codificarea de afecțiuni a OMS-ului de boală infecțioasă (ICD-10) acoperitoare pentru tot ce înseamnă consecințe ale infecției, fără ca aceasta să mai fie activă [1]. Evoluția post-COVID este în multe zone, de la simptome și până la modalități de recuperare (reabilitare), mai proastă în ambulator decât a unui cancer pulmonar [2], iar expresia și frecvența sindroamelor post-COVID (de până la 15%) [3,4] depinde de foarte multe elemente ale studiilor, de la design, mod de recrutare, chestionare și mod de generare etc. dar și de multitudinea de comorbidități asociate. Definițiile nu sunt unitare.

La capitolul **definiții** ale acestui sindrom, după Cochrane [5], sunt trecute fie simptome care derivă din faza acută a bolii sau din momentul de tratament ale acesteia, fie simptome care însoțesc o nouă formă de vindecare sau simptome care

apar la sfârșitul fazei acute și sunt consecințe ale bolii sau exprimă o agravare a unei afecțiuni preexistente. Sechelele variază de la forme ușoare simptomatice de tip fatigabilitate, dureri corporale etc., până la fibroză pulmonară, necesitate de transplant pulmonar, cu afectarea profundă a calității vieții. Important este ca abordarea acestui sindrom să se facă multidisciplinar, să nu se uite că necesită un diagnostic diferențial scrupulos, iar acolo unde analizele de laborator sunt normale, el nu se poate totuși exclude. Concomitent, o analiză sau un panel de analize de laborator pot confirma diagnosticul.

EPIDEMIOLOGIE

La pacienții care se recuperează post-infecție, se mai descrie în aproximativ 70–80% din cazuri cel puțin un simptom [6]. Nici cadrele sanitare nu sunt iertate, 1/3 dintre acestea păstrează simptome de long COVID-19, cu dispnee, tulburări de somn, anxietate etc. [7].

La 60,3 zile de la debutul simptomelor de COVID-19 doar 12,6% devin asimptomatici iar 32% au 1 sau 2 simptome și 55%, cel puțin 3 simptome, cu o calitate a vieții agravată la 44,1%. Printre cele mai frecvente expresii simptomatice întâlnim: la 53,1% fatigabilitate, dispnee la 43,1%, dureri articulare la 27,3% și dureri toracice la 21,7% [6].

La 4-7 săptămâni de la apariția bolii, 63,2% mai au dispnee, 53,5% fatigabilitate, 37,5% mobilitate redusă, 36,8% dureri. Rezoluții radiografice se găsesc la 82,8% și ameliorări semnificative sau fără, la 17,2%, iar anomalii ale transferului gazos la 80% și spirometrice la 37,6%, fără a exista deosebiri între loturile internate în servicii spitalicești obișnuite sau servicii de terapie intensivă [8]. În același sens, alt studiu raportează că de fapt, la un an, doar 18,8% din bolnavi sunt fără simptome respiratorii post-COVID-19, ceea ce demonstrează persistența afectării vieții indusă de acest virus [9]. Prevalența raportată de ei este pe o scală crescendo, însă extrem de diferită, cu acuze de tip: fatigabilitate la 2,5%, tuse la 6,5%, dureri toracice la 23,3% și dispnee la 61,2%, fără a exista o posibilitate de a identifica factori asociați cu prezența tusei pe termen lung. De aici și recomandarea de a realiza studii de fenotipare a caracteristicilor și evoluției post-COVID-19 a simptomelor, pentru a înțelege mai bine persistența pe termen lung a simptomelor după infecție. Dacă încercăm să apreciem amplitudinea la distanță a unei complicații precum fibroza pulmonară (o complicație frecventă), nu putem decât se privim rezultatele de lungă durată ale studiilor cu SARS și MERS. Astfel, la 15 ani după SARS, doar 3,2% mai aveau leziuni vizibile pulmonare pe CT, față de 4,6% la un an [10].

Există și semnale mai optimiste legate de COVID-19. Astfel, la 64,7% dintre pacienții care prezentau leziuni pulmonare la externare, la o lună s-a înregistrat resorbția acestora [11].

Studii care urmăresc persistența anomaliilor radiografice ale bolnavilor la 3 luni post externare, au demonstrat existența acestora la 32% [12]. La cei [13] care

au trecut prin servicii în care au avut nevoie de oxigenoterapie și suport respirator, se regăsesc din punct de vedere radiologic, opacități multifocale sau de tromboembolism – la 1/4 dintre aceștia și acest lucru atrage deja atenția asupra celor două potențiale complicații la distanță: fibroza pulmonară și tromboembolismul.

Pe de altă parte, dacă vorbim despre mortalitate post-COVID-19 la 140 de zile de evoluție post-infecție, mortalitatea a fost de 12% și 1/3 dintre bolnavi s-au reinternat [14].

Dacă privim și din altă perspectivă, a bolilor respiratorii diagnosticate după externare, acestea reprezintă 29,6%, la care se adaugă și complicațiile extrapulmonare de tip diabet, evenimente cardiovasculare adverse, disfuncții hepatice și renale [14].

Este foarte interesant că în alte studii prospective [15] în care s-au exclus comorbiditățile (diabet zaharat, hipertensiune, boli cardiovasculare, cancer, boli cronice obstructive dar și pacienții care au fost ventilați mecanic, fumătorii), o supraveghere la 3, 6, 9 și 12 luni de la externare, constând în analize sanguine de rutină, DLCO, „forced expiratory flow” (FEF25–75%) din capacitatea vitală forțată, capacitatea reziduală funcțională, VEMS-ul, volumul rezidual, capacitatea totală pulmonară, capacitatea vitală, tomografia computerizată, testul de mers de 6 minute și scala „Medical Research Council”, scala de dispnee (mMRC) a permis o serie de rezultate surprinzătoare pe linie imagistică sau funcțională. Astfel, s-a găsit o reducere a DLCO la o valoare medie de 77% din prezis la 3 luni, 75% din prezis la 6 luni și 88% din prezis la 12 luni, cu o persistență a anomaliilor radiologice de 24%. Modificările funcționale au fost mai evidente la sexul feminin, iar cele radiologice, cu scorurile de vârf HRCT ale pneumoniei, mai mult în timpul spitalizării.

Există și o certitudine acum, la distanță de debutul pandemiei, dacă vorbim despre sechelele postacute: sistemele se confruntă cu o povară importantă a bolii. Astfel, la 6 luni de la o infecție care nu a presupus o spitalizare în primele 30 de zile, povara respiratorie a fost cea mai importantă cu semne și simptome în exces, cu insuficiență respiratorie, stop respirator și boli de tract respirator. A presupus și un consum crescut de bronhodilatatoare, antitusive, expectorante, agenți anti-astmatici și glucocorticoizi [16]. Povara aceasta presupune și reinternări post-infecție și o mortalitate importantă la distanță. Astfel, la 140 de zile de la externare după momentul acut al infecției COVID-19, 1 din 10 pacienți a murit, 14060 din 47780 de bolnavi (1 din 4) s-au reinternat și a crescut rata unor evenimente de 4–8 ori față de lotul de control (fiind semnificativă statistic pentru boli respiratorii, diabet, boli cardiovasculare, la cei sub 70 ani *versus* peste 70 de ani și la minoritățile etnice *versus* populația albă) [14].

PATOGENEZĂ

Lecțiile din trecut cu SARS și MERS au arătat că severitatea din start a infecției și a sindromului respirator se corelează cu numărul de macrofage, cu stimularea eliberării de citokine pro-inflamatorii de către monocitele din sângele periferic, ca o consecință a activării celor două tipuri celulare de către SARS-CoV-1, cu recrutarea de celule imune efectoare (NK, T și B) și neutrofile [17,18]. Lecțiile

terapeutice din aceste mecanisme patogenice sunt că se poate face trecerea de la un macrofag polarizat pro-inflamator la altul antiinflamator în faza precoce a sindromului de detresă respiratorie acută, cu evitarea producției enorme de citokine pro-inflamatorii, cu prevenirea furtunii citokinice, reducându-se mortalitatea dar și evoluția cu complicații ale infecției virale [19].

La 3 luni de la externare, nivelul de citokine pro-inflamatorii și de factori care au legătură cu injurii sau reparații vasculare nu au revenit la normal, așa cum s-a întâmplat la cei neinfecțați (sănătoși) și se corelau cu disfuncția pulmonară și anomaliile CT [20]. Dintre acești factori, citokine, precum VCAM-1, ICAM1, TNF alfa, IP10, MCP-1, MIP-1 alfa și MIP1 beta sunt cele care se corelează cel mai evident cu aceste sechele post-COVID-19. Sintetizând elementele de patogeneză, se pare că sindromul post-COVID-19 este rezultatul unui cumul de modificări induse specific de virus, de aberații imunologice și leziuni inflamatorii, ca răspuns la infecția acută și sechele post aspecte critice inițiale, severe ale bolii [21]. La acestea se adaugă și ischemia, leziunea microvasculară și modificări metabolice [22]. Similar cu SARS, 25–30% au infecții respiratorii secundare bacteriene, fungice (aspergiloză) sau alți patogeni [23]. Cât despre persistența virusului în organism, acesta este regăsit între 1 lună și 2 luni în tractul respirator sau gastrointestinal, solicitând o activare a sistemului imunitar, dar cu persistențe mult mai îndelungate acolo unde există deficiențe imunitare [24].

Pentru fibroza pulmonară, o complicație care este de departe cea mai frecventă, se discută despre două mecanisme potențiale [25]:

- primul, este legat de sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA), care, la pacienții cu COVID-19, poate fi prezent la 40%, cu 20% forme severe, 1/3 dintre aceștia rămânând în timp cu fibroză pulmonară [26]. Se pleacă astfel de la o fază acută exsudativă alveolară cu membrane hialine și apoi se ajunge la faza de organizare și de fibroză.
- al doilea, îl reprezintă furtuna de citokine cu leziuni epiteliale și endoteliale din faza acută a SDRA, cu eliberare de metaloproteinaze, VEGF, IL 6 și TNF-alfa, fără însă a elucida de ce doar unii pacienți au ulterior o acumulare de fibroblaste și miofibroblaste, cu depunere excesivă de colagen [27]. Lucrurile se derulează însă diferit de fibroza pulmonară idiopatică, deoarece se adaugă și tulburările de coagulare și lezarea în principal a epitelului alveolar.

A. TIPURI DE COMPLICAȚII – DE LA SIMPTOME, LA EXPRESII CLINICO-RADIOLOGICE, MANIFESTĂRI FRECVENTE

EVOLUȚIA SIMPTOMELOR RESPIRATORII

Pacienții spitalizați au frecvent complicații la distanță post-COVID-19, dar există și studii care identifică și la cei cu forme ușoare, carantinați la domiciliu, tineri, simptome la 6 luni; astfel, la aceștia, în 13% din cazuri s-a regăsit dispnee și la 11% probleme cognitive [28].

Dispneea era prezentă la 60 de zile la 43,4% dintre bolnavi, tusea la 20% și senzația de constricție toracică la 18% [6].

Tusea se întâlnește, de asemenea, frecvent în faza post-acute. Din acest motiv se impune o testare a funcției pulmonare cu test bronhodilatator sau test de provocare, pentru lămurirea diagnostică a etiologiei [29].

PNEUMOPATIA INTERSTIȚIALĂ DIFUZĂ

Este o leziune care prevalează din rândul celor apărute post-COVID-19. Ea se alătură unor expresii lezionale parenchimatose care cuprind: benzi liniare, aspecte reticulare, bronșiectazii de tracțiune etc. În primele 30 de zile dar și ulterior în perioada 30–60, 61–90, 91–12 și peste 120 de zile, apare cu o frecvență de 86,87%, 74,4%, 79,56%, 68,12% și 62,03%, pentru a se înregistra o reversie a fibrozei pentru aceste intervale ulterioare de timp, de 4,53%, 19,61%, 18,02%, 38,30% și 48,98% [30]. Concluzia studiilor este că la 120 de zile, reversia se produce la 1/3 din pacienți. Se cuplează la 90 de zile cu o funcție pulmonară afectată la jumătate dintre pacienții cu COVID-19. Indiferent de tipul de leziune radiologică, reversia disfuncției pulmonare se realizează la mai puțin de jumătate dintre pacienți după 3 luni de la debut. Cu toate acestea, la 3 luni de la externare 25,4% au funcție respiratorie anormală iar nivelul D-Dimerilor la internare poate fi util ca factor predictiv al disfuncției factorului de transfer [30]. Prezența fibrozei a fost diferită la pacienții intubați *versus* non-intubați (37% *versus* 12%) într-un studiu francez [31]. La 4 luni de la externare, 52% au o capacitate de difuziune a monoxidului de carbon (DLCO) sub valoarea normală [32].

Există o diferență în privința amprentei funcționale, cu reducere de DLCO la 6 luni de la externare. Ea este prezentă la 22% din cei care au primit oxigen *versus* 56% la cei care au beneficiat de suport ventilator sau internare în ATI [33]. Modificările de DLCO în perioada de recuperare post-COVID-19 survin secundar pierderii de unități alveolare, leziunilor de membrană alveolară, cu păstrarea volumului capilar. Ele pot fi prezente chiar dacă bolnavul a avut o formă ușoară de infecție virală pneumonică și nu are, sau a avut leziuni minimale pe CT [34].

Factori sugestivi pentru o fibroză extinsă sunt: vârsta (vârstnicii), indicele de masă corporală (BMI), febra, un clearance viral prelungit, boli preexistente, spitalizări tardive și modificări înalt sugestive pe CT [35]. Durata este un alt factor important; astfel, 4% dintre bolnavii cu o durată mai mică de 1 săptămână, 24% dintre cei cu durate de 1–3 săptămâni și 61% dintre cei cu durate mai mari de 3 săptămâni, dezvoltă fibroză pulmonară [36].

Modificări fibrotice, cu reticulații, bronșiectazii de tracțiune au fost observate la 3 luni după externare la 25–65% din supraviețuitori, la forme inițiale ușoare-moderate sau severe, spitalizate [37].

INFECȚIILE RESPIRATORII

Acestea pot apărea consecutiv infecției sau pot fi coinfecții. În țări cu prevalență mare a tuberculozei, poate fi un moment de coinfecție, uneori cu complicații precum fistule esofago-bronșice [38] sau infecția virală este cea care permite descoperirea unei tuberculoze pulmonare evolutivă latent.

O altă parte importantă este moștenirea post ventilație mecanică și a trecerii prin serviciile de ATI. Astfel, mai multe studii raportează o prevalență crescută a suprainfecțiilor cu *Staphylococcus aureus*, acesta fiind prezent fie pe primul loc, fie pe locul al doilea după *E. coli* [39]. Este o suprainfecție mult mai frecventă la pacienții COVID-19 pozitivi *versus* COVID-19 negativi. Aceste suprainfecții sunt atribuite disfuncțiilor imune, imun-modulatorilor, corticoizilor, intubației prelungite. Formele metilino-rezistente sunt mai frecvente (65% *versus* 27,5%) în formele cu COVID-19 pozitive [40]. Alte explicații patogenice sunt legate de acțiunea de descoperire de către virus a receptorilor celulelor epiteliale pulmonare, cuplate cu acțiunea antibioticelor care perturbă microbiota, cu o diversitate a speciilor mult mai redusă față de pacienții non-COVID-19.

TROMBOZELE ȘI EMBOLIILE PULMONARE

Emboliile pulmonare sunt frecvente la pacienții spitalizați cu COVID-19. Un studiu american a descoperit că și după 200 de zile de la momentul acut al bolii este o creștere a incidenței tromboembolismului venos [41], iar un alt studiu britanic, utilizând rezonanță magnetică hiperpolarizată cu xenon, a găsit anomalii regionale de difuziune, persistente și la 3 luni după externarea din spital, chiar și la cei care, aparent, aveau un tomograf computerizat normal [42]. Toate acestea semnalau o prezență de lungă durată a anomaliilor vasculare după infecția virală, fără a fi cunoscute semnificațiile clinice [43]. Microtromboze și macrotromboze au fost regăsite la 20–30% dintre pacienții care au ajuns în servicii de ATI, cu COVID-19, mai evident decât la pacienții non COVID-19, moșteniri ce duc adesea la sechelizări [44]. În cadrul sindromului post-acut, după unii autori, sub 5% au tromboembolism (2,5% tromboze la 30 de zile) [45].

PNEUMOTORAX, PNEUMOMEDIASTIN, EMFIZEM SUBCUTANAT

O parte dintre cazurile cu infecție virală se pot complica cu pneumotorax, pneumomediastin sau emfizem subcutanat. Sigur că o bună parte dintre aceste complicații apar în faza acută și de multe ori sunt generate de instituirea ventilației mecanice și de barotraumă, însă ele se pot prelungi și ulterior, de multe ori în cadrul unei complicații de tip pneumopatie interstițială difuză. Incidența este pentru pneumotorax de 0,3% dar poate crește la 12,8–23,8% la cei care sunt în ATI și primesc ventilație mecanică, cu un risc de apariție în medie de 9–19,6 zile de la internare și 5,4 zile de la introducerea ventilației mecanice [46].

Din acest motiv, se recomandă ca acolo unde, în cadrul unui sindrom de detresă respiratorie, se aplică ventilație mecanică, să nu se mențină în cadrul strategiilor protective pulmonare decât pe perioade cât mai scurte, întrucât există o sumare a efectelor barotraumei cu cele ale injuriei alveolare induse de virus [47]. Există și raportări singulare de pneumotorax apărut la distanță post-infecție COVID-19, pe leziuni de fibroză [48].

B. MANIFESTĂRI RARE POST INFECȚIE COVID-19

LEZIUNI CAVITARE

De obicei acestea apar după infecții cronice (fungice, micobacterioze), însă au fost raportate și consecutiv infecțiilor de tip SARS sau MERS. De asemenea, au fost regăsite în faze acute sau subacute ale infecției cu COVID-19, însă sunt semnalări de astfel de complicații și la 6 luni post infecție [49]. Apariția acestei complicații, sigur că impune în cadrul diagnosticului diferențial excluderea altor cauze de suprainfecții. Cauza apariției acestor imagini cavitare, deși nu este foarte bine cunoscută, se presupune că este generată de un răspuns inflamator intens care induce leziune alveolară difuză, cu hemoragie intraalveolară și necroză a celulelor din parenchim. Aceste pneumatocele, de obicei, se tratează medical și se excizează doar în cazul unor suprainfecții [50].

BULE ȘI HEMOPTIZII

Post-pneumonie poate apărea, fără a fi o complicație frecventă, o bulă sau hemoptizie, iar un nivel crescut al LDH este o dovadă de distrucție alveolară. Este o complicație rară a convalescenței [51].

Aspergiloza pulmonară invazivă este, de asemenea, considerată o posibilă complicație la distanță [52].

INTERFERENȚE CU FACTORI DE RISC PENTRU AFECȚIUNI RESPIRATORII

Sunt o multitudine de factori de risc care pot fi luați în considerare și analizați, chiar în manieră personalizată, legat de complicațiile post-COVID-19 pe care le pot induce. Astfel, dacă vorbim despre pneumopatia interstițială post-COVID-19, vârsta avansată este un factor de risc și acest lucru este similar cu ce s-a întâmplat în perioada SARS sau MERS [53]. Persistența la 3 luni a anomaliilor radiologice post externare sunt legate de durata spitalizării, de prezența obezității, statusul de fumător sau ex-fumător și de nivelul crescut al LDH-ului la momentul

îmbolnăvirii dar și pe parcursul urmăririi [12]. Aceiași autori susțin introducerea unui scor de predicție a riscului, care să cuprindă analiza AUROC (cu 5 puncte de risc-durata spitalizării, LDH, status tabagism, nivel 2 sau 3 de îngrijiri și obezitate). În felul acesta se poate trece la o predicție reală a bolnavilor care trebuie supravegheați radiologic în timp. Se pleacă de la premize vechi, studiate la infecții MERS anterioare. Acolo unde a fost infecție cu MERS, aceste nivele de LDH și prezența anomaliilor radiologice erau mai evidente [53].

TABAGISM ACTIV ȘI PASIV

Fumatul crește de 1,4 ori riscul de a avea o formă severă și de 2,4 ori riscul de a avea o internare în ATI, ventilație mecanică sau deces și se știe la ora actuală că de aici se generează posibila evoluție spre una dintre complicații – fibroza pulmonară [54].

POLUARE

Despre relația complicațiilor post-COVID-19 cu poluarea nu se știe mare lucru, dar dacă se privesc studiile care raportează că prin creșterea cu 10 μ g/m³ în medie, în 7 zile, a concentrației de PM_{2.5}, ca urmare a incendiilor de vegetație din SUA (RENO), s-a determinat o creștere cu 6.3% a ratei de pozitivitate pentru teste SARS-CoV-2, putem să ne imaginăm că și poluarea poate fi un factor suplimentar de alimentare cu cazuri severe, de unde se vor recruta și aceste complicații [55].

Staționarea prelungită în ATI sau pe ventilație mecanică, prin injuriile pulmonare create de presiuni sau volume inadecvate, cu leziuni pulmonare secundare, cresc riscul de fibroză sau de deces [56].

Pacienții cu forme severe de COVID-19, care au avut VNI, au o profundă afectare a calității vieții; ei au la 2–6 luni o ameliorare a mobilității (testul de mers de 6 minute), a capacității de autoîngrijire și de a realiza activități zilnice, dar cu apariția și a simptomelor sindromului post-traumatic [57]. La 6 săptămâni de la externare, dintre cei cu ventilație mecanică (25% având ECMO), 44% au o scădere a FVC și a factorului de transfer, modificări similare cu ce se înregistrează la 3 luni la cei non-COVID-19 și ARDS [58].

Severitatea bolii de bază ca și **cumulul de comorbidități** (hipertensiune, boli coronariene, diabet zaharat) sau elemente paraclinice revelatorii (limfopenie, leucocitoză, valori crescute LDH-marker de severitate și de distrucție), reprezintă factori de risc importanți [59]. În câteva meta analize „in extenso” ale literaturii, se semnalează că sunt câteva grupuri de supraviețuitori, cazuri numite „unsuccessful”, care, fie au modificări radiologice (radiografii și CT) semnificative, sau care impun folosirea de ventilație invazivă, non invazivă, „high flow”, oxigenoterapie și oxigenoterapie pe termen lung, la care se adaugă și boli concomitente importante, care predispun la complicații la distanță [60].

Pneumonia organizată este o astfel de formă, care apare cu o frecvență de 12,5% în cohortele cu forme severe de COVID-19, cu evoluție îndelungată și care este sensibilă la corticoizi [61,62].

FORMELE UȘOARE SAU MODERATE DE INFECȚIE VIRALĂ

Pot și acestea să lase la 30 de zile de la debut, o serie de modificări precum afectare a calității vieții la 56%, persistență a simptomelor la 63%, disfuncții restrictive la 17% dintre aceștia [63], dar riscul de complicații este mai mic [63].

ALCOOLISM

Consumul în exces de alcool crește riscul de boală și riscul de complicații post-COVID-19 [64].

INTERFERENȚE CU BOLI CRONICE RESPIRATORII

BPOC

În studii care au supravegheat astfel de interferențe, BPOC-COVID-19, la 1 și la 3 luni post-externare, s-au remarcat disfuncții reziduale respiratorii la 30,4% din pacienți. Predictorii ai apariției acestora sunt prezența BPOC și durata spitalizării, la care s-au adăugat obezitatea și nivelul proteinei C reactive [65].

Sunt autori care fac și altfel de recomandări în relația cu această boală obstructivă. După faza acută a infecției virale, chiar dacă sunt cazuri care nu au BPOC sau astm, să se facă testul bronhodilatator cu Salbutamol, deoarece acesta poate aduce mici ameliorări funcționale (creșterea VEMS cu 29,4 ml) la astfel de bolnavi și care permit ulterior ameliorarea respirației [66]. În schimb, se întâlnește în toate ghidurile, recomandarea profilactică a vaccinării cu vaccin antigripal sau antipneumococic [67].

Astm bronșic

Infecția SARS-CoV-2 nu este o cauză semnificativă de exacerbare a astmului, deși unii pacienți pot prezenta wheezing în anumite cazuri de pneumonie. Severitatea astmului nu pare a se asocia cu simptomele infecției virale [68]. Prezența simptomelor post-COVID au fost similare pentru pacienții cu sau fără astm preexistent, sugerând că astmul nu pare să fie un factor de risc pentru simptome mai severe pe termen lung post-COVID și pledează pentru astm ca un factor protectiv [69]. Pentru astmatici, fatigabilitatea și dispneea rămân, la distanță, simptomele prevalente post-COVID-19. Pacientul cu astm trebuie să fie atent la orice agravare simptomatică (dispnee, tuse, febră) [67]. Un alt argument pentru riscul mai mic de complicații la distanță al pacientului cu astm, îl reprezintă recuperarea post-COVID-19 a astmaticului față de pacientul non astmatic, care a fost similară, la aproximativ 50%, cu simptome respiratorii minime prezente la 3 luni [70].

Sindromul de apnee în somn formă obstructivă

Nu există informații suficiente pentru a pleda în cazul bolnavilor cu SASO, pentru un risc crescut de evoluție post infecție. Totuși, la cei peste 65 de ani, cu comorbidități, pot apărea astfel de evoluții [67]. De asemenea, recomandarea este că trebuie să nu se neglijeze toate măsurile de dezinfecție, curățenie a aparatelor de CPAP.

Alte tulburări de somn

Somn neodihnit, oboseală, însoțite de anxietate sau depresie, se întâlnesc la o bună parte dintre pacienți [71]. Se mai pot adăuga sau agrava ulterior insomniile și tulburări de fază REM [72].

Cancer pulmonar

Nu există evidențe care să pledeze pentru întreruperea terapiei antitumorale, chimioterapiei și/sau imunoterapiei, dar, sigur că medicul și pacientul trebuie să decidă și individual [67]. La bolnavii cu neoplasm, cu vârstă peste 65 de ani, rata de protecție vaccinală este de doar 47,1%, ceea ce presupune un posibil risc de reinfecție [73].

Bronșiectazii

Între patologiiile care se regăsesc la momentul infecției virale, se întâlnesc și bronșiectaziile (0,5%) [74], cu risc relativ de a face o formă de boală severă de 1,34, dar risc mic de deces. Și totuși, la capitolul evoluție post-COVID se regăsesc alături de modificările funcționale precoce, radiologice, cu disfuncții ale perfuziei pulmonare, afectările fibrotice, bronșiectaziile (de tracțiune) și bolile pulmonare vasculare [75].

TERAPIE. GENERALITĂȚI

PROFILAXIA COMPLICAȚIILOR PULMONARE POST-COVID-19

Dacă se ia în considerare procentul mare de resorbție pentru leziunile pulmonare la 1 lună, primul gest de prevenție recomandat, având în vedere că prognosticul pacienților non severi este bun, este o evaluare clinică pentru a preveni evoluția bolii spre forme severe [25]. În acest sens, controalele regulate pot fi utile. Folosirea precoce și prelungită a antiviralelor previne remodelarea pulmonară (fără a putea defini care este preferat), iar cortizonul la doze mici poate avea același efect [76].

Având în vedere posibilă relație cu poluarea, există și alte recomandări care ar putea fi importante pentru prevenția complicațiilor. Unele sunt importante mai ales când apar vârfuri de agenți poluanți și se referă la cantonarea la domiciliu, folosirea de purificatoare și la purtarea de măști performante [77].

SUPRAVEGHEREA SIMPTOMATOLOGIEI

Pentru dispnee se recomandă test de mers de 6 minute, cu supravegherea SaO₂ sau a gazometriei. Dacă la 3 luni de la infecția acută există o scădere de PaO₂ sau de SaO₂ se recomandă un CT cu angiografie pulmonară [78].

Se impune și monitorizarea valorilor troponinei, iar la valori > 14 ng/L, realizarea unui RMN cardiac pentru excluderea unor determinări acute coronariene, emboli sau boli cardiace care pot să fie asociate unei miocardite sau unei ischemii coronariene) [79].

Societatea Franceză de Pneumologie (SPLF) a propus un algoritm de supraveghere a pacienților cu complicații pulmonare post-COVID-19 [80].

Dispneea persistentă la 12 săptămâni, impune monitorizarea pentru eventuală anemie, boală tromboembolică, a unei afecțiuni cardiace, a decondiționării, a sindromului de hiperventilație și a unei patologii diafragmatice. Experții societății franceze propun, de asemenea, o scanare CT toracică și o evaluare respiratorie funcțională, adăugând, după excluderea bolilor cardiace, un test de efort cu finalizarea VO₂ max. Este important ca ulterior să se introducă timpuriu reabilitarea respiratorie.

Pentru pacienții cu anomalii la scanarea CT (de tip sticlă mată extinsă sau multifocală, anomalii noi, noduli, condensări, desen reticular accentuat, bronșiectazii), propunerile ulterioare includ o endoscopie bronșică cu lavaj bronho-alveolar (LBA), cu examen citologic, microbiologic dar și teste complete imunologice (ANCA, ANA, factor reumatoid, proteina C reactivă etc.).

Pentru persistența tusei (cauze ORL, boala de reflux gastroesofagian, cauze iatrogene etc.), se va căuta hiperreactivitatea bronșică printr-un test provocare la metacolină, iar propunerea de tratament, în cazul în care pacientul a avut o boală respiratorie obstructivă, este inhalarea corticoizilor plus/minus bronhodilatator [80].

TERAPII MEDICAMENTOASE

Pentru faza acută a pneumoniei se poate utiliza *pirfenidonă și nintedanib* (cu atenție pentru ultima variantă medicamentoasă-legată de hepatotoxicitate, fiind cunoscut faptul că acest medicament poate genera toxicitate hepatică și sângerare la bolnavii cu infecții, care au deja creșteri ale transaminazelor sau sunt sub terapie anticoagulantă) [81]. Sunt raportări de beneficii pe cazuri singulare care pleacă de la efectele benefice ale pirfenidonei (diminuarea nivelului de citokine precum TGF-β1, „connective tissue growth factor” (CTGF), „platelet-derived growth factor” (PDGF) și TNF-α, cu acțiune pe balanța oxidanți/antioxidanți și scăderea expresiei receptorilor ACE [82].

Se așteaptă însă o personalizare a terapiei și identificarea de biomarkeri, pentru a depista la timp posibila progresie a fibrozei pulmonare.

Legat de beneficiile *corticoterapiei* pentru fibroza pulmonară, lucrurile se află încă sub lupa cercetătorilor, un studiu britanic arătând că există o ameliorare a scorului dispneei, a funcției pulmonare și a imagisticii, dacă se începe corticoterapia la 6 săptămâni după externare, acolo unde sunt persistente imaginile inflamatorii pe CT [83]. Se raportează însă ameliorări și fără această terapie [15].

Există un procent de 4,8% a bolilor interstițiale, în special pneumonii organizate, cu deficit funcțional important, unde, folosirea precoce a corticoidilor în formele de fibroză pulmonară, la 4 săptămâni de la externare (a adus o ameliorare a factorului de transfer cu 31,6% și a capacității vitale forțate de 9,6%), permit ameliorări rapide și semnificative [83].

Anticoagulante orale directe și heparina cu greutate moleculară mică sunt de preferat în locul antagoniștilor de vitamina K, pentru că nu necesită o monitorizare frecventă și au un risc mai scăzut de interacțiuni cu alte medicamente [84]. Pentru cei cu trombocitopenie se recomandă folosirea mai mult de 3 luni a terapiei anticoagulante [85]. Rolul aspirinei încă nu este bine definit ca o strategie de trombofilaxie primară.

OXIGENOTERAPIA SAU SUPORTUL VENTILATOR

6,6–6,9% dintre pacienți rămân pe oxigenoterapie sau suport ventilator la 60 de zile în sindromul post acut COVID-19 [86]. În rândul pacienților traheostomizați în faza acută a infecției virale, la 1 lună, doar 52% au reușit să fie sevrăți de pe ventilator [87].

La 61 de zile de la externarea bolnavilor care au fost ventilați mecanic, deși 51% aveau dispnee de efort, 82% nu mai aveau dificultăți la mers, 85% se puteau autoîngriji și 78% desfășurau activități uzuale; însă, cu toate acestea, 38% erau malnutriți iar 62% aveau risc de malnutriție. Toate acestea dovedesc totuși că recuperarea supraviețuitorilor post-infecție virală rămâne mai bună decât la sindroamele de detresă respiratorie a coortei de bolnavi cu non COVID-19 [88].

REABILITAREA

Pacienții post-COVID-19 care ajung la reabilitare, sunt cel mai adesea de sex masculin, tineri, cu asigurare de sănătate, cu slăbiciune musculară generalizată, fatigabilitate, iar în comparație cu grupul de control, au o stare de sănătate mai precară, și nivel de durere mai mare, cu dificultăți în a desfășura activități fizice [2]. Reabilitarea precoce este extrem de importantă deoarece ameliorează funcția respiratorie, anduranța la efort, activitățile de autoîngrijire și oferă simultan un suport psihologic [6].

EXERCIȚIILE CARDIO-PULMONARE

Realizate la cei cu dispnee persistentă, cu activități personalizate de fitness, cu recondiționare musculară, reantrenarea respirației și *training* al musculaturii respiratorii, pot fi benefice [89]. Sunt în acest sens importante activitățile zilnice casnice, în grădină, ca și cele în afara casei, combinate cu exerciții fizice graduale [90].

TRANSPLANTUL PULMONAR

Așa cum pentru multe boli cronice, tansplantul reprezintă o variantă terapeutică, și pentru cazurile cu evoluție progresivă, ireversibilă de funcție pulmonară post-COVID-19, cu fibroză pulmonară extinsă, în ciuda asistării prin ventilație mecanică ECMO, poate fi o soluție salvatoare. Probleme majore pot fi însă evidențiate la evaluarea medicului ATI-ist, deoarece acești bolnavi sunt în vârstă și au multiple comorbidități. Se poate tenta, în general, transplantul bi-pulmonar [91].

GRUPURI DE SUPORT *ONLINE LONG COVID-19*

Acestea aduc ameliorări semnificative la 3–6 luni, constând în creșterea productivității la locul de muncă (cu scăderea absenteismului de la 73% la 52%), raport ameliorarea stării generale personale de la 9,2% *versus* 16,7%), a statusului funcțional și a calității vieții [92].

VACCINAREA

Dacă se ia în considerare intervalul de o lună după vaccinare, la cei cu acest sindrom post-COVID, vaccinați, față de cei nevaccinați, există o ameliorare a simptomelor la 23,2% *versus* 15,4% și o agravare la 5,6% *versus* 14,2% [93]. Cu toate acestea, pentru a recomanda o vaccinare precoce la această categorie de bolnavi, se impun studii mai ample.

CONCLUZII

Complicațiile respiratorii persistente apar după infecția cu COVID-19, iar severitatea infecției, statusul de sănătate anterior al individului sunt, și pot acționa ca factori determinanți ai consecințelor funcționale și radiologice pe termen lung. O multitudine de astfel de complicații au fost descoperite progresiv, odată cu aprofundarea cunoștințelor despre evoluția post-acută a infecției virale. Cu toate acestea, încă sunt multe întrebări fără răspuns, la care poate analogiile repetitive pe care le fac cercetătorii cu infecțiile SARS și MERS, dar și cu infecțiile gripale, vor aduce în timp descifrări utile pentru zona de prevenție și cea de terapie curativă.

BIBLIOGRAFIE

1. Koczulla, AR , Ankermann, T, Behrends, U, Berlit, P, Böing S, Brinkmann, F, Franke, C, Glöckl, R, Gogoll, C, Hummel, T, Kronsbein, J, Maibaum, T, Peters, EMJ, Pfeifer, M, Platz, T, Pletz, M, Pongratz, G, Powitz, F, Rabe, KF, Scheibenbogen C, Stallmach, A, Stegbauer, M, Wagner, HO, Waller, C, Wirtz, H, Zeiher, A, Zwick, R- S1-Leitlinie Post-COVID/Long-COVID-AWMF-Register Nr. 020/027
2. Rogers-Brown JS, Wanga V, Okoro C, *et al.* Outcomes Among Patients Referred to Outpatient Rehabilitation Clinics After COVID-19 diagnosis – United States, January 2020–March 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70. DOI:[http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7027a2external icon](http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7027a2external%20icon)
3. Sudre CH, Murray B, Varsaversusky T *et al.* Attributes and predictors of long COVID. *Nature Medicine* 2021; 27: 626–631.
4. Mihaltan Fl., Constantin A., Post-COVID19 infections and evolution of pulmonary and cardiac lesions-the battle is just starting-Pneumologia 2021, DOI: 10.2478/pneum-2021-0011 • 69 • 2021 • 126–127.
5. Ceravolo MG, Arienti C, de Sire A *et al.* Rehabilitation and COVID-19: the Cochrane Rehabilitation 2020 rapid living systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med* 2020; 56: 642-651. DOI: 10.23736/S1973-9087.20.06501-6.
6. Carfi` A, Bernabei R, Landi F. For the Gemelli against COVID-19 post-acute care study group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *J Am Med Assoc.* 2020;324(6):603e605; Istituto Superiore Sanit_a. Sorveglianza Integrata COVID-19 in Italia; 2020. Accessed June 8, 2020
7. Gaber TAK, Ashish A, Unsworth A. Persistent post-COVID symptoms in healthcare workers. *Occup Med (Lond).* 2021 Jun 16;71(3):144-146. doi: 10.1093/occmed/kqab043. PMID: 33830208; PMCID: PMC8083525.
8. Gautam N, Madathil S, Tahani N, Bolton S, Parekh D, Stockley J, Goyal S, Qureshi H, Yasmin S, Cooper BG, Short J, Geberhiwot T. Medium-term outcome of severe to critically ill patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Infect Dis.* 2021 Apr 24:ciab341. doi: 10.1093/cid/ciab341. Epub ahead of print. PMID: 33893486; PMCID: PMC8135551.
9. Fernández-de-las-Peñas, C., Guijarro, C., Plaza-Canteli, S. *et al.* Prevalence of Post-COVID-19 Cough One Year After SARS-CoV-2 Infection: A Multicenter Study. *Lung* 199, 249–253 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00408-021-00450-w>.
10. Zhang P, Li J, Liu H, *et al.* Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study. *Bone Res.* 2020;8:8. <https://doi.org/10.1038/s41413-020-0084-5>.
11. Liu C, Ye L, Xia R, *et al.* Chest CT and clinical follow-up of discharged patients with COVID-19 in Wenzhou City, Zhejiang, China. *Ann Am Thorac Soc.* 2020. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202004-324OC>.
12. Wallis, T.J.M., Heiden, E., Horno, J. *et al.* Risk factors for persistent abnormality on chest radiographs at 12-weeks post hospitalisation with PCR confirmed COVID-19. *Respir Res* 22, 157 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01750-8>.
13. Tan BK, Mainbourg S, Friggeri A, *et al.* Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis. *Thorax* 2021:thoraxjnl-2020-215383. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215383. pmid: 33622981.
14. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, *et al.* Post-COVID syndrome in individuals admitted to hospital with COVID-19: retrospective cohort study. *BMJ* 2021;372:n693. doi: 10.1136/bmj.n693 pmid: 33789877.

15. Wu X, Liu X, Zhou Y, Yu H, Li R, Zhan Q, Ni F, Fang S, Lu Y, Ding X, Liu H, Ewing RM, Jones MG, Hu Y, Nie H, Wang Y. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir Med.* 2021 Jul;9(7):747-754. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00174-0. Epub 2021 May 5. PMID: 33964245; PMCID: PMC8099316.
16. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature.* 2021 Jun;594(7862):259-264. doi: 10.1038/s41586-021-03553-9. Epub 2021 Apr 22. PMID: 33887749.
17. He L, Ding Y, Zhang Q, Che X, He Y, Shen H, *et al.* Expression of Elevated Levels of Pro-Inflammatory Cytokines in SARS-CoV-infected Ace²⁺ Cells in SARS Patients: Relation to the Acute Lung Injury and Pathogenesis of SARS. *J Pathol* (2006) 210:288–97. doi: 10.1002/path.2067.
18. He L, Ding Y, Wang W, Zhang Q, Zhang J, Geng J, *et al.* Expression of Immune Cells and Their Roles in the Involved Tissues of SARS Patients. 2003) 23:774–6, 780.
19. Osyreva A, Dzhililova D, Lokhonina A, Vishnyakova P, Fatkhudinov T. The Role of Macrophages in the Pathogenesis of SARS-CoV-2-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome. *Front Immunol.* 2021 May 10;12:682871. doi: 10.3389/fimmu.2021.682871. PMID: 34040616; PMCID: PMC8141811.
20. Zhou M, Yin Z, Xu J, Wang S, Liao T, Wang K, Li Y, Yang F, Wang Z, Yang G, Zhang J, Yang J. Inflammatory profiles and clinical features of COVID-19 survivors three months after discharge in Wuhan, China. *J Infect Dis.* 2021 Apr 4;:jiab181. doi: 10.1093/infdis/jiab181. Epub ahead of print. PMID: 33822106; PMCID: PMC8083630.
21. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, Cook JR, Nordvig AS, Shalev D, Scharwat TS, Ahluwalia N, Bikdeli B, Dietz D, Der-Nigoghossian C, Liyanage-Don N, Rosner GF, Bernstein EJ, Mohan S, Beckley AA, Seres DS, Choueiri TK, Uriel N, Ausiello JC, Accili D, Freedberg DE, Baldwin M, Schwartz A, Brodie D, Garcia CK, Elkind MSV, Connors JM, Bilezikian JP, Landry DW, Wan EY. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021 Apr;27(4):601-615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z. Epub 2021 Mar 22. PMID: 33753937.
22. Inoue, S. *et al.* Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions. *Acute Med. Surg.* 2019,6, 233–246.
23. Zahariadis, G. *et al.* Risk of ruling out severe acute respiratory syndrome by ruling in another diagnosis: variable incidence of atypical bacteria coinfection based on diagnostic assays. *Can. Respir. J* 2006, 13, 17–22.
24. Reuken PA, Stallmach A, Pletz MW *et al.* Severe clinical relapse in immunocompromised host with persistent SARS-CoV-2 infection. *Leukemia* 2021; 35:920-923. DOI: 10.1038/s41375-021-01175-8.
25. Rai DK, Sharma P, Kumar R. Post-COVID-19 pulmonary fibrosis. Is it real threat? *Indian J Tuberc.* 2021 Jul;68(3):330–333. doi: 10.1016/j.ijtb.2020.11.003. Epub 2020 Nov 10. PMID: 34099197; PMCID: PMC7654356.
26. Wu C, Chen X, Cai Y, *et al.* Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934e943
27. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med.* 2020;8:807e815).
28. Blomberg, B., Mohn, K.GI., Brokstad, K.A. *et al.* Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients. *Nat Med* (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01433-3>.
29. Kardos P, Dinh QT, Fuchs KH *et al.* [Guidelines of the German Respiratory Society for Diagnosis and Treatment of Adults Suffering from Acute, Subacute and Chronic Cough]. *Pneumologie* 2019; 73: 143-180. DOI: 10.1055/a-0808-7409.

30. Das KM, Lee EY, Singh R, *et al.* Follow-up chest radiographic findings in patients with MERS-CoV after recovery. *Indian J Radiol Imag.* 2017;27(3):342e349; Da BL, Im GY, Schiano TD. COVID-19 hangover: a rising tide of alcohol use disorder and alcohol-associated liver disease. *Hepatology.* 2020 May 5. <https://doi.org/10.1002/hep.31307>. Epub ahead of print. PMID: 32369624.
31. Morin L, Savale L, Pham T, *et al.* Writing Committee for the COMEBAC Study Group. Four-month clinical status of a cohort of patients after hospitalization for COVID-19. *JAMA* 2021;325:1525–34. doi: 10.1001/jama.2021.3331 pmid: 33729425.
32. Bellan M, Soddu D, Balbo PE, *et al.* Respiratory and psychophysical sequelae among patients with COVID-19 four months after hospital discharge. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2036142. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36142 pmid: 33502487.
33. Huang C, Huang L, Wang Y, *et al.* 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021;397:220-32. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8 pmid: 33428867.
34. Barisione G, Brusasco V. Lung diffusing capacity for nitric oxide and carbon monoxide following mild-to-severe COVID-19. *Physiol Rep.* 2021 Feb;9(4):e14748. doi: 10.14814/phy2.14748. PMID: 33625799; PMCID: PMC7903940.
35. Li X, Shen C, Wang L, Majumder S, Zhang D, Deen MJ, Li Y, Qing L, Zhang Y, Chen C, Zou R, Lan J, Huang L, Peng C, Zeng L, Liang Y, Cao M, Yang Y, Yang M, Tan G, Tang S, Liu L, Yuan J, Liu Y. Pulmonary fibrosis and its related factors in discharged patients with new corona virus pneumonia: a cohort study. *Respir Res.* 2021 Jul 9; 22(1):203. Doi: 10.1186/s12931-021-01798-6. PMID: 34243776; PMCID: PMC8267229.
36. Liu X, Zhou H, Zhou Y, *et al.* Risk factors associated with disease severity and length of hospital stay in COVID-19 patients. *J Infect.* 2020;81(1):e95ee97) .
37. Shah, A. S. *et al.* A prospective study of 12-week respiratory outcomes in COVID-19-related hospitalisations. *Thorax* <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216308> (2020).
38. Aissaoui H, Louvel D, Drak Alsibai K. SARS-CoV-2 and *Mycobacterium tuberculosis* coinfection: A case of unusual bronchoesophageal fistula. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2021 Aug;24:100247. Doi: 10.1016/j.jctube.2021.100247. Epub 2021 May 27. PMID: 34099984; PMCID: PMC8172229.
39. De Pascale, G., De Maio, F., Carelli, S. *et al.* *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia in patients with COVID-19: clinical features and potential inference with lung dysbiosis. *Crit Care* 2021,25, 197 ,<https://doi.org/10.1186/s13054-021-03623-4>.
40. Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36:1999–2006. <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2703-z>.
41. Daugherty SE, Guo Y, Heath K, *et al.* Risk of clinical sequelae after the acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study. *BMJ* 2021;373:n1098. doi: 10.1136/bmj.n1098 pmid: 34011492.
42. Grist JT, Chen M, Collier GJ, *et al.* Hyperpolarized ¹²⁹Xe MRI abnormalities in dyspneic participants 3 months after COVID-19 pneumonia: preliminary results. *Radiology* 2021:210033. doi: 10.1148/radiol.2021210033 pmid: 34032513.
43. Fraser E. Persistent pulmonary disease after acute COVID-19 *BMJ* 2021; 373 :n1565 doi:10.1136/bmj.n1565.
44. Cui, S., Chen, S., Li, X., Liu, S. & Wang, F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.*2020, 18, 1421–1424.
45. Patell, R. *et al.* Post-discharge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood* 136, 1342–1346 (2020).

46. Chong WH, Saha BK, Hu K, Chopra A. The incidence, clinical characteristics, and outcomes of pneumothorax in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review. *Heart Lung*. 2021 May 1;50(5):599-608. Doi: 10.1016/j.hrtlng.2021.04.005. Epub ahead of print. PMID: 34087677; PMCID: PMC8088235.
47. Guven BB, Erturk T, Kompe Ö, Ersoy A (2021). Serious complications in COVID-19 ARDS cases: pneumothorax, pneumomediastinum, subcutaneous emphysema and haemothorax. *Epidemiology and Infection* 149, e137, 1–8. [https://doi.org/ 10.1017/S0950268821001291](https://doi.org/10.1017/S0950268821001291).
48. Ufuk F, Yavas HG, Kis A. An unusual cause of spontaneous pneumothorax: Post-COVID-19 pulmonary fibrosis. *Am J Emerg Med*. 2021 May 1:S0735-6757(21)00371-5. doi: 10.1016/j.ajem.2021.04.084. Epub ahead of print. PMID: 33965276; PMCID: PMC8087610.
49. Egoryan, G., Hyser, E., Mushtaq, A.H. *et al*. Development of cavitary lung disease as a long-term complication of coronavirus disease 2019 in a young previously healthy patient: a case report. *J Med Case Reports* 15, 377 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13256-021-02961-9>.
50. Castiglioni M, Pelosi G, Meroni A, Tagliabue M, Uslenghi E, Salaris D, Incarbone M. Surgical resections of superinfected pneumatoceles in a COVID-19 patient. *Ann Thorac Surg*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.06.008>.
51. Sato L, Kinoshita N, Nakamoto T, Ohmagari N. Hemoptysis and a Newly Formed Lung Bulla in a Case of Convalescent COVID-19 Pneumonia. *Intern Med*. 2021 Mar 1;60(5):803-805. doi: 10.2169/internalmedicine.5684-20. Epub 2021 Jan 15. PMID: 33456035; PMCID: PMC7990637.
52. Shadrach BJ, Goel R, Deokar K, Jain A. Invasive pulmonary aspergillosis in a COVID-19 recovered patient: unravelling an infective sequelae of the SARS-CoV-2 virus. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2021 Apr 6;91(2). doi: 10.4081/monaldi.2021.1664. PMID: 33849262.
53. Das KM, Lee EY, Singh R, *et al*. Follow-up chest radiographic findings in patients with MERS-CoV after recovery. *Indian J Radiol Imag*. 2017;27(3):342e349.
54. Liu W, Tao ZW, Wang L, *et al*. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chinese Med J*. 2020; 133(9):1032e1038.
55. Kiser, D., Elhanan, G., Metcalf, W.J. *et al*. SARS-CoV-2 test positivity rate in Reno, Nevada: association with PM2.5 during the 2020 wildfire smoke events in the western United States. *J Expo Sci Environ Epidemiol* (2021). <https://doi.org/10.1038/s41370-021-00366-w>.
56. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy. *JAMA – J Am Med Assoc*. 2020;323(16):1545.
57. Carenzo L, Protti A, Dalla Corte F, Aceto R, Iapichino G, Milani A, Santini A, Chiurazzi C, Ferrari M, Heffler E, Angelini C, Aghemo A, Ciccarelli M, Chiti A, Iwashyna TJ, Herridge MS, Cecconi M; Humanitas COVID-19 Task Force. Short-term health-related quality of life, physical function and psychological consequences of severe COVID-19. *Ann Intensive Care*. 2021 Jun 4;11(1):91. doi: 10.1186/s13613-021-00881-x. PMID: 34089104; PMCID: PMC8177269.
58. Finney LJ, Doughty R, Lovage S, Spurr L, Mehta B, Kemp SV, Chua F, Price LC, Singh S, Man WD. Lung Function Deficits and Symptom Burden in Survivors of COVID-19 Requiring Mechanical Ventilation. *Ann Am Thorac Soc*. 2021 Mar 26. doi: 10.1513/AnnalsATS.202102-099RL. Epub ahead of print. PMID: 33769926.

59. Zhou F, Yu T, du R, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054e1062)
60. WHO Clinical Management of COVID-19. [(accessed on 4 March 2021)]; Available online: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-COVID-19>.
61. Vadász I, Husain-Syed F., Dorfmueller P., Roller F.C., Tello K., Hecker M., Morty R.E., Gattenlöhner S., Walmrath H., Grimminger F., *et al.* Severe organising pneumonia following COVID-19. *Thorax*. 2021;76:201–204. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-2160880.
62. Bieksiene K, Zaveckiene J, Malakauskas K, Vaguliene N, Zemaitis M, Miliauskas S. Post-COVID-19 Organizing Pneumonia: The Right Time to Interfere. *Medicina* [(Kaunas). 2021 Mar 18;57(3):283. doi: 10.3390/medicina57030283)].
63. Ordinola Navarro A, Cervantes-Bojalil J, Cobos Quevedo OJ, Avila Martínez A, Hernández-Jiménez CA, Pérez Álvarez E, González Gil A, Peralta Amaro AL, Vera-Lastra O, Lopez Luis BA. Decreased quality of life and spirometric alterations even after mild-moderate COVID-19. *Respir Med*. 2021 May;181:106391. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106391. Epub 2021 Apr 14. PMID: 33865161; PMCID: PMC8044599.
64. Da BL, Im GY, Schiano TD. COVID-19 hangover: a rising tide of alcohol use disorder and alcohol-associated liver disease. *Hepatology*. 2020 May 5. <https://doi.org/10.1002/hep.31307>. Epub ahead of print. PMID: 32369624.
65. DE Lorenzo R, Cinel E, Cilla M, Compagnone N, Ferrante M, Falbo E, Patrizi A, Castellani J, Magnaghi C, Calvisi SL, Arcidiacono T, Lanzani CL, Canti V, Mazza MG, Martinenghi S, Vitali G, Benedetti F, Ciceri F, Conte C, Rovere Querini P. Physical and psychological sequelae at three months after acute illness in COVID-19 survivors. *Panminerva Med*. 2021 Jun 1. doi: 10.23736/S0031-0808.21.04399-8. Epub ahead of print. PMID: 34060280.
66. Maniscalco M, Ambrosino P, Fuschillo S, Stufano S, Sanduzzi A, Matera MG, Cazzola M. Bronchodilator reversibility testing in post-COVID-19 patients undergoing pulmonary rehabilitation. *Respir Med*. 2021 Jun;182:106401. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106401. Epub 2021 Apr 13. PMID: 33873099; PMCID: PMC8041746.
67. Flick H, Arns BM, Bolitschek J, *et al.* Stellungnahme der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP): Management von Patienten mit SARS-CoV-2-Infektionen und von Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen während der COVID-19-Pandemie (Stand 27.04.2020) [Statement of the Austrian Society of Pneumology (ASP)] [published online ahead of print, 2020 May 18]. *Wien Klin Mag*. 2020;1-22. doi:10.1007/s00740-020-00350-4.
68. Garcia-Pachon E, Ruiz-Alcaraz S, Baeza-Martinez C, Zamora-Molina L, Soler-Sempere MJ, Padilla-Navas I, Grau-Delgado J. Symptoms in patients with asthma infected by SARS-CoV-2. *Respir Med*. 2021 Jun 8;185:106495. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106495. Epub ahead of print. PMID: 34126579; PMCID: PMC81843560.
69. Fernández-de-Las-Peñas C, Torres-Macho J, Velasco-Arribas M, Arias-Navalón JA, Guijarro C, Hernández-Barrera V, Canto-Diez M. Similar prevalence of long-term post-COVID symptoms in patients with asthma: A case-control study. *J Infect*. 2021 Aug;83(2):237-279. doi: 10.1016/j.jinf.2021.04.034. Epub 2021 May 3. PMID: 33957161; PMCID: PMC8089027.
70. Eggert LE, He Z, Collins W, Lee AS, Dhondalay G, Jiang SY, Fitzpatrick J, Snow TT, Pinsky BA, Artandi M, Barman L, Puri R, Wittman R, Ahuja N, Blomkalns A, O'Hara R, Cao S, Desai M, Sindher SB, Nadeau K, Chinthrajah RS. Asthma phenotypes, associated comorbidities, and long-term symptoms in COVID-19. *Allergy*. 2021 Jun 3;10.1111/all.14972. doi: 10.1111/all.14972. Epub ahead of print. PMID: 34080210; PMCID: PMC8222896.

71. Huang C, Huang L, Wang Y *et al.* 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021; 397: 220-232. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
72. Heidebreder A, Sonnweber T, Stefani A *et al.* Video-polysomnographic findings after acute COVID-19: REM sleep without atonia as sign of CNS pathology? *Sleep medicine* 2021; 80: 92–95. Vitti-Ruela BV, Dokkedal-Silva V, Rosa DS *et al.* Possible sequelae in post-SARS-CoV-2 patients: effects on sleep and general health condition. *Sleep and Breathing* 2020; 1–2.
73. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 382:1708–1720, 2020. DOI:10.1056/NEJMoa2002032.
74. Aveyard P, Gao M, Lindson N, *et al.* Association between pre-existing respiratory disease and its treatment, and severe COVID-19: a population cohort study [published online ahead of print, 2021 Apr 1]. *Lancet Respir Med.* 2021;S2213–2600(21)00095–3. doi:10.1016/S2213–2600(21)00095–3.
75. Fraser E. Long term respiratory complications of COVID-19. *BMJ.* 2020;370:m3001.
76. Gentile F, Aimo A, Forfori F, *et al.* COVID-19 and risk of pulmonary fibrosis: the importance of planning ahead. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(13):1442e1446.
77. Santana F. N., Fischer S. L., Jaeger M. O., Gabrielle W. P. Responding to simultaneous crises: communications and social norms of mask behavior during wildfires and COVID-19. *Environ Res Lett.* 2020. <https://doi.org/10.1088/1748-9326/abba55>.
78. George PM, Barratt SL, Condliffe R *et al.* Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax* 2020;75:1009-1016.
79. Knight DS, Kotecha T, Razvi Y *et al.* COVID-19: Myocardial Injury in Survivors. *Circulation* 2020;142:1120–1122.
80. Andrejak C, *et al.* Guide de prise en charge des séquelles respiratoires post infection à SARS-CoV-2. Propositions de prise en charge élaborées par la Société de Pneumologie de Langue Française. Version du 10 novembre 2020. *Revue des Maladies Respiratoires* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2020.11.009>.
81. Collins BF, Raghu G. Antifibrotic therapy for fibrotic lung disease beyond idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev.* 2019; 28:190022.
82. Malik B, Abdelazeem B, Ghatol A. Pulmonary Fibrosis After COVID-19 Pneumonia. *Cureus.* 2021 Mar 16;13(3):e13923. doi: 10.7759/cureus.13923. PMID: 33868858; PMCID: PMC8047761.
83. Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM, Lam JL, Benedetti G, Mak SM, Preston R, Thillai M, Dewar A, Molyneaux PL, West AG. Persistent Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease. An Observational Study of Corticosteroid Treatment. *Ann Am Thorac Soc.* 2021 May;18(5):799-806. doi: 10.1513/AnnalsATS.202008-1002OC. PMID: 33433263; PMCID: PMC8086530.0.
84. Barnes, G. D. *et al.* Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J. Thromb. Thrombolysis* 2020, 50, 72–81.
85. Moores, L. K. *et al.* Prevention, diagnosis, and treatment of VTE in patients with coronavirus disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel report. *Chest* 2020,158, 1143–1163.
86. Chopra, V., Flanders, S. A. & O'Malley, M. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann. Intern. Med.* 2020, <https://doi.org/10.7326/M20-5661>.
87. Martin-Villares, C., Perez Molina-Ramirez, C., Bartolome-Benito, M., Bernal-Sprekelsen, M. & COVID ORL ESP Collaborative Group. Outcome of 1890

- tracheostomies for critical COVID-19 patients: a national cohort study in Spain. *Eur. Arch. Oto Rhino Laryngol*, 2020, <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06220-3>.
88. Monti G, Leggieri C, Fominskiy E, Scandroglio AM, Colombo S, Tozzi M, Moizo E, Mucci M, Crivellari M, Pieri M, Guzzo F, Piemontese S, De Lorenzo R, Da Prat V, Fedrizzi M, Faustini C, Di Piazza M, Conte F, Lembo R, Esposito A, Dagna L, Landoni G, Zangrillo A. Two-months quality of life of COVID-19 invasively ventilated survivors; an Italian single-center study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2021 Aug;65(7):912-920. doi: 10.1111/aas.13812. Epub 2021 Mar 15. PMID: 33655487; PMCID: PMC8014684.
 89. Debeaumont D, Boujibar F, Ferrand-Devouge E, Artaud-Macari E, Tamion F, Gravier FE, Smondack P, Cuvelier A, Muir JF, Alexandre K, Bonnevie T. Cardiopulmonary Exercise Testing to Assess Persistent Symptoms at 6 Months in People With COVID-19 Who Survived Hospitalization: A Pilot Study. *Phys Ther*. 2021 Jun 1;101(6):pzab099. doi: 10.1093/ptj/pzab099. PMID: 33735374; PMCID: PMC7989156.
 90. Kingstone T, Taylor AK, O'Donnell CA, *et al*. Finding the “right” GP: a qualitative study of the experiences of people with long-COVID. *BJGP Open* 2020;4. doi:doi: 10.3399/bjgpopen20X101143. [Epub ahead of print: 15 12 2020].pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33051223>.
 91. Guo SH, Li A, Yin PF, Zhu SM, Yao YX. Anesthetic management of lung transplantation in a patient with end-stage COVID-19 pneumonia: A case report. *Medicine*. 2021 Jun;100(25):e26468. DOI: 10.1097/md.00000000000026468.
 92. Vaes AW, Goërtz YMJ, Van Herck M, *et al*. Recovery from COVID-19: a sprint or marathon? 6-month follow-up data from online long COVID-19 support group members. *ERJ Open Res*. 2021;7(2):00141–2021. Published 2021 May 24. doi:10.1183/23120541.00141–2021.
 93. Arnold DT, Milne A, Staddon L *et al*. Are vaccines safe in patients with Long COVID? A prospective observational study. medRxiv 2021.

APECTAREA CARDIACĂ ÎN INFECȚIA SARS-CoV-2 MANIFESTĂRI CARDIOVASCULARE LA DISTANȚĂ - „LONG COVID”



MARIA DOROBANȚU, AURA VÎJÎIAC

Boala COVID-19, produsă de virusul SARS-CoV-2, a căpătat proporții pandemice în anul 2020, făcând un număr mare de victime la nivel mondial [1] și punând presiune asupra sistemelor sanitare și economice din întreaga lume. Evoluția clinică a bolii variază de la forme asimptomatice până la disfuncție multiplă de organ și deces [2]. În ciuda faptului că principalul organ afectat este plămânul, manifestarea clinică predilectă fiind pneumonia virală [3] (determinând sindrom de detresă respiratorie în formele grave), pacienții infectați cu virusul SARS-CoV-2 pot avea manifestări și la nivelul altor organe. Dintre acestea afectarea cardiacă este relativ frecventă, până la 25% din pacienții spitalizați cu COVID-19 putând asocia o formă de injurie miocardică [4]. Mai mult decât atât, numeroase studii au raportat fie miocardita [5], fie sindromul coronarian acut [6] sau aritmiile maligne [7] drept evenimentul cauzator de deces la pacienți cu COVID-19.

De asemenea, pacienții SARS-CoV-2 pozitivi care au factori de risc cardiovascular sau boli cardiovasculare preexistente au un risc crescut de a dezvolta o formă mai severă de COVID-19 și de a avea un prognostic mai prost [8–9]. O meta-analiză a 46 248 pacienți infectați cu SARS-CoV-2 a arătat că hipertensiunea arterială era prezentă la 17% dintre pacienți, iar boala coronariană la 5% dintre aceștia [10]. Pe de altă parte, un studiu recent din New York a raportat prevalențe mai mari ale factorilor de risc cardiovasculari în rândul a 5700 pacienți infectați cu SARS-CoV-2, de 56,6% pentru hipertensiune, de 41,7% pentru obezitate, de 11,1% pentru ateroscleroza coronariană și de 6,9% pentru insuficiența cardiacă congestivă pre-existentă [11]. Un raport din Italia a arătat că 73% dintre pacienții decedați de COVID-19 erau hipertensivi [12]. Aceste cifre subliniază necesitatea controlului optim al factorilor de risc coronarieni în perioada pandemiei, ținând cont de riscul crescut de mortalitate prin COVID-19 a bolnavilor cardiovasculari [13].

În ce privește fiziopatologia afectării cardiace indusă de infecția SARS-CoV-2, mecanismele posibile sunt multiple. A fost propus atât un efect citotoxic direct al virusului asupra cardiomiocitului [14], cât și un răspuns inflamator exagerat la nivelul interstițiului miocitar, cu eliberarea locală de citokine cum ar fi: interleukina 1 β ,

interleukina 6, factorul de necroză tumorală α , care vor determina disfuncție endotelială [15]. Excesul de citokine proinflamatorii („furtuna citokinică”) va determina adesea injurie multi-organ. Hipoxia secundară pneumoniei și detresei respiratorii va determina un dezechilibru între cererea și oferta de oxigen, care poate determina la rândul său injurie miocardică [16]. Plăcile de aterom coronariene se pot destabiliza în contextul inflamației sistemice coroborate cu hiperstimularea adrenergică, iar acesta poate fi un alt mecanism al injuriei miocardice [17]. Nu trebuie neglijate nici potențialele efecte adverse ale medicamentelor folosite în tratamentul COVID-19 ca și mecanism al afectării cardiovasculare [16].

Infecția SARS-CoV-2 este declanșată de legarea proteinei spike virale de receptorul enzimei de conversie a angiotensinei 2 (ACE 2), care a fost identificat drept receptorul funcțional al coronavirusurilor și care se găsește în cantități crescute în plămâni, dar și în cord și endoteliu [18]. Astfel, SARS-CoV-2 invadează în principal epiteliul alveolar, determinând simptome respiratorii; însă, datorită prezenței receptorului ACE 2 și în alte țesuturi, virusul poate determina atât injurie miocardică, cât și endotelială. Deoarece inhibitorii ACE sunt frecvent utilizați în tratamentul pacienților cardiovasculari, a apărut o controversă privitoare la potențialul efect nociv sau benefic al acestei clase de medicamente asupra bolnavilor cu COVID-19. Ipoteza efectului nociv s-a bazat pe posibilul fenomen de „up-regulation” al receptorilor ACE 2 la pacienții tratați cu inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron (ceea ce va potența intrarea virusului în celule), în vreme ce ipoteza efectului benefic s-a bazat pe nivelele reduse de angiotensină II la acești pacienți, care e responsabilă de inflamație și fibroză [19]. Cu toate acestea, nu s-a putut dovedi o asociere clară între inhibitorii sistemului renină-angiotensină-aldosteron și prevalența sau severitatea COVID-19 [20], ceea ce a determinat societățile de profil să recomande a nu se întrerupe utilizarea acestor medicamente în timpul pandemiei atunci când acestea sunt indicate [21].

Injuria miocardică, definită prin creșterea valorilor troponinei și/sau a peptidelor natriuretice peste valorile normale, apare la 20–30% din pacienții spitalizați cu COVID-19 [22], și reflectă inflamația miocitară, necroza miocardică sau prezența insuficienței cardiace. Principalele forme clinice de afectare cardiovasculară în COVID-19 sunt reprezentate de: miocardită, sindrom coronarian acut, insuficiență cardiacă, aritmii, tromboembolism pulmonar.

MIOCARDITA

Virusurile reprezintă principalul agent etiologic al miocarditei, iar SARS-CoV-2 nu face o excepție, fiind raportate inclusiv cazuri de miocardită fulminantă în COVID-19 [22]. Mecanismele propuse, similar altor miocardite virale, sunt pătrunderea virusului în cardiomiocit cu replicare virală intra-miocitară și efect citotoxic direct, și respectiv hiperactivarea sistemului imun, mergând de la forme fulminante până la infiltrat cronic inflamator cu fenotip de cardiomiopatie dilatativă [23]. Suspiciunea de miocardită se ridică pe baza creșterii valorilor

troponinei serice, alături de modificări de repolarizare pe electrocardiogramă și tulburări de cinetică segmentară la ecocardiografie, dar diagnosticul de certitudine necesită fie rezonanță magnetică (RM) cardiacă, fie biopsie endomiocardică, investigații care nu sunt efectuate de rutină. Cu toate acestea, un studiu german care a urmărit prin RM pacienți cu COVID-19 a decelat prezența inflamației miocardice la 60% dintre aceștia [24], rezultate similare cu alt studiu, care a decelat edem miocardic la RM la 54% dintre pacienții cu COVID-19 [25]. Aceste prevalențe crescute raportate ale miocarditei atrag atenția asupra conștientizării complicațiilor extrapulmonare ale COVID-19, ca și asupra necesității menținerii unui indice înalt de suspiciune pentru diagnosticul miocarditei cu SARS-CoV-2.

Evoluția clinică a unei miocardite virale îmbracă forme variate, mergând de la forme de miocardită fulminantă complicată cu șoc cardiogen (de obicei *cu restitutio ad integrum* a funcției sistolice ventriculare dacă pacientul depășește episodul acut) și până la sechele post-miocarditice pe termen lung, de tipul remodelării ventriculare la distanță de episodul acut, cu apariția unei cardiomiopatii dilatative cu afectarea globală a performanței sistolice ventriculare. Miocardita din COVID-19 prezintă același spectru al manifestărilor clinice ca și miocardita produsă de alți agenți etiologici infecțioși [23]. Din punct de vedere fiziopatologic, în primele zile ale infecției apare injuria directă asupra cardiomiocitului, ce va determina edem miocardic, zone de necroză și tulburare de cinetică regională sau globală. Inflamația reziduală poate persista câteva săptămâni, fie cu recuperare tisulară completă, fie cu apariția de zone de fibroză miocardică; iar inflamația miocardică cronică (secundară fie persistenței virale, fie răspunsului autoimun prelungit) va duce la apariția cardiomiopatiei dilatative post-miocarditice [26].

Modificările tisulare de la nivel miocardic sunt diagnosticate folosind RM cardiac, care a devenit investigația de elecție într-o suspiciune de miocardită, întrucât biopsia endomiocardică (mult timp considerată standardul de aur în miocardită) nu este folosită de rutină. RM cardiac poate aprecia volumele ventriculare și funcția regională sau globală bi-ventriculară. Însă marele avantaj al investigației este că, folosind secvențe de captare tardivă de gadolinium, vom avea informații privind caracterizarea tisulară miocardică. RM cardiac decelează edemul miocardic, hiperemia miocardică, dar și zonele cicatriciale de fibroză sau necroză (cu dispoziție de obicei subepicardică atunci când sunt datorate miocarditei), având astfel rol atât în evaluarea miocarditei acute active, cât și în evaluarea la distanță a sechelelor post-miocardită. Prezența fibrozei post-miocardită s-a dovedit a fi un predictor independent de mortalitate pe termen lung [27].

SINDROMUL CORONARIAN ACUT

Fiziopatologia sindroamelor coronariene acute la pacienții cu COVID-19 implică fie destabilizarea unei plăci de aterom (mecanismul „clasic” de producere a infarctului miocardic), fie alte mecanisme cum ar fi spasmul coronarian, tromboza coronariană *in situ* datorată hipercoagulabilității, dezechilibrul cerere-ofertă de

oxigen sau disfuncția endotelială indusă de furtuna citokinică (în absența ateromatozei coronariene semnificative) [15]. Destabilizarea plăcilor poate fi indusă de tonusul simpatic crescut sau inflamația sistemică prezentă în caz de sepsis [23], și va determina din punct de vedere clinic sindroame coronariene acute, cu sau fără supradenivelare de segment ST. Febra, hipoxia, tahicardia vor induce un răspuns hiperdinamic al cordului, care va crește consumul miocardic de oxigen, putând precipita apariția unui sindrom coronarian acut.

În ciuda asocierii dintre COVID și ischemia miocardică, incidența raportată a sindroamelor coronariene acute a fost mai scăzută în pandemie decât în perioada pre-pandemică, fiind raportate cu ~40% mai puține angioplastii coronariene [28]. Posibile explicații sunt scăderea poluării și a fumatului în pandemie, dar și teama de contact cu personalul medical sau lipsa paturilor în spitalele supra-aglomerate de pacienți cu COVID-19 [29]. De asemenea, la nivel mondial s-a raportat prezentarea tardivă la spital a pacienților cu sindroame coronariene acute în contextul pandemic, ceea ce a dus la o creștere a morbi-mortalității; în același timp, se presupune că o serie de pacienți au decedat ca urmare a unui infarct miocardic pentru care nu au solicitat îngrijire medicală de teama contactării infecției cu coronavirus [28].

INSUFICIENȚA CARDIACĂ

Prevalența insuficienței cardiace în rândul pacienților cu COVID-19 este dificil de cuantificat, datorită faptului că cel mai frecvent simptom al ambelor patologii este dispneea, iar simptomele unei decompensări cardiace se suprapun cu tabloul clinic al unei detrese respiratorii acute. Apariția unei insuficiențe cardiace acute la pacienții cu COVID-19 s-a asociat cu o rată crescută de mortalitate [30]; de asemenea, o insuficiență cardiacă pre-existentă este un predictor independent de evoluție nefavorabilă la pacienții cu COVID-19 [31].

Infecțiile sistemice agravează o insuficiență cardiacă datorită hipervâscozității, disfuncției endoteliale, inflamației necontrolate induse de febră. În plus, în COVID-19 decompensarea cardiacă poate fi precipitată de injuria miocardică mediată prin ischemie sau inflamație, de aritmiile cardiace susținute sau poate fi secundară unor mecanisme extracardiace cum ar fi hipoxemia, hipervolemia sau furtuna citokinică. Au fost de asemenea raportate cazuri de cardiomiopatie de stres (Takotsubo) în contextul infecției SARS-CoV-2 [32]. Injuria miocardică poate determina înlocuirea miocardului cu țesut fibros cicatricial, care va duce la remodelare ventriculară și în timp la alterarea performanței cardiace [33].

Un alt aspect demn de menționat este faptul că hipoxia din infecția SARS-CoV-2 determină forțare de ventricul drept cu insuficiență cardiacă dreaptă, secundare vasoconstricției pulmonare, rezistenței vasculare pulmonare crescute, microtrombozelor, compresiei vasculare prin edem și atelectazii, decuplării ventriculo-arteriale drepte secundare ventilației cu presiune pozitivă continuă [34–35]. De asemenea, citokinele proinflamatorii pot avea efecte inotrop-negative asupra miocardului [36].

Insuficiența cardiacă acută în infecția SARS-CoV-2 poate fi așadar o consecință a miocarditei, aritmiilor susținute recurente, cardiomiopatiei de stres sau obstrucției coronariene (prin tromboză *in situ* sau destabilizarea plăcilor de aterom), disfuncția de pompă putând îmbrăca chiar tablou clinic de șoc cardiogen. Putem însă întâlni și insuficiență ventriculară dreaptă acută, sub forma cordului pulmonar acut, ca o consecință a tromboembolismului pulmonar masiv sau detresei respiratorii acute. În același timp, la distanță de infecția SARS-CoV-2 poate exista progresia către o insuficiență cardiacă cronică, fie prin remodelarea ventriculară stângă ce poate determina fenotip de cardiopatie dilatativă, fie datorită apariției unui cord pulmonar cronic, secundar tromboembolismului pulmonar sau chiar microtrombozelor pulmonare difuze *in situ*. Nu în ultimul rând, insuficiența cardiacă la bolnavii COVID-19 poate reprezenta agravarea unei insuficiențe ventriculare pre-existente sau demascarea unei patologii cardiace subiacente necunoscute anterior, fiind cunoscut faptul că acești pacienți au o evoluție mai nefavorabilă și în ce privește infecția SARS-CoV-2. Rămâne de stabilit dacă insuficiența cardiacă în COVID-19 este mai frecvent datorată agravării unei disfuncții ventriculare pre-existente sau e mai frecvent *de novo*.

ARITMIILE

Aritmiile cardiace nu sunt rare în infecțiile virale. În COVID-19, ele apar până la 30% dintre pacienți, 5,9% dintre ele sunt aritmii ventriculare maligne și sunt mai frecvente în rândul pacienților în stare gravă [37]. Cele mai frecvente aritmii raportate în COVID-19 au fost: fibrilația atrială, flutterul atrial, tahicardia ventriculară, fibrilația ventriculară, bradicardii cu blocuri atrioventriculare de grad înalt și activitatea electrică fără puls [38–39]. Virusurile cu tropism cardiac sunt cunoscute a determina tulburări de ritm sau de conducere prin invazia sau inflamația țesutului excitoconductor [38]. În plus, într-o infecție sistemică, hiperstimularea simpatică și răspunsul inflamator exagerat sunt pro-aritmogeni [39]. În COVID-19, a fost de asemenea propusă invazia virală a centrului vagal din bulb, fie retrograd de la nivelul epitelului nazal, fie prin diseminare hematogenă, ca posibil mecanism de inducere a tahicardiei sau bradiaritmilor [40].

Alte mecanisme aritmice posibile în COVID-19 sunt legate de hipoxie, hipoperfuzia coronariană în caz de ischemie miocardică, injuria miocardică directă din miocardită, răspunsul inflamator exagerat, hipovolemie și diselectrolitemii în caz de febră, și nu în ultimul rând de efectele adverse ale medicamentelor utilizate în tratamentul SARS-CoV-2 [16]. E bine cunoscut faptul că hidroxiclороquina, un medicament des folosit în tratamentul COVID-19 în fazele inițiale ale pandemiei, are drept efect advers alungirea intervalului QT pe electrocardiogramă, care poate induce sincopă și torsadă a vârfurilor [41]. Totuși, toxicitatea aritmică a medicamentului este mai degrabă rezervată utilizării cronice, supradozajului sau asocierii cu alte medicamente care alungesc intervalul QT – cum ar fi de exemplu azitromicina, un alt medicament des folosit în tratamentul COVID-19 [42]. Alți agenți terapeutici cum ar fi lopinavir sau ritonavir sunt de asemenea pro-aritmogeni, iar folosirea lor

în combinație cu azitromicina sau hidroxicloroquina predispun pacientul la un risc aritmic crescut.

TROMBEMBOLISMUL PULMONAR

Disfuncția endotelială și hiperinflamația din COVID-19 favorizează un status protrombotic cu hipercoagulabilitate [43], care poate duce la micro- sau macrotromboze, arteriale sau venoase, în diverse organe, ducând din punct de vedere clinic la accidente vasculare cerebrale, sindroame coronariene acute, tromboze venoase, tromboze de sinus cavernos, trombembolism pulmonar, sau chiar coagulare intravasculară diseminată (CID). Incidența trombembolismului pulmonar sau a trombozelor venoase la pacienți cu COVID-19 a fost raportată a fi de 23% [44], în vreme ce 71% dintre pacienții decedați ca urmare a unei forme severe de COVID-19 au avut CID [45]. Trombembolismul pulmonar e considerat, după detresa respiratorie și miocardită, principala cauză de mortalitate în COVID-19 [15], însă, datorită simptomelor ce se întrepătrund cu cele datorate pneumoniei COVID, diagnosticul necesită un grad ridicat de suspiciune și este adesea întârziat. Incidența accidentelor vasculare cerebrale la pacienții infectați cu SARS-CoV-2 este de 1–3%, fiind raportate cazuri atât la pacienți cu factori de risc pentru accidente vasculare, cât și la pacienți relativ tineri, fără factori de risc cardiovasculari [46].

Din punct de vedere biologic, pacienții cu COVID-19 asociază titruri crescute de D-dimeri, fibrinogen și factor von Willebrand, trombocitopenie ușoară, alungirea timpului de protrombină [43]; titrul crescut de D-dimeri e asociat cu un risc de 18 ori mai crescut pentru mortalitate [47]. Virusul SARS-CoV-2 poate infecta direct celulele endoteliale prin receptorii ACE 2 de la suprafața acestora, ducând la inflamație endotelială, necroză celulară mediată imun și vasoconstricție, cu tromboză și ischemie de organ consecutive [48]. Rezultatele autopsiilor la pacienți COVID-19 au decelat trombi fibrinoși în capilare și vase mici, microangiopatii trombotice și microhemoragii [49].

În acest context, e de așteptat ca tratamentul antitrombotic să joace un rol important în managementul pacienților cu COVID-19. Studiile au raportat că tratamentul anticoagulant s-a asociat cu scăderea mortalității [50–51], dar există în continuare multe dezbateri referitoare la tipul de anticoagulant și dozele optime. Pacienții cu COVID-19 și boală trombembolică vor necesita tratament anticoagulant în doză curativă, dar în ce privește tratamentul anticoagulant profilactic la pacienții cu infecție SARS-CoV-2, sunt necesare mai multe trialuri randomizate. Recomandările actuale sunt de a anticoagula profilactic pacienții cu formă moderată sau severă de COVID-19 pe parcursul spitalizării, decizia de continuare a anticoagularii profilactice la externare făcându-se de la caz la caz, fiind rezervată celor cu risc trombotic înalt și punând în balanță raportul risc-beneficiu al medicației antitrombotice [52–53].

MANIFESTĂRI CARDIOVASCULARE LA DISTANȚĂ – „LONG COVID”

Deși boala este în majoritatea cazurilor auto-limitată, este recunoscută o potențială evoluție cu simptome trenante mai mult de 12 săptămâni, care nu pot fi explicate prin altă patologie, situație cunoscută sub denumirea de „long COVID” [54]. Spectrul manifestărilor clinice este unul variat, cu simptome digestive, musculo-scheletale, neuro-psihiatrice și/sau cardiovasculare. Printre simptomelor cardiace din cadrul „long COVID” au fost raportate dispneea de efort, durerea toracică, palpitațiile [54], cardiomiopatia Takotsubo [55], pericardita tardivă [56], sindromul tahicardiei posturale ortostatice [57]. Mai multe mecanisme au fost propuse, printre care persistența intracelulară a unor fragmente virale, citotoxicitatea virală, mecanisme autoimune. Explicația fiziopatologică, ca și semnificația acestei constelații de simptome, nu este încă pe deplin înțeleasă, dar manifestările „long COVID” au trezit interesul oamenilor de știință cu atât mai mult cu cât apar și la persoane tinere, fără comorbidități, inclusiv la pacienți care au avut forme ușoare ale bolii.

Un studiu a evaluat recuperarea la 3 luni a funcției biventriculare la pacienți vindecați de COVID-19 folosind tehnici ecocardiografice de tip *speckle-tracking*, comparând în același timp funcția ventriculară longitudinală cu un lot martor fără infecție SARS-CoV-2 [58]. Subiecții trecuți prin boală au avut disfuncție longitudinală biventriculară, chiar și în absența simptomelor cardiace, înregistrând o recuperare a strainului de ventricul drept, dar cu strain de ventricul stâng persistent scăzut la 3 luni de la vindecare.

În același timp, unele studii au arătat persistența inflamației miocardice la distanță de episodul acut de COVID-19, evaluată prin rezonanță magnetică, la pacienți cu forme paucisimptomatice și chiar asimptomatice de boală [59–60]. Prevalența raportată a afectării cardiace persistente la 6 luni de la infecția acută ajunge până la aproape 30% în unele studii [61]. Pacienții cu valori crescute ale troponinei și markerilor inflamatori la momentul acut al bolii se pare că sunt mai predispuși la dezvoltarea fibroză miocardică la distanță [61]. Semnificația prognostică a persistenței asimptomatice a inflamației miocardice (obiectivată prin rezonanță magnetică) nu este pe deplin stabilită.

VACCINAREA ANTI-COVID-19 ȘI MANIFESTĂRILE CARDIOVASCULARE

În România sunt aprobate patru vaccinuri anti-COVID-19, două care folosesc tehnologia unui vector viral (Vaxzevria – Astra Zeneca și Janssen – Johnson & Johnson), două care folosesc tehnologia ARN-ului mesager (Comirnaty – Pfizer și Moderna) [62]. Reacțiile adverse ale acestora sunt în general minore, apar doar la unele persoane și sunt spontan rezolutive; însă foarte rar pot apărea și evenimente adverse severe sau cu efecte pe termen lung. Printre acestea se numără o serie de efecte adverse cardiovasculare, cum ar fi trombozele, miocardita sau aritmiile.

În prezent, este recunoscut faptul că vaccinurile ce folosesc drept vector un adenovirus pot determina o complicație rară, dar gravă, numită trombocitopenie trombotică imună vaccin-indusă (VITT) [63]. Aceasta apare mai frecvent la grupe de vârstă tânără și se manifestă clinic prin trombocitopenie moderată sau severă însoțită de tromboze arteriale sau venoase, adesea în teritorii neobișnuite, cum ar fi tromboza de sinus cavernos sau tromboze în circulația splahno-portală [64–65]. Mecanismul fiziopatologic din spatele acestei complicații s-a dovedit că este legat de prezența de anticorpi anti-factor plachetar 4 (PF4), similar trombocitopeniei induse de heparină [63]. Anticorpii se atașează de PF4 la locul de legare al heparinei și vor forma complexe imune ce determină activarea plachetară, putând astfel explica trombocitopenia și predispoziția către tromboze.

Vaccinurile bazate pe ARN mesager (ARNm) pot determina un alt efect advers important, miocardita. Raportările actuale din Statele Unite ale Americii cuprind ~1200 de cazuri de miocardită post-vaccin tip ARNm [66], la un număr de 343 milioane de doze de vaccin administrate [67]. Cazurile raportate au fost predominant la vârste tinere, sub 30 de ani, și de 10 ori mai frecvente la bărbați decât la femei [68], majoritatea fiind forme ușoare, cu evoluție favorabilă și vindecare completă. Mecanismul miocarditei post-vaccin se presupune a fi mediat imun, dar este în continuare în curs de investigare [69]. Alte efecte adverse cardiovasculare raportate post-vaccinare au fost aritmii supraventriculare [70] sau cardiomiopatia de stres [71].

Faptul că aceste efecte adverse nu au fost raportate în cadrul trialurilor randomizate ale diverselor vaccinuri derivă din incidența lor foarte redusă, ele neputând fi observate la zecile de mii de pacienți incluși în trialuri. Rata efectelor adverse severe este cu mult mai mică decât cea a efectelor adverse severe produse de COVID-19, prin urmare administrarea vaccinurilor reprezintă o soluție sigură și eficace de prevenție a formelor severe de boală, în vreme ce apariția potențialelor efecte adverse este monitorizată atent continuu.

CONCLUZII

Deși COVID-19 este o boală cu afectare predominant respiratorie, manifestările extra-pulmonare sunt din ce în ce mai frecvent recunoscute. Afectarea cardiovasculară în COVID-19 contribuie la prognosticul pe termen scurt și lung al pacienților, întrucât virusul poate fie determina boli cardiovasculare de novo, fie agrava boli cardiovasculare pre-existente. Efectele cardiovasculare sunt mai pregnante în formele severe de COVID-19, unde există un răspuns inflamator exagerat. Atât bolile cardiovasculare, cât și pandemia COVID-19 au implicații economice și sociale importante la nivel mondial, ambele punând presiune uriașă asupra sistemelor sanitare. În același timp, este din ce în ce mai evident că sindromul „long COVID” se transformă într-o reală problemă de sănătate publică. În concluzie, este esențială colaborarea inter-disciplinară pentru a recunoaște prompt afectarea cardiacă la pacienții cu infecție SARS-CoV-2 și pentru a asigura o intervenție terapeutică adecvată, în scopul reducerii morbidității și mortalității.

BIBLIOGRAFIE

1. World Health Organization Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): situation report. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
2. Charitos IA, Ballini A, Bottalico L, Cantore S, Passarelli PC, Inchingolo F *et al*. Special features of SARS-CoV-2 in daily practice. *World J Clin Cases* 2020; 8: 3920–3933.
3. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J *et al*. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020;3099:1–10.
4. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J *et al*. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323:1061–1069.
5. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J *et al*. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:1265–1273.
6. Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, Yatskar L, Harari R, Shah B *et al*. ST-segment elevation in patients with COVID-19 – A case series. *N Engl J Med* 2020;382:2478–2480.
7. Gopinathannair R, Merchant FM, Lakkireddy DR, Etheridge SP, Feigofsky S, Han JK *et al*. COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies. *J Interv Card Electrophysiol* 2020;59:329–333.
8. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323:1239–1242.
9. Li B, Yang J, Zhao F, *et al*. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* 2020;109:531–538.
10. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q *et al*. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020;94:91–95.
11. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW *et al*. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020;323:2052–2059.
12. Kreutz R, Algharably EAE-H, Azizi M, Dobrowolski P, Guzik T, Januszewicz A *et al*. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *Cardiovasc Res* 2020;116(10): 1688–1699.
13. Perlman S. Another decade, another coronavirus. *N Engl J Med* 2020;382:760–762.
14. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G *et al*. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:819.
15. Sharma YP, Agstam S, Yadav A, Gupta A, Gupta A. Cardiovascular manifestations of COVID-19: an evidence-based narrative review. *Indian J Med Res* 2021;153:7–16.
16. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J* 2020;41:1798–1800.
17. Madjid M, Vela D, Khalili-Tabrizi H *et al*. Systemic infections cause exaggerated local inflammation in atherosclerotic coronary arteries. *Tex Heart Inst J* 2007;34:11–18.
18. Turner AJ, Hiscox JA, Hooper NM. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25(6):291–294.
19. Dorobanțu M, Gheorghe-Fronea O, Deaconu A. „Hipertensiunea arterială și COVID-19”, în Voicu V, Cernescu C, Popescu I. „Pandemia COVID-19 în România. Aspecte clinice li epidemiologice”, Ed. Academiei Române, 2020, 197.

20. Mehta N, Kalra A, Nowacki AS, Anjewierden S, Han Z, Bhat P *et al.* Association of use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:1020–1026.
21. Talreja H, Tan J, Dawes M, Supershad S, Rabindranath K, Fisher J *et al.* A consensus statement on the use of angiotensin receptor blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors in relation to COVID-19 (coronavirus disease 2019). *NZ Med J* 2020;133(1512):85–87.
22. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F *et al.* Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020;382:2478–2480.
23. Cruz Rodriguez JB, Lange RA, Mukherjee D. Gamut of cardiac manifestations and complications of COVID-19: a contemporary review. *J Investig Med* 2020;68:1334–1340.
24. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J *et al.* Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020; 5:1265.
25. Huang L, Zhao P, Tang D, Zhu T, Han R, Zhan C *et al.* Cardiac involvement in patients recovered from COVID-19 identified using magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol Img* 2020;13(11):2330–2339.
26. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A *et al.* Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:779–792.
27. Grün S, Schumm J, Greulich S, Wagner A, Schneider S, Bruder O *et al.* Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis: predictors of mortality and incomplete recovery. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:1604–1615.
28. De Filippo O, D’Ascenzo F, Angelini F, Bocchino PP, Conrotto F, Saglietto A *et al.* Reduced rate of hospital admissions for ACS during COVID-19 outbreak in Northern Italy. *N Engl J Med* 2020;383:88–89.
29. The mystery of the missing STEMIs during the COVID-19 pandemic | tctmd.com.
30. Rey JR, Caro-Codón J, Rosillo SO *et al.* Heart failure in COVID-19 patients: prevalence, incidence and prognostic implications. *Eur J Heart Fail* 2020;22(12):2205–2215.
31. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med* 2020;38(7):1504–1507.
32. Singh S, Desai R, Gandhi Z, Fong HK, Doreswamy S, Desai V *et al.* Takotsubo syndrome in patients with COVID-19: a systematic review of published cases. *SN Compr Clin Med* 2020 Oct 6:1–7.
33. Mehra MR, Ruschitzka F. COVID-19 illness and heart failure: a missing link? *JACC Heart Fail* 2020;8(6):512–514.
34. Han H, Xie L, Liu R *et al.* Analysis of heart injury laboratory parameters in 273 COVID-19 patients in one hospital in Wuhan, China. *J Med Virol* 2020;92:819–823.
35. Zochios V, Parhar K, Tunnicliffe W *et al.* The right ventricle in ARDS. *Chest* 2017; 152:181–193.
36. Sydykov A, Mamazhakypov A, Petrovic A *et al.* Inflammatory mediators drive adverse right ventricular remodeling and dysfunction and serve as potential biomarkers. *Front Physiol* 2018;9:609.
37. Guo T, Fan Y, Chen M, *et al.* Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5(7):811–818.
38. Babapoor-Farrokhran S, Rasekhi RT, Gill D, Babapoor S, Amanullah A. Arrhythmia in COVID-19. *SN Compr Clin Med* 2020;2:1430–1435.
39. Bhatla A, Mayer MM, Adusumalli S *et al.* COVID-19 and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm* 2020;17(9):1439–1444.

40. Chigr F, Merzouki M, Najimi M. Comment on “The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients.” *J Med Virol* 2020;92(7):703–704.
41. Traebert M, Dumotier B, Meister L, Hoffmann P, Dominguez-Estevéz M, Suter W. Inhibition of hERG K⁺ currents by antimalarial drugs in stably transfected HEK293 cells. *Eur J Pharmacol* 2004;484(1):41–48.
42. Saleh M, Gabriels J, Chang D *et al*. Effect of chloroquine, hydroxychloroquine, and azithromycin on the corrected QT interval in patients with SARS-CoV-2 infection. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020;13(6):e008662.
43. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P *et al*. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit. A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost* 2020;18(7):1738–174.
44. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F *et al*. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: Awareness of an increased prevalence. *Circulation* 2020;142:184–6.
45. Wang J, Hajizadeh N, Moore EE *et al*. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): a case series. *J Thromb Haemost* 2020;18(7):1752–1755.
46. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP *et al*. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med* 2020; 382(20):e60.
47. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z *et al*. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10229):1054–1062.
48. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P *et al*. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet* 2020;395(10234):1417–1418.
49. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL *et al*. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med* 2020;8(7):681–686.
50. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak AJ, Glicksberg BS, Levin MA *et al*. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(1):122–124.
51. Vaughn VM, Yost M, Abshire C, Flanders SA, Paje D, Grant P *et al*. Trends in venous thromboembolism anticoagulation in patients hospitalized with COVID-19. *JAMA Netwrok Open* 2021;4(6):e2111788.
52. Chandra A, Chakraborty U, Ghosh S, Dasgupta S. Anticoagulation in COVID-19: current concepts and controversies. *Postgrad Med J* 2021 Apr 13; postgradmedj-2021-139923.
53. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K *et al*. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Adv* 2021;5(3):872–888.
54. <https://www.yourcovidrecovery.nhs.uk/what-is-covid-19/long-covid/>.
55. Nazir T, Su HMC, Mann P, Clancy N, Kargar L. Long COVID syndrome and Takotsubo cardiomyopathy: an unwelcome combination. *Cureus* 2021;13(8):e17590.
56. Carubbi F, Alunno A, Leone S, di Gregorio N, Mancini B, Viscido A *et al*. Pericarditis after SARS-CoV-2 infection: another pebble in the mosaic of long COVID? *Viruses* 2021;13(10):1997.
57. Raj SR, Arnold AC, Barboi A, Claydon VE, Limberg JK, Lucci VE *et al*. Long-COVID postural tachycardia syndrome: an American Autonomic Society statement. *Clin Auton Res* 2021 Mar 19:1–4.

58. Lassen MCH, Skaarup KG, Lind JN, Alhakah AS, Sengelov M, Nielsen AB *et al.* Recovery of cardiac function following COVID-19 – ECHOVID-19: a prospective longitudinal cohort study. *Eur J Heart Fail* 2021 Sep 12. doi: 10.1002/ejhf.2347. Online ahead of print.
59. Starekova J, Bluemke DA, Bradham WS *et al.* Evaluation for myocarditis in competitive student athletes recovering from coronavirus disease 2019 with cardiac magnetic resonance imaging. *JAMA Cardiol* 2021; 6(8): 945–950.
60. Fijalkowska J, Sobolewski J, Glinska A, Pisowodzka I, Nowak R, Zarczynska-Buchowiecka M *et al.* Cardiac abnormalities detected by echocardiography and cardiac magnetic resonance in healthcare professionals recovered from non-severe COVID-19. *Kardiol Pol* 2021 Oct 2. doi: 10.33963/KP.a2021.0114. Online ahead of print.
61. Wu X, Deng KQ, Li C, Yang Z, Hu H, Cai H *et al.* Cardiac involvement in recovered patients from COVID-19: a preliminary 6-month follow-up study. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:654405.
62. <https://vaccinare-covid.gov.ro/vaccinuri-autorizate/>.
63. Huynh A, Kelton JG, Arnold DM, Daka M, Nazy I. Antibody epitopes in vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Nature* 2021 Jul 7. doi:10.1038/s41586-021-03744-4. Online ahead of print.
64. Medicherla CB, Pauley RA, de Havenon A, Yaghi S, Ishida K, Torres JL. Cerebral venous sinus thrombosis in the COVID-19 pandemic. *J Neuroophthalmol* 2020;40:457–462.
65. Schultz NH, Sorvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT *et al.* Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med* 2021;384,:2124–2130.
66. Gargano JW, Wallace M, Hadler SC *et al.* Use of mRNA COVID-19 vaccine after reports of myocarditis among vaccine recipients: update from the advisory committee on immunization practices – United States, June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:977–982.
67. https://ourworldindata.org/covid-vaccinations?country=OWID_WRL.
68. COVID-19 subcommittee of the WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS): updated guidance regarding myocarditis and pericarditis reported with COVID-19 mRNA vaccines. <https://www.who.int/news/item/09-07-2021-gacvs-guidance-myocarditis-pericarditis-covid-19-mrna-vaccines>.
69. Chung MK, Zidar DA, Bristow MR *et al.* COVID-19 and cardiovascular disease: from bench to bedside. *Circ Res* 2021;128(8):1214–1236.
70. Li K, Huang B, Ji T, Xu SG, Jiang X. A postoperative man with Marfan syndrome with palpitations and chest pain after receiving the SARS-CoV-2 vaccine. *Infect Drug Resist* 2021;14 2953–2956.
71. Lee E, Chew NW, Ng P, Yeo TJ. A spectrum of cardiac manifestations post-Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccination. *QJM* 2021 Jun 30; hcab177. doi: 10.1093/gjmed/hcab177. Online ahead of print.

SECHELE NEFROLOGICE ALE INFECȚIEI CU SARS-COV-2



MIRCEA PENESCU, IOANA MILLER, MĂDĂLINA STĂNCESCU

INTRODUCERE

Pandemia COVID-19 a surprins întreaga comunitate medicală mondială, total nepregătită pentru a se confrunta cu o astfel de entitate absolut nouă și total necunoscută, de asemenea proporții și gravitate, începând de la agentul etiologic bizar, probabil modificat genetic, până la consecințele catastrofice în plan clinic, ce s-au multiplicat și amplificat pe parcursul observării pandemiei. O entitate nouă cere timp de observație, cere studii și statistici ample și, mai ales, cere o perioadă suficientă până la sedimentarea și cristalizarea observațiilor acumulate.

A trecut peste un an și jumătate de la izbucnirea acestei pandemii, caracterizată nu numai de răspândirea la nivelul întregii populații a globului, dar, într-o simetrie nefastă, și la nivelul întregului organism al celor care i-au căzut victimă. Privită la început ca o „viroză pulmonară”, COVID-19 s-a dovedit repede a fi o boală cu afectare sistemică a cărei gravitate a escaladat vizând în special populațiile la risc, marcate de comorbidități.

În monografia „Pandemia COVID-19 în România. Aspecte clinice și epidemiologice” ce s-a dovedit o lucrare amplă, precoce și de referință pe plan mondial, a fost subliniată afectarea multiorganică, configurând aspectul sistemic al acestei noi maladii. Între organele și sistemele predominant afectate a fost evidențiat în mod deosebit și rinichiul.

Din perspectiva perioadei de un an și jumătate la care ne raportăm, ne punem astăzi o serie de întrebări privind cauzele, mecanismele patogenice, evoluția clinică pe termen scurt și mediu a acestei boli „caleidoscopice”, încercând să focalizăm pe domeniul reno-urinar.

1. Există posibilitatea afectării reno-urinare apărută la pacienți anterior perfect sănătoși din punct de vedere renal?
2. Care sunt principalele teritorii histologice renale afectate în contextul COVID-19?

3. Care sunt particularitățile pacienților renali cronici care determină receptivitatea deosebită la boală și induc răspunsuri patologice amplificate?
4. Care sunt consecințele pe termen mediu ale afectării glomerulare specifice SARS-CoV-2?
5. Care este cursul evolutiv al unei BCR acutizată în contextul COVID-19 sau mai precis care sunt sechelele la nivel renal atât morfologic, cât și funcțional ale acestei boli?

Este totuși prematur să vorbim de sechele când pandemia este încă prezentă și valul 4 și-a făcut deja apariția în multe zone ale globului. Lupta cu această boală devastatoare a dezechilibrat capacitatea de ripostă a serviciilor sanitare, a supraaglomerat spitalele și mai ales secțiile de Terapie Intensivă, a obligat personalul sanitar la eforturi supraomenești în condiții de stres imens și supraaglomerare, așa încât a predominat bătălia pentru salvarea vieților, lipsind timpul și capacitatea de a se dedica observației și studiilor clinice care, de aceea, sunt relativ puține și limitate față de amploarea și pericolozitatea pandemiei.

INJURIA RENALĂ ACUTĂ

PATOGENEZĂ

Patogeneza AKI asociată COVID este multifactorială, implicând atât factori indirecti (instabilitate hemodinamică, ARDS, hipoxie, dezechilibrul citokinic, infecțiile secundare, modificări endoteliale, tulburări de coagulare, modificări ale complementului), cât și posibili factori direcți (a fost teoretizată afectarea directă pe baza prezenței receptorilor pentru angiotensin-convertaza 2 la nivelul celulelor epiteliale tubulare și podocitelor, ulterior a fost demonstrată prezența ARN SARS-CoV-2 și virus viu la nivel renal).

Autopsiile pacienților cu infecție SARS-CoV-2 au descris la nivelul parenchimului renal leziuni de tromboze microvasculare, necroză tubulară acută și infiltrare limfocitară [1]. Într-un alt studiu, analiza histopatologică a țesutului renal prelevat de la 26 pacienți decedați în urma formelor respiratorii severe de infecție SARS-CoV-2 (dintre care 9 pacienți cu afectare renală obiectivată biologic) a decelat leziuni importante ale tubilor contorți proximali (pierderea marginii „în perie”, degenerare vacuolară, creșterea în volum a lumenului tubular prin detritus celular și, uneori, detașarea epiteliului celular și necroza). Asociat, ansele capilare glomerulare și peritubulare au prezentat agregare eritrocitară difuză cu caracter obstructiv și cu activare endotelială, însă fără agregare trombocitară sau fibrină. În schimb, la nivelul tubilor contorți distali și tubilor colectori s-au observat modificări mult mai reduse, constând în creșterea în volum a celulelor și edem interstițial. La examenul imunohistochimic s-a decelat expresie marcată a receptorilor pentru enzima de conversie a angiotensinei II la nivelul celulelor proximale tubulare (asociată cel mai frecvent cu zonele unde injuria tubulară acută era severă) și mai puțin intens la nivel podocitar [2].

În ceea ce privește leziunea renală directă prin prezența virusului intracelular studiile au rezultate heterogene. Au fost identificate particule coronavirus-like în citoplasma celulelor tubulare proximale și podocitelor și, în mai mica măsură, la nivelul celulelor tubulare distale, susținând teoria invaziei directe virale la nivel renal ca factor implicat în etiologia AKI.² Un alt studiu însă nu decelează prezența virusului intracelular [1].

O altă glicoproteină transmembranară implicată în invazia intracelulară a SARS-CoV-2 este CD147 care este exprimată la nivelul majorității celulelor, dar este posibil să joace un rol important în unele boli renale prin alterarea ciclului celular și modificări imunologice inflamatorii datorită expresiei marcate la nivelul epitelului tubilor contorți proximali și la nivelul celulelor pro-inflamatorii infiltrante [3].

S-a pus în discuție și posibilitatea existenței unei asocieri între anumite particularități genetice și riscul crescut de afectare renală secundară infecției SARS-CoV-2, însă nu a fost stabilită o legătură cu certitudine [4].

INCIDENȚA

Incidența AKI la pacienții cu infecție SARS-CoV-2 variază în raportări între 0,5 și 37% [5]. Studiul publicat de Hirsch și colaboratorii a observat o incidență de 89,7% în rândul pacienților ventilați mecanic comparativ cu 21,7% în grupul fără afectare pulmonară severă [6]. În mod particular formele severe de AKI sunt mai probabile la pacienții ventilați (65,5%), marea majoritate a pacienților care au necesitat suplerea funcției renale prin dializă au fost pacienți ventilați (96,8%) [6].

Studiul publicat de Charytan ce a evaluat pacienți SARS-CoV-2 pozitivi internați pe o perioadă de 6 luni, a identificat o scădere a proporției cazurilor de AKI și AKI cu necesar de suplere a funcției renale și, în același timp, o reducere a proporției cazurilor de AKI severă cu creșterea ponderii cazurilor de AKI stadiile 1 și 2. Aceste modificări se pot datora însă unei multitudini de factori – variabilitatea disponibilității testării pacienților (către finalul perioadei urmărite testarea unui număr mult mai mare de pacienți a permis includerea mai multor pacienți cu forme ușoare sau asimptomatice), variabilitatea protocoalelor pentru alegerea momentului intubării sau inițierii dializei (inițierea precoce a dializei în situații în care nu sunt prezente complicațiile amenințătoare de viață ale AKI se poate asocia cu complicații iatrogene și chiar întârzierea recuperării funcției renale) [7], variabilitatea atitudinii terapeutice (tendința la uniformizarea protocoalelor de tratament mai degrabă către a doua parte a perioadei de urmărire) [7].

PROGNOSTIC

Prezența injuriei renale acute, a proteinuriei și a hematuriei nou instalate au fost identificate ca factori de risc pentru severitatea infecției SARS-CoV-2 și mortalitate asociată [6]. În mod deosebit, prognosticul nefavorabil s-a asociat mai degrabă cu prezența AKI stadiul 3 la pacienții internați în secții de terapie intensivă sau cu necesitatea supleerii funcției renale, în aceste categorii mortalitatea ajungând până la 75% [8]. Există posibilitatea progresiei leziunilor acute către fibroză renală

similar fibrozei pulmonare secundare infecției SARS CoV2, favorizând progresia către BCR [5].

Deși experiența anterioară cu infecțiile SARS și MERS a obiectivat afectarea renală asociată coronavirusurilor, nu există studii cu privire la modificările renale pe termen lung [9,10]. Aparent, riscurile pe termen lung ale afectării renale în context SARS-CoV-2 sunt legate mai degrabă de magnitudinea și sechelele AKI și mai puțin de prezența directă persistentă a virusului la nivelul epiteliului tubular sau podocitelor. Ling și colaboratorii au decelat ARN viral în urina a 4 pacienți din 58 pacienți incluși în studiu, la momentul negativării testului PCR din exsudat nazal susținând o eliminare rapidă a virusului din celulele renale [11].

Pacienții cu AKI post-COVID au declin mai mare în eRFG decât cei cu AKI non-COVID, independent de comorbidități [12]. Prezența unui istoric de AKI în sine, de altfel, se asociază cu risc crescut pe termen lung de a dezvolta microalbuminurie și BCR cu evoluție progresivă către necesar de suplere a funcției renale [13].

Majoritatea pacienților cu AKI în context de infecție SARS-CoV-2 și funcție renală anterior normală au recuperat până la valori normale ale produșilor de retenție azotată în cadrul studiului publicat de Zhang și colab. Studiul a inclus 143 pacienți (excluzând pe cei cu BCR preexistentă) care au fost urmăriți după externare pentru o durată mediană de 4 luni și doar 13 dintre aceștia (9%) au avut retenție azotată (3 pacienți) sau proteinurie persistentă (10 pacienți) pe perioada timpului total de urmărire, pentru ceilalți 130 pacienți (91%) constatându-se absența retenției azotate sau a modificărilor de sumar urinar. Criteriile asociate statistic cu persistența disfuncției renale au fost vârsta (mediana vârstei la 72 ani în grupul cu disfuncție renală persistentă respectiv 62 ani în grupul cu disfuncție renală remisă) și valoarea creatininei la externare (o valoare mai mare s-a asociat cu risc mai crescut de persistență a disfuncției renale) [14]. Asocierea vârstei înaintate cu risc crescut de cronicizare a leziunilor renale post-COVID se poate asocia atât cu masa nefronală scăzută în contextul vârstei și a gradului de ateroscleroză care se asociază cu compensare inadecvată pentru reducerea masei nefronale, dar posibil și cu tulburări imunologice – studiile sugerează existența unui status proinflamator discret la pacienții vârstnici ceea ce ar putea face ca stimularea imunologică dată de infecția cu SARS-CoV-2 să amplifice exagerat răspunsul imun [15].

Recuperarea completă a funcției renale pentru unii dintre pacienți, chiar și în condiții de AKI severă, ar putea fi explicată prin modificările hemodinamice induse de SARS-CoV-2 – scăderea activității enzimei de conversie a angiotensinei II ar favoriza vasoconstricția renală importantă prin mecanism direct și, asociat, prin sinteza și secreția de aldosteron și creșterea secreției de vasopresină [17]. Unul dintre studiile de analiză histologică a leziunilor renale a decelat mai frecvent injurie tubulară acută mai redusă comparativ cu stadiul AKI, susținând rolul important al factorilor hemodinamici [1].

Un studiu retrospectiv efectuat în Berlin a inclus 74 pacienți cu forme severe de infecție SARS-CoV-2 care au necesitat spitalizare în unități de Terapie Intensivă și au dezvoltat AKI cu necesar de suplere a funcției renale, fiind ulterior urmăriți pe o durată mediană de 151 zile de la data inițierii dializei. Din cei 37 pacienți care au fost externați (50%), 34 pacienți (91,9%) au recuperat funcția renală în grade variabile cu o durată mediană a necesarului de dializă de 27 zile, dintre care

23 pacienți (62,2%) au prezentat funcție renală normală la sfârșitul perioadei de urmărire. Doar 3 pacienți (8,1%) au rămas dependenți de dializă [16].

Hittesdorf a inclus 116 pacienți cu forme severe SARS CoV2, internați în unități de terapie intensivă și ventilați mecanic, dintre aceștia 45 pacienți necesitând suplerea funcției renale prin dializă (38,8%). Din totalul pacienților cu necesar de dializă, 27 au fost externați și doar 2 dintre aceștia au continuat să necesite dializă la un interval de urmărire de 90 zile. Dintr-un total de 78 pacienți cu diferite grade de AKI (cu sau fără necesar de suplere a funcției renale prin dializă) care au fost externați, 68 pacienți au recuperat funcția renală în diferite grade (87,2%) [17].

Din 3993 pacienți spitalizați pentru infecție COVID în New York, 46% au dezvoltat AKI, din care 19% cu necesar de dializă, iar 35% nu au recuperat funcția renală complet la momentul externării [18].

Un alt studiu retrospectiv a analizat evoluția pacienților cu AKI dintr-un total de 9657 pacienți SARS-CoV-2 pozitivi internați în 13 spitale din New York. Dintre pacienții cu AKI stadiile 1–3 fără necesar de dializă care au fost externați, doar 74,1% au recuperat complet funcția renală la externare. Dintre pacienții cu AKI stadiul 3 cu necesar de dializă care au fost externați, 30,6% au rămas dependenți de dializă, iar singurul factor de risc decelat ca fiind independent asociat cu menținerea necesarului de dializă la externare a fost prezența unui istoric de BCR [19].

Tabelul 1

Evoluția AKI la pacienții SARS-CoV-2

Studiu	Data publicării	Pacienți cu AKI	% pacienți cu AKI cu necesar de dializă	% pacienți cu AKI cu recuperarea funcției renale la externare	% pacienți cu AKI dependenți de dializă la externare
Huang	Ian. 2021	46%	19%	65%	–
Stockmann	Ian. 2021	100%	100%	62,2% funcție renală normală	8,1%
Ng	Feb. 2021	38,4/1000 zile – pacienți		74,1% din pacienții cu AKI std 1–3 fără necesar dializă	30,6%
Hittesdorf	Apr. 2021	20,9% AKI std 1 14,8% AKI std 2 30,4% AKI std 3	38,8%	87,2% recuperarea funcției renale în diferite grade	–

Pe de altă parte, unul dintre cele mai mari studii de cohortă ce a evaluat consecințele infecției SARS-CoV-2 la un interval de 6 luni de la externare (1733 pacienți incluși) a remarcat prezența unui număr semnificativ de pacienți (107 dintr-un total de 822 pacienți) fără AKI în perioada acută a infecției și cu RFG la acel moment > 90 ml/min, care au prezentat RFG < 90 ml/min la evaluarea de la 6 luni post externare, semnalând posibilitatea unor leziuni inițial subclinice. Această observație susține importanța urmăririi acestor pacienți pe termen lung pentru identificarea corectă a celor cu risc de dezvoltare ulterioară a BCR [20].

Tabelul 2

Caracteristicile pacienților COVID pozitivi cu AKI asociată

Pacient	Vârsta	Sex	Formă COVID	BCR anterioară	Stadiul AKI	Trat. CS	Trat. Anti-viral	Trat. Imunomodulator	Trat. anticoagulant	Trat. antibiotic	Ventilație mecanică	Necesar HD	Recuperare funcție renală la externare COVID	Reevaluare în dinamică
1	49	M	severă	D	1	D	D	N	D	D	N	D	RP	progresie BCR la 4 luni post-COVID
2	68	F	severă	N	3	D	D	N	D	D	D	N	RC	-
3	82	M	medie	D	1	D	D	N	N	D	N	D	N	-
4	57	M	severă	D	2	D	D	N	D	D	N	N	RP	-
5	74	M	medie	N	3	D	D	N	D	N	N	D	RC	-
6	81	M	medie	D	2	D	D	N	D	N	N	N	N	Continuă scăderea creatininei la o lună post-COVID

M – sex masculin; F – sex feminin; D – da; N – nu; RP – recuperare parțială (cel puțin 50% din valoarea anterioară); RC – recuperare completă (până la valoarea anterioară).

Din totalul pacienților SARS-CoV-2 pozitivi internați în perioada aprilie 2020 – iunie 2021 în Spitalul Clinic de Nefrologie „Dr. Carol Davila” am reținut 6 pacienți cu AKI care au fost externați, dintre care 2 cu reevaluare ulterioară. Întrucât către clinica noastră au fost direcționați mai degrabă pacienți SARS-CoV-2 pozitivi aflați în program cronic de suplere a funcției renale prin dializă, proporția pacienților cu AKI (de novo sau BCR acutizată) a fost mult redusă. Din cei 6 pacienți, doar 2 aveau funcție renală anterior normală, restul fiind cunoscuți cu insuficiența renală pre-existentă infecției SARS-CoV-2. Jumătate din pacienți au necesitat substituția funcției renale prin HD pe perioada internării pentru infecția SARS-CoV-2, dintre care 1 pacient a recuperat complet funcția renală (fără istoric de BCR anterior infecției SARS-CoV-2 în formă medie), un pacient a recuperat parțial funcția renală (BCR anterioară, SARS-CoV-2 formă severă) și 1 pacient nu a recuperat deloc funcția renală (vârsta înaintată, patologie vasculară importantă pre-existentă, BCR pre-existentă, SARS-CoV-2 formă medie). Ambii pacienți cu afectare renală pre-existentă și necesar de dializă au avut evoluție nefavorabilă pe termen lung – un pacient a rămas dependent de dializă, iar un pacient a prezentat inițial recuperarea parțială a funcției renale și sistarea dializei, însă la reevaluarea ulterioară la interval de 4 luni s-a constatat creșterea din nou a valorilor creatininei până la valori similare cu cele de la internarea pentru infecția SARS-CoV-2. Dintre pacienții fără necesar de HD, au fost disponibile date de urmărire pentru un pacient care a demonstrat scăderea în continuare a valorii creatininei la o luna după externare.

Prezența unui număr semnificativ de pacienți care nu recuperează complet funcția renală după un episod de AKI în contextul infecției SARS-CoV-2 atrage atenția asupra necesității urmăririi periodice a acestor pacienți pentru identificarea precoce a complicațiilor și pentru optimizarea atitudinii terapeutice în scopul încetinirii progresiei bolii. Această abordare este importantă și în măsura în care ritmul rapid de infectare SARS-CoV-2 generează un număr mai mare de pacienți cu leziuni renale cronice, constituind o problemă epidemiologică pe termen lung în ceea ce privește gestionarea resurselor la momentul apariției necesității de substituție cronică a funcției renale.

PATOLOGIA GLOMERULARĂ

Afectarea glomerulară apare în infecția cu SARS-CoV-2 prin mai multe mecanisme:

- Injuria renală prin invazie virală la nivelul celulelor – celulele renale exprimă angiotensin-convertaza 2, receptorul celular țintă pentru virusul SARS-CoV-2. Diverse studii ce au utilizat tehnici de microscopie electronica au pus în evidența prezența nucleocapsidei SARS-CoV-2 la nivelul structurilor tubulare și a particulelor virus-like în podocite și celulele tubulare epiteliale. Una dintre teorii susține pătrunderea virusului la nivel renal prin invadarea inițială a podocitelor, apoi trecerea în urina primară de unde pătrunde în celulele tubulare epiteliale proximale care exprimă ACE-2 [21]. La nivel renal, principalele celule care exprimă ACE-2 sunt celulele

proximale tubulare (~ 82%), celulele intercalate ale ductului colector, celule renale tubulare distale, epitelium glomerular parietal și celule imune (8%) [22].

- Implicarea mecanismului autoimun – furtuna citokinică.
- Status-ul procoagulant cu favorizarea obstrucției capilare și a necrozei fibrinoide [21,23].

COVAN (*COVID-19 ASSOCIATED NEPHROPATHY*)

Asemănător virusului HIV, infecția cu virusul SARS-CoV-2 este responsabilă de apariția unor modificări structurale și funcționale renale reunite sub denumirea COVAN (nefropatia asociată infecției COVID-19). Modificările glomerulare specifice sunt cele de glomerulonefrită focală și segmentară varianta colabantă. Până în prezent sunt descrise puține cazuri în literatura de specialitate, iar modificările histo-patologice observate sunt cele specifice glomerulopatiei colabante: colaps segmentar sau global al ghemului capilar glomerular, hipertrofia și hiperplazia podocitelor subiacente și a celulelor parietale epiteliale, ștergerea proceselor podocitare și prezența de granule de reabsorbție proteică la nivelul celulelor glomerulare epiteliale hiperplaziate. Leziunile tubulare descrise constau în dilatație tubulară microchistică și leziuni de atrocitoză la nivelul celulelor epiteliale tubulare.²⁴

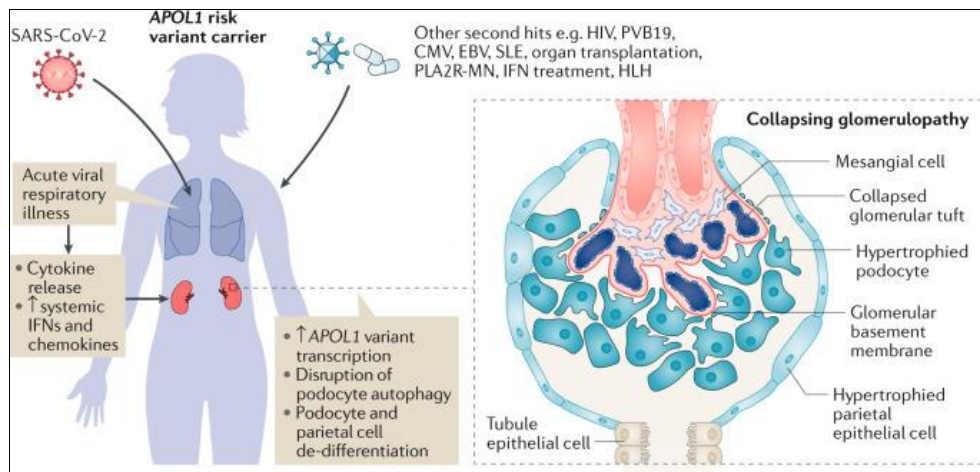


Figura 1. Patogeneza COVAN [24].

Toate cazurile au fost descrise până în prezent la pacienți afro-americani, purtători ai alelelor cu risc crescut APOL1 (G1/G2), similar pacienților la care a fost descrisă nefropatia asociată HIV. Aproximativ 39% dintre indivizii afro-americani posedă cel puțin una dintre alelele de risc APOL1 și 13% sunt homozigoți pentru alelele de risc APOL1 și prezintă risc crescut de boală renală. Principalele manifestări clinice descrise sunt retenția azotată și sindromul nefrotic [24]. Se consideră că

mecanismul prin care infecția cu SARS-CoV-2 determină apariția leziunilor glomerulare constă în stimularea sintezei de interferon suprapusă predispoziției genetice, testele de hibridizare ARN *in situ* excluzând prezența virusului la nivelul celulelor renale [25].

Un studiu care cuprinde 17 pacienți cu creșterea produșilor de retenție azotată și modificări ale sumarului de urină (proteinurie, hematurie) ce au efectuat puncție biopsie renală, prevalența COVAN a fost de 41%, iar prognosticul pacienților a fost unul nefavorabil cu evoluție spre boală renală în stadiu final cu necesar de hemodializă [26].

MICROANGIOPATIA TROMBOTICĂ

Rezultatele biopsiilor efectuate la pacienți cu infecție cu SARS-CoV-2 și retenție azotată au arătat prezența leziunilor de microangiopatie trombotică. Este deja postulat că formele severe de COVID-19 se asociază cu status procoagulant, cu apariția de microtrombi în diverse organe, inclusiv în plămâni. Biopsiile renale efectuate la pacienții cu injurie renală și infecție cu SARS-CoV-2 au arătat leziuni sugestive pentru MAT cu remodelarea ghemului capilar glomerular și prezența de agregate de fibrină la nivelul capilarelor glomerulare la microscopia electronică [25]. În mod normal, celulele endoteliale nu prezintă ACE-2, deci endoteliul renal nu poate fi infectat direct de SARS-CoV-2, dar acest status se poate modifica de către stări patologice sau medicamente. Prezența leziunilor de endotelită au fost demonstrate în diverse organe și ar putea explica afectarea sistemică a microcirculației cu favorizarea trombozelor [21]. În plus, date recente arată activarea caili alterne a complementului și a căii lectinei în cursul infecției cu SARS-CoV-2, ceea ce favorizează apariția MAT la pacienții cu predispoziție genetică [27].

Manifestările clinice și paraclinice includ anemie, trombocitopenie, injurie renală acută și prezența de schizocite pe frotiul periferic de sânge.

Tratamentul pacienților diagnosticați cu MAT din studiul condus de Purva Sharma *et al.* a inclus atât terapie antivirală (hidroxiclorochină, tocilizumab, corticoterapie și plasma) dacă manifestările pulmonare erau severe, cât și eculizumab pentru MAT. Evoluția ambilor pacienți incluși în studiu a fost nefavorabilă cu deces [25].

Un alt studiu de caz publicat de Mat O *et al.* prezintă un caz de sindrom hemolitic uremic atipic declanșat la un pacient cu predispoziție genetică (mutație genetică gena C3 cu haplotip homozigot CD46 și polimorfism al factorului H) de către infecția cu SARS-CoV-2. Tratamentul pacientului a cuprins anticoagulant, metilprednisolon 3 grame, apoi corticoterapie per os, plasmafereză, și eculizumab cu obținerea controlului manifestărilor trombotice, însă cu necesar de hemodializă cronică. Autorii au subliniat că în acest caz folosirea plasmaferezei nu a influențat negativ titrul de anticorpi protectori anti SARS-CoV-2 [28].

Pacienții incluși în studii care au dezvoltat MAT în urma infecției cu SARS-CoV-2 aveau de obicei o condiție predispozantă (neoplazie, tratament cu gemcitabină [25], mutații genetice preexistente [28]), iar infecția virală a constituit factor declanșator, cu agravarea semnificativă a prognosticului.

VASCULITE ANCA POZITIVE

Infecția cu SARS-CoV-2 a fost incriminată și în apariția unor cazuri de GNRP atât la copii [23] cât și la adulți [29,30] anterior fără istoric de boli autoimune sau afectare de funcție renală. Vasculitele ANCA pozitive sunt boli sistemice care pot afecta în principal plămâni și rinichii. Afectarea tipică renală constă în alterarea rapidă a funcției renale în decurs de maxim trei luni, hipertensiune, hematurie microscopică și proteinurie sub-nefrotică. Evoluția clinică face dificil diagnosticul diferențial cu injuria renală acută de altă etiologie. Afectarea pulmonară în vasculite se datorează hemoragiilor alveolare ducând la modificări nespecifice de pneumonie interstițială sau leziuni în geam mat.

Având în vedere similitudinea de simptome dintre pneumonia cu SARS-CoV-2 și vasculitele ANCA pozitive, în timpul pandemiei COVID-19 diagnosticul și tratamentul vasculitelor ANCA pozitive a reprezentat o adevărată provocare. Afectarea pulmonară în infecția COVID-19 este similară celei din vasculite (leziuni în geam mat), COVID-19 poate determina apariția vasculitei, iar uneori infecția COVID poate prezenta simptome sistemice similare unei vasculite. Întotdeauna sunt necesare teste serologice pentru diagnosticul diferențial al celor două afecțiuni.

Vasculitele ANCA pozitive pot avea ca factor trigger o infecție sistemică virală sau bacteriană. Studiile arată că parvovirusul-19 și citomegalovirusul pot induce poliangeită cu granulomatoză [31], iar superantigenele stafilococice sunt implicate în prima fază în dezvoltarea GPA prin activarea răspunsului imun [32]. Plecând de la aceste exemple, este posibil ca infecția cu SARS-CoV-2 să declanșeze fenomene autoimune responsabile de apariția vasculitelor sistemice prin următoarele mecanisme: mimetismul molecular (reacții încrucișate între moleculele virale și gazdă), migrarea limfocitelor T CD8⁺ în țesuturi cu citotoxicitate, persistența virală, răspândirea epitopilor și formarea de capcane extracelulare de neutrofile (NETs) [33]. NETs sunt implicate activ în patogeneza vasculitelor. Ele conțin proteine proinflamatorii care determină leziuni de endotelită cu activarea complementului și indirect determină producția de ANCAc și ANCAp cu apariția leziunilor de vasculită [34].

Implicarea SARS-CoV-2 în autoimunitate la pacienții cu predispoziție genetică este susținută și de prezența altor autoanticorpi la pacienții cu pneumonie cu SARS-CoV-2: ANA (prevalența 35,6%), anticoagulant lupic (11,1%) [35] și Ac anti Ro/SSA [36].

Având în vedere că până la momentul actual sunt mai puțin de 10 cazuri de vasculită ANCA asociată infecției SARS-CoV-2 descrise în literatură, tratamentul derivă din ghidurile existente și folosește ca terapie de inducție pulsterapia cu metilprednisolon asociată cu ciclofosfamidă sau rituximab ± plasmafereză. Tratamentul infecției cu SARS-CoV-2 s-a făcut, în funcție de gravitatea manifestărilor pulmonare, cu hidroxiclorochină/favipavir/tocilizumab sau plasmă. Imunosupresia cu corticoterapie sau ciclofosfamidă/rituximab în timpul infecției COVID-19 trebuie făcută cu mare prudență și cu monitorizarea atentă a pacientului pentru apariția suprainfecțiilor bacteriene. Administrarea de rituximab determină depleția limfocitelor B și poate limita dezvoltarea anticorpilor anti SARS-CoV-2 cu întârzierea vindecării virusologice, reprezentând un subiect de dezbatere [30].

Unii autori consideră că administrarea de rituximab (sau alți anticorpi monoclonali anti CD 20) nu modifică negativ prognosticul pacienților cu infecție SARS-CoV-2 comparativ cu populația generală, ci ar putea chiar limita furtuna citokinică cu efecte favorabile asupra prognosticului [30]. Anders și col. recomandă amânarea tratamentului cu rituximab în timpul pandemiei pentru a scădea riscul de infecții secundar imunosupresiei, cât și pentru a evita contactul cu personalul medical în timpul administrării [37]. Astfel, managementul pacientului cu infecție SARS-CoV-2 și vasculită ANCA pozitivă (sau orice altă afecțiune autoimună) va avea la bază raportul risc-beneficiu cu monitorizarea atentă a pacientului.

Prognosticul pe termen scurt și mediu al pacienților cu vasculită ANCA pozitivă și infecție SARS-CoV-2 prezentați în literatură a fost unul favorabil, cu răspuns bun la tratamentul imunosupresor, chiar cu recuperarea parțială a funcției renale. De asemenea, niciunul dintre pacienți nu a prezentat o evoluție nefavorabilă a infecției virale [30]. Sunt necesare studii suplimentare pentru stabilirea conduitei optime a acestor pacienți, dar imunosupresia rămâne o variantă terapeutică satisfăcătoare la pacienți atent selecționați și monitorizați. Prognosticul pe termen lung este dificil de apreciat, întrucât nu există studii de lungă durată la momentul actual. Chiar dacă recuperează inițial funcția renală, pacienții care dezvoltă vasculită ANCA pozitivă prezintă risc de recădere și evoluție ulterioară spre boală renală în stadiu final, astfel încât aceștia vor fi în permanență monitorizați. De asemenea, imunosupresia prelungită se asociază cu risc crescut de infecții oportuniste.

ALTE GLOMERULONEFRITE

Pe lângă afectarea tubulo-interstițială cu NTA, glomerulopatia colabantă și vasculitele ANCA pozitive, în literatura de specialitate au fost descrise și alte tipuri de glomerulonefrite asociate infecției cu SARS-CoV-2. GN membrano-proliferativă cu complexe imune a fost descrisă la o pacientă cu istoric de GSFS secundară mutației genei SMARCAL1. Similar cazurilor de GN membrano-proliferativă asociate HIV, se consideră că mecanismul fiziopatologic are la bază activarea limfocitelor B policlonale cu hipergamaglobulinemie și formarea de complexe imune [38].

Un alt caz de nefropatie cu depozite mezangiale cu IgA a fost descris la un pacient cu infecție COVID-19 și fără afectare renală anterioară [39].

SITUAȚIA PANDEMIEI LA PACIENȚII HEMODIALIZAȚI DIN ROMÂNIA – DATE DIN REGISTRUL RENAL ROMÂN

Registrul Renal Român, bază națională de date ce reunește pacienții cu boală renală în stadiu final cu terapie de substituție a funcției renale (hemodializă, dializă peritoneală) ne-a oferit următoarele informații cu privire la numărul pacienților cu TSFR și infecție cu SARS-CoV-2:

	01 - 31 Mai 2020	01 - 30 Iunie 2020	01 - 31 Iulie 2020	01 - 31 Aug 2020	01 - 30 Sept 2020	01 - 31 Oct 2020	01 - 30 Nov 2020	01 - 31 Dec 2020	01 - 31 Ian 2021	01 - 28 Feb 2021	01 - 31 Mar 2021	01 - 30 Apr 2021	01 - 31 Mai 2021	01 - 30 Iun 2021
Pac. Hemodializati	13,439	14,080	14,049	13,925	13,612	13,880	13,614	13,374	13,120	13,169	13,190	13,210	13,224	13,283
Pac. Dializati Peritoneal	323	328	321	315	308	308	307	289	277	280	278	276	273	269
Pac. Dializati Transplantati	15	14	18	7	13	11	12	12	9	9	16	7	17	14
Total pacienți aflați în TSFR	13,777	14,422	14,388	14,247	13,933	14,199	13,933	13,675	13,406	13,458	13,484	13,493	13,514	13,566
din care:														
Pacienți testați:	3,451	7,029	7,849	7,804	5,563	5,572	6,229	5,266	4,080	3,511	2,676	1,920	1,654	1,458
<i>Test Pozitiv</i>														
Asimptomatice	130	113	376	487	401	871	1,419	1,080	473	310	257	223	65	13
Formă medie	144	58	137	214	213	536	950	837	371	205	212	165	49	10
Formă severă	29	5	33	65	46	85	228	214	88	70	76	72	30	5
Formă critică	34	15	21	35	43	71	148	159	86	42	46	31	23	5
Internați în TI	34	15	21	35	43	71	148	159	86	42	46	31	23	5
Decedați	27	9	31	49	40	86	184	159	64	46	33	34	12	3
Test Negativ	3,214	6,914	7,495	7,370	5,122	4,510	4,336	3,647	3,250	3,039	2,189	1,565	1,525	1,422

Observații:

1. Un pacient poate trece prin diferite forme în decursul unei luni
2. La data de 11/05/2021 au fost raportați la RRR 7699 pacienți vaccinați cu Doza I+II aflați în TSFR și 646 pacienți vaccinați cu Doza I.

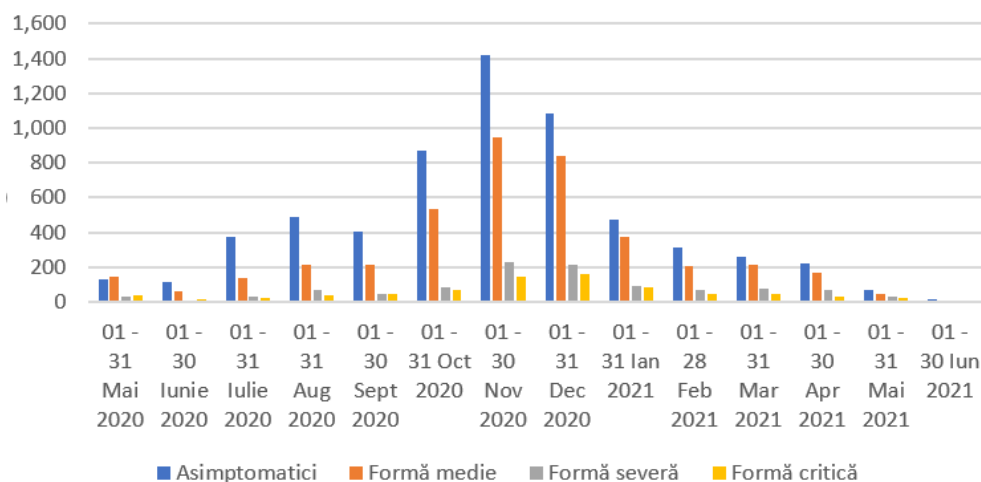


Figura 2. Pacienții cu TSFR și infecție cu SARS-CoV-2 în perioada 1 mai 2020 – 30 iunie 2021.

Numărul maxim de cazuri cu infecție virală a fost înregistrat în luna noiembrie 2020, asociind cel mai mare număr de decese, superior numărului de pacienți internați la TI în această perioadă, sugerând înregistrarea de decese și în rândul pacienților cu forme moderate sau asimptomatice de COVID-19.

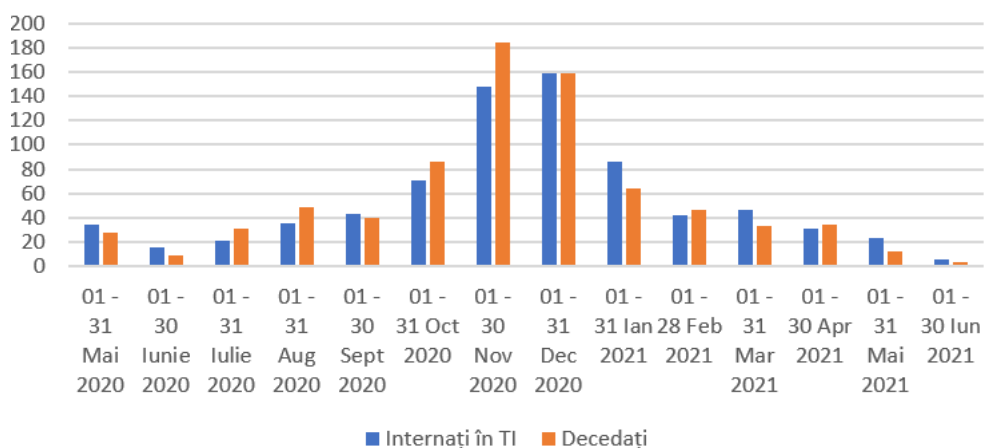


Figura 3. Pacienții cu TSFR și infecție cu SARS-CoV-2 internați în TI/decedați între 1 mai 2020 – 30 iunie 2021.

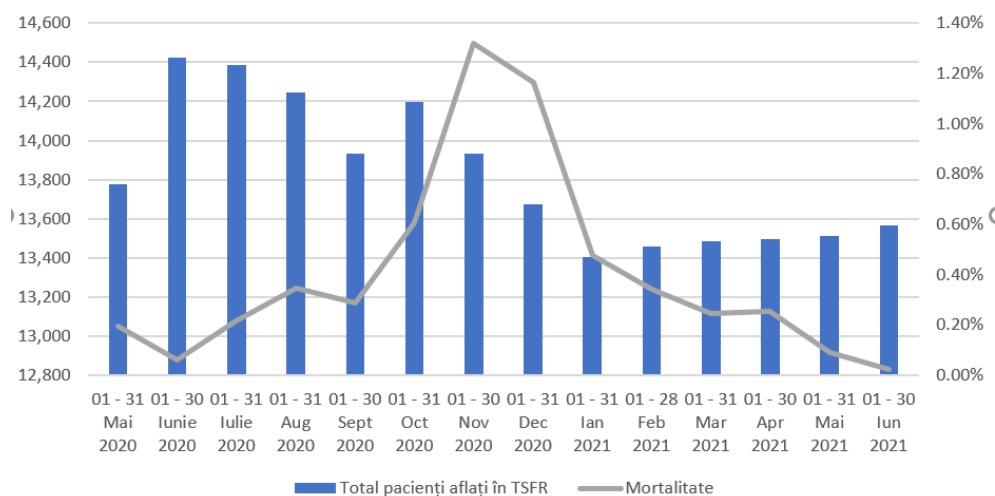


Figura 4. Mortalitatea pacienților cu TSFR prin infecție cu SARS-CoV-2 în perioada 1 mai 2020 – 30 iunie 2021.

Numărul de pacienți cu TSFR a scăzut semnificativ în ianuarie 2021, sugerând creșterea numărului de decese de orice cauză în perioada anterioară comparativ cu numărul de pacienți noi inițiați în hemodializă sau dializă peritoneală.

CONCLUZII

Din cele expuse se prefigurează răspunsurile la întrebările formulate în introducerea acestui capitol:

1. Da, există posibilitatea afectării reno-urinare în cadrul bolii COVID-19 la pacienți perfect sănătoși anterior din punct de vedere renal (vezi mecanismele patogenice ale afectării renale și ale AKI), proporția acestei situații fiind însă surclasată numeric de afectările în cadrul COVID-19 pe teren „minat”, în condițiile unei vulnerabilități sau suferințe renale preexistente fie necunoscute, fie ignorate.
2. Teritoriile histologice afectate predilect sunt interstițiul (vezi AKI) și corticala (vezi Afectarea glomerulară). De aceea am și structurat capitolul în afectarea predominant interstițială (AKI) și cea glomerulară.
3. Particularitățile ce expun pacientul renal cronic la boala în sine și la răspunsul disproporționat de mare în plan clinic, provin din vulnerabilitatea structurilor din rinichiul afectat de boală, scăderea rezervei funcționale prin reducerea drastică a numărului de glomeruli și tubi, toleranța mult scăzută la fluctuațiile hemo dinamice prin compromiterea mecanismelor de compensare și autoreglare intrarenale, hipoxia, contextul inflamator intens, furtuna citokinică, perturbările echilibrului fluido-coagulant, hidro-electrolitic și acido-bazic etc.

4. Din observațiile acumulate până acum, atât din studiile internaționale, cât și din experiența proprie, reiese că afectarea glomerulară datorată „per se” COVID-19 remite o dată cu remisiunea afecțiunii de fond, fără a lăsa sechele, dacă afectarea a avut loc pe rinichi anterior sănătoși.
5. Dacă e vorba însă de acutizarea unei BCR, fie în primele 4 stadii, fie la pacienți aflați în terapie de substituție a funcțiilor renale, consecințele se amplifică, atât ca risc vital major, cât și în cazul fericit al supraviețuirii, prin avansarea aparent ireversibilă a gradului de insuficiență renală, sau apariția necesității imperioase de intrare în dializă, la cei în stadii avansate. Cei dializați care au trecut prin boală pot rămâne cu sechele de diferite intensități, de regulă la nivel respirator, cardiovascular sau neurologic, conturând o degradare a stării fizice și psihice generale. Aparent, consecințele renale pe termen mediu sunt mascate de către dializă, care indiferent de cota presupusă de pierdere funcțională, compensează acest posibil deficit suplimentar.

Având în vedere complexitatea manifestărilor infecției cu virusul SARS-CoV-2 și spectrul de patologii încă incomplet elucidate, este important să investigăm în continuare amănunțit modificările de funcție renală atunci când sunt prezente. Prezența hematuriei și a proteinuriei în sumarul de urină, modificarea ratei de filtrare glomerulară trebuie urmate de efectuarea puncției biopsie renale, care poate surprinde modificările histopatologice și oferi indicii importante pentru conduita terapeutică optimă. Sunt necesare studii cu număr mai mare de pacienți care să aducă informații suplimentare despre factorii de risc, prevalența și evoluția pacienților cu afectare glomerulară secundară infecției cu SARS-CoV-2. Sechelele infecției cu SARS-CoV-2, în ceea ce privește patologia glomerulară sunt încă în curs de evaluare, dar dezvoltarea eventuală a unei glomerulonefrite asociază risc de evoluție spre boală renală în stadiu final și necesar de hemodializă, cu toate complicațiile care pot surveni ulterior: creșterea riscului cardio-vascular, infecțiile și creșterea mortalității.

BIBLIOGRAFIE

1. Santoriello D, Khairallah P, Bomback AS, Xu K, Kudose S, Batal I, *et al.* Postmortem kidney pathology findings in patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(9):2158–67.
2. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY *et al.* Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China, *Kidney International,* 2020; 98(1):219–227.
3. Wang K, Chen W, Zhou YS, *et al.* SARS-CoV-2 invades host cells *via* a novel route: CD147-spike protein. *bioRxiv.* doi:10.1101/2020.03.14.988345. Accessed March 28, 2020.
4. Wu H, Larsen CP, Hernandez-Arroyo CF, Mohamed MMB, Caza T, Sharshir MD, Chughtai A, Xie L, Gimenez JM, Sandow TA *et al.* AKI and collapsing Glomerulopathy associated with COVID-19 and high-risk genotype. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(8): 1688–95.
5. Nadim, M.K., Forni, L.G., Mehta, R.L. *et al.* COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol* 16, 747–764 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00356-5>.

6. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, *et al.* Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;98(1):209–218.
7. STARRT-AKI Investigators. “Timing of initiation of renal-replacement therapy in acute kidney injury.” *New England Journal of Medicine* (2020).
8. Charytan, David M., Sam Parnia, Minesh Khatri, Christopher M. Petrilli, Simon Jones, Judith Benstein, and Leora I. Horwitz. “Decreasing incidence of acute kidney injury in patients with COVID-19 critical illness in New York City.” *Kidney international reports* 6, no. 4 (2021): 916–927.
9. Gu, Jiang, Encong Gong, Bo Zhang, Jie Zheng, Zifen Gao, Yanfeng Zhong, Wanzhong Zou *et al.* “Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS.” *Journal of Experimental Medicine* 202, no. 3 (2005): 415–424.
10. Arabi, Yaseen M., Ahmed A. Arifi, Hanan H. Balkhy, Hani Najm, Abdulaziz S. Aldawood, Alaa Ghabashi, Hassan Hawa, Adel Alothman, Abdulaziz Khaldi, and Basel Al Raiy. “Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection.” *Annals of internal medicine* 160, no. 6 (2014): 389–397.
11. Ling Y, Xu S-B, Lin Y-X, Tian D, Zhu Z-Q, Dai F-H, *et al.* Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin Med J.* 2020;133(9):1039–43.
12. Nugent J, Aklilu A, Yamamoto Y *et al.*; Assessment of Acute Kidney Injury and Longitudinal Kidney Function After Hospital Discharge Among Patients With and Without COVID-19. *JAMA Network Open.* 2021;4(3):e211095.
13. Parr, Sharidan K., Michael E. Matheny, Khaled Abdel-Kader, Robert A. Greevy Jr, Aihua Bian, James Fly, Guanhua Chen *et al.* “Acute kidney injury is a risk factor for subsequent proteinuria.” *Kidney international* 93, no. 2 (2018): 460–469.
14. Zhang, N. H., Cheng, Y. C., Luo, R., Zhang, C. X., *et al.* Recovery of new-onset kidney disease in COVID-19 patients discharged from hospital. *BMC infectious diseases*, 21(1), 1–9.
15. Cao X. COVID-19: Immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(5):269–70.
16. Stockmann, H., Hardenberg, J. H. B., Aigner, A., *et al.* High rates of long-term renal recovery in survivors of coronavirus disease 2019–associated acute kidney injury requiring kidney replacement therapy. *Kidney international*, 99(4), 1021–1022.
17. Hittesdorf, E., Panzer, O., Wang, D., Stevens, J. S., Hastie, J., Jordan, D. A. *et al.* Mortality and renal outcomes of patients with severe COVID-19 treated in a provisional intensive care unit. *Journal of Critical Care*, 62, 172–175.
18. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, *et al.* 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397(10270):220–32.
19. Ng JH, Hirsch JS, Hazzan A, Wanchoo R, Shah HH, Malieckal DA, *et al.* Outcomes among patients hospitalized with COVID-19 and acute kidney injury. *American Journal of Kidney Diseases.* 2021 Feb 1;77(2):204–15.
20. Chan L, Chaudhary K, Saha A, *et al.* Mount Sinai COVID Informatics Center (MSCIC). AKI in hospitalized patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(1):151–160.
21. Gagliardi, Ida *et al.* “COVID-19 and the Kidney: From Epidemiology to Clinical Practice.” *Journal of clinical medicine* vol. 9,8 2506. 4 Aug. 2020, doi:10.3390/jcm9082506.
22. Qi F *et al.* Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2020 doi: 10.1016/j.bbrc.2020.03.044.
23. Basiratnia, Mitra *et al.* “Acute necrotizing glomerulonephritis associated with COVID-19 infection: report of two pediatric cases.” *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* vol. 36,4 (2021): 1019–1023. doi:10.1007/s00467-021-04944-w.

24. Velez, Juan Carlos Q *et al.* “COVAN is the new HIVAN: the re-emergence of collapsing glomerulopathy with COVID-19.” *Nature reviews. Nephrology* vol. 16,10 (2020): 565–567. doi:10.1038/s41581-020-0332-3; Nasr S.H *et al.* Kidney biopsy findings in patients with COVID-19, kidney injury, and proteinuria. *Am J Kidney Dis.* 2021; 77: 465–468.
25. Purva Sharma *et al* COVID-19 – Associated Kidney Injury: A Case Series of Kidney Biopsy Findings *JASN* September 2020, 31 (9) 1948–1958; DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2020050699>).
26. Akilesh S *et al.* Multicenter Clinicopathologic Correlation of Kidney Biopsies Performed in COVID-19 Patients Presenting with Acute Kidney Injury or Proteinuria. *Am J Kidney Dis.* 2021;77(1):82. Epub 2020 Oct 10.
27. Magro C, *et al.* Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res* 220: 1–13, 2020 pmid:32299776.
28. Mat O *et al.* Kidney Thrombotic Microangiopathy After COVID-19 associated with C3 gene mutation *NEPHROLOGY ROUNDS/ VOLUME 6, ISSUE 6, P1732-1737, JUNE 01, 2021, Published: April 0,8 2021 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.03.897>*.
29. Firouzeh Moeinzadeh F *et al.* Newly Diagnosed Glomerulonephritis During COVID-19 Infection Undergoing Immunosuppression Therapy, a Case Report. *Iran J Kidney Dis.* 2020 May;14(3):239–242. PMID: 32361703.
30. Uppal NN *et al.* De Novo ANCA-Associated Vasculitis With Glomerulonephritis in COVID-19. *Kidney Int Rep.* 2020 Nov;5(11):2079–2083. doi: 10.1016/j.ekir.2020.08.012. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32839744; PMCID: PMC7439090.
31. Somer T, Finegold SM Vasculitides associated with infections, immunization, and antimicrobial drugs. *Clin Infect Dis.* 1995 Apr; 20(4):1010–36.
32. Kallenberg CG. The role of bacterial infections for the initiation and exacerbation of systemic vasculitis. *Autoimmun Rev.* 2004 Jun; 3 Suppl 1():S45–7.
33. Gracia-Ramos, Abraham Edgar, and Miguel Ángel Saavedra-Salinas. “Can the SARS-CoV-2 infection trigger systemic lupus erythematosus? A case-based review.” *Rheumatology International* vol. 41,4 (2021): 799–809. doi:10.1007/s00296-021-04794-7.
34. Izci Duran, Tugba *et al.* “ANCA-associated vasculitis after COVID-19.” *Rheumatology international* vol. 41,8 (2021): 1523–1529. doi:10.1007/s00296-021-04914.
35. Gazzaruso C *et al* High prevalence of antinuclear antibodies and lupus anticoagulant in patients hospitalized for SARS-CoV-2 pneumonia *Clin Rheumatol.* 2020 Jul; 39(7):2095.
36. Fujii H *et al.* High levels of anti-SSA/Ro antibodies in COVID-19 patients with severe respiratory failure: a case-based review: High levels of anti-SSA/Ro antibodies in COVID-19. *Clin Rheumatol.* 2020 Nov; 39(11):3171–3175.
37. Anders, Hans-Joachim *et al.* “Recommendations for the management of patients with immune-mediated kidney disease during the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pandemic.” *Nephrology, dialysis, transplantation: official publicaon of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association* vol. 35,6 (2020): 920–925. doi:10.1093/ndt/gfaa112.
38. Sanjeev Sethi *et al.* Immune-Complex Glomerulonephritis After COVID-19 Infection, *Nephrology ROUNDS| Volume 6, ISSUE 4, P1170–1173, April 01, 2021.*
39. Huang Y *et al.* Clinical and pathological findings of SARS-CoV-2 infection and concurrent IgA nephropathy: a case report. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):504. Epub 2020 Nov 24.

VACCINURILE COVID-19 ȘI VACCINAREA ANTI-COVID-19



VIOREL ALEXANDRESCU

SCURTĂ INTRODUCERE

„Pandemiile sunt evenimente imprevizibile și inevitabile (OMS), caracterizare făcută inițial pentru cele de gripă, dar ea poate fi atribuită și altor infecții cu impact major în sănătatea publică inclusiv pandemia COVID-19”.

În așteptarea unei noi pandemii de gripă pentru care s-au dezvoltat și se continuă planificări de intervenții globale regionale și naționale, în decembrie 2020 apar în China focare de infecții cu coronavirus cu tendințe de extindere și transformare epidemică și potențial pandemică, care repetă scenariul din 2003–2004 când autoritățile chineze au anunțat evenimentul la OMS și comunității internaționale cu o întârziere de circa 3 luni, ceea ce se crede că s-a întâmplat și cu pandemia COVID-19 care a debutat probabil în octombrie 2020 nu în decembrie.

Virusurile corona și infecțiile provocate de acestea sunt cunoscute de foarte multă vreme, fiind caracterizate și studiate mai întâi la animale încă din anii 1920, iar din anul 1960 se izolează virusuri corona și de la oameni.

Fiind virusuri cu transmisie și tropism predominant respirator, cu manifestări clinice asemănătoare cu gripa se pare că evenimente epidemice și chiar pandemice atribuite gripei au fost provocate de aceste virusuri în diferite perioade istorice.

Se crede chiar că pandemia de gripă din 1890 a fost de fapt provocată de un virus corona. Dezvoltarea cercetărilor din microbiologie a permis elaborarea de ipoteze privind originea diferitelor virusuri și evoluția istorică a acestora. Astfel, s-a estimat că strămoșul comun al coronavirusurilor a existat încă din anul 8000 î.e.n cu o evoluție pe două linii la lilieci și păsări, considerate rezervoare de virusuri, iar subfamiliile alphacoronavirinae și betacoronavirinae au strămoși în 2400 î.e.n și respectiv 3300 î.e.n.

Până în prezent au fost identificate circa 43 virusuri corona care provoacă infecții respiratorii și gastroenterite la om și la animale (păsări, porci, bovine, cai, rozătoare, lilieci, feline câini etc.), cu evoluție ușoară/moderată, severă, sau asimptomatică.

Pandemia COVID-19 în curs de desfășurare nu este un eveniment totuși neașteptat, un semnal important a fost dat de focarul epidemic apărut în octombrie 2002 în China cu o evoluție pe durata a circa un an și 8 luni, soldat cu $\approx 8\ 000$ cazuri și ≈ 700 decese, dar asociat cu sindrom respirator acut sever.

Deși Organizația Mondială a Sănătății a anunțat stare de alertă mondială în 2003 datorită apariției de cazuri în alte zone ale lumii, dispariția bruscă a infecțiilor în august 2004 a stopat încercările de preparare a unui vaccin și dezvoltarea de medicamente antivirale eficiente, ceea ce este considerată de unii specialiști o greșeală.

Răspândirea pe scară largă a coronavirusurilor și multitudinea de gazde animale (domestice și sălbatice) care pot fi și sunt interfețe pentru om reprezintă un pericol pentru acesta, mai ales că sunt și infecții la animale asociate cu sindromul respirator acut sever.

În figura 1 [1] și tabelul 1[2] sunt prezentate răspândirea largă în natură, spectrul de gazdă și rezervoarele de virus, dar și clasificarea corona virusurilor.

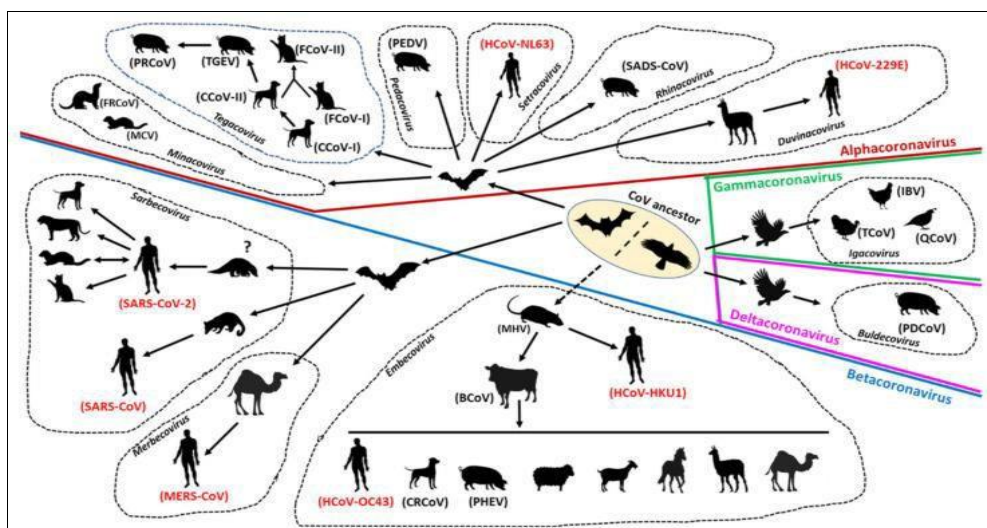


Figura 1. Răspândirea în natură, spectrul de gazdă și rezervoarele de virus.

Tabelul 1

Clasificarea coronavirusurilor [2]

GRUPA	IV (ARN+)		
ORDIN	NIDOVIRALE		
FAMILIE	CORONAVIRIDAE		
SUB FAMILIE	CORONA VIRINAE		
GENURI	Alphacorona virus	Specii	Alpha corona virusul 1, Coronavirusul felin, Coronavirusul canin, Coronavirusuri porcine, Coronavirusurile 512, 1, HKU8, HKU2 ale liliecilor, Human coronavirus 229E, Coronavirusul uman NL63

Tabelul 1 (continuare)

GENURI	Betacoronavirus	Specii	Coronavirusul bovin, Coronavirusul equin, Corona virusul uman OC43, Corona virusul uman HKU1, Coronavirusuri canine, Coronavirusul șobolanilor, Coronavirusul hepatitei murine, Coronavirusurile HKU 5 & HKU 9 și HKU4 ale liliecilor. Coronavirusuri asociate cu sindromul respirator acut sever: – umane: SARS CoV-1, MERS CoV, SARS CoV-2) – animale: lilieci, civeta de palmier, bursucul/ nevăstuica chineză
	Deltacorona virus	Specii	Coronavirusuri: curci, bronșita infecțioasă a puilor de găină, rațe, cormorani, fazani, porumbei, delfinul alb
	Gammacoronavirus	Specii	Coronavirusuri: rațe, porci, stârci

VACCINARE COVID-19 MODERNA: REACȚII ADVERSE

Clasificare pe aparate, sisteme și organe, conform MedDRA	Frecvența	Reacții adverse
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Limfadenopatii
	Foarte rare	Tromboze; Trombopenii cu hemoragii
Tulburări ale sistemului imunitar	Cu frecvență necunoscută	Anafilaxie Hipersensibilitate
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Rare	Paralizie facială periferică acută
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață/vărsături
Afecțiuni ale pielii și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupecii cutanată tranzitorie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Mialgie Artralgie
	Foarte frecvente	Durere la nivelul locului de administrare Oboseală Frisoare Pirexie Tumefiere la nivelul locului de administrare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Eritem la nivelul locului de administrare Urticarie la nivelul locului de administrare Erupecii la nivelul locului de administrare
	Mai puțin frecvente	Prurit la nivelul locului de administrare
	Rare	Tumefiere la nivelul feței

REAȚII ADVERSE LA VACCINUL PFIZER

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (21/10)	Frecvente (21/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (21/1.000 și <1/100)	Rare (21/10 000 și <1/1 000)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări hemotologice și limfatic			Limfadenopatie	Tromboză Trombopenii +/- hemoragii	
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții de hipersensibilitate (de exemplu erupție cutanată tranzitorie, prurit, urticarie, angioedem)		Anafilaxie
Tulburări psihice			Insomnie		
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee			Paralizie facială periferică acută	
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Greață, vărsături			
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie, Mialgie		Durere la nivelul extremităților		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Durere la nivelul locului de administrare a injecției; Fatigabilitate; Frisoane; Febră, Tumefiere la nivelul locului de administrare a injecției	Eritem la nivelul locului de administrare a injecției			

REAȚII ADVERSE LA VACCINUL Vaxzevria (ASTRAZENECA)

FRECVENȚA	REAȚII
Foarte frecvente (>1/10)	<ul style="list-style-type: none"> – sensibilitate, durere, căldură, prurit la nivelul locului de administrare a injecției – senzație de oboseală (fatigabilitate) sau stare generală de indispoziție – frisoane sau senzație de febrilitate – durere de cap – greață (senzație de rău) – durere articulară sau musculară
Frecvente (1/10)	<ul style="list-style-type: none"> – tumefacție, eritem la nivelul locului de administrare a injecției – febră (>38°C) – vărsături (stare de rău) sau diaree
Mai puțin frecvente (1/100)	<ul style="list-style-type: none"> – somnolență – amețeli – scădere a poftei de mâncare – adenopatii – transpirație excesivă, mâncărimi ale pielii sau erupții de piele
Rare / Foarte rare (>1/1 000 – 1/10 000)	<ul style="list-style-type: none"> – Tromboze – Trombopenii cu +/- hemoragii

REAȚII ADVERSE LA VACCINUL SINOVAC

FRECVENȚA	REAȚII
Foarte frecvente (>1/10)	<ul style="list-style-type: none"> – sensibilitate, durere, căldură, prurit la nivelul locului de administrare a injecției – senzație de oboseală (fatigabilitate) sau stare generală de indispoziție – frisoane sau senzație de febrilitate – durere de cap – greață (senzație de rău) – durere articulară sau musculară
Frecvente (1/10)	<ul style="list-style-type: none"> – tumefacție, eritem la nivelul locului de administrare a injecției – febră (>38°C) – vărsături (stare de rău) sau diaree
Mai puțin frecvente (1/100)	<ul style="list-style-type: none"> – somnolență – amețeli – scădere a poftei de mâncare – adenopatii – transpirație excesivă, mâncărimi ale pielii sau erupții de piele
Rare / Foarte rare (>1/1 000 – 1/10 000)	<ul style="list-style-type: none"> – Șoc anafilactic

REAȚII ADVERSE LA VACCINUL J&J

FRECVENȚA	REAȚII
Foarte frecvente (>1/10)	<ul style="list-style-type: none"> – durere de cap – greață – dureri musculare – durere la nivelul locului de administrare a injecției – stare de oboseală accentuată
Frecvente (1/10)	<ul style="list-style-type: none"> – nroșire la nivelul locului de administrare a injecției – umflare la nivelul locului de administrare a injecției – frisoane – durere articulară – tuse
Mai puțin frecvente (1/100)	<ul style="list-style-type: none"> – erupție trecătoare pe piele – slăbiciune musculară – durere la nivelul brațului sau piciorului – stare de slăbiciune – stare generală de rău – strănut – durere în gât – durere de spate – tremor – transpirație excesivă
Rare (1/1000)	<ul style="list-style-type: none"> – reacții alergice –urticarie
Foarte rare (1/10 000)	<ul style="list-style-type: none"> – tromboze +/- trombopenie cu hemoragii
Cu frecvență necunoscută	<ul style="list-style-type: none"> – Șoc anafilactic

Strategia de intervenție într-o pandemie presupune două tipuri de măsuri:

1. Farmaceutice

a. *prevenirea îmbolnăvirilor, reducerea complicațiilor și a deceselor*: vaccinarea antipandemică – prioritizată în funcție de importanța în intervenția comunitară și riscul de complicații și deces

b. *tratarea cazurilor severe/complicate*

- medicamente:
 - specifice (antivirale, antibiotice)
 - nespecifice (simptomatice și cele adecvate unei boli cronice preexistente compensate și decompensate)
- Terapie Intensivă
- ventilație/oxigenoterapie.

Fiind vorba de o posibilă pandemie determinată de un virus nou, dacă facem abstracție de faptul că putea fi vorba de o variantă a virusului SARS CoV-1, trebuia ca acest agent infecțios să fie studiat cu minuțiozitate și confirmat că este potențial pandemigen, ceea ce s-a întâmplat și a determinat OMS să declare în martie 2020 alertă mondială de debut a unei pandemii.

Pentru realizarea unui control al pandemiei în sensul preparării unui vaccin și a unor agenți medicamentoși specifici (antivirale) erau necesare studii pentru stabilirea țintelor pentru antivirale și componentele virale antigenice pentru obținerea de vaccin.

În acest context vom prezenta structura virusului SARS CoV-2 pentru a evidenția acele structuri virale importante pentru atingerea obiectivelor expuse mai sus.

Fiind un virus ARN s-a presupus că are o rată de mutații mare, ceea ce s-a dovedit în evoluția pandemiei, depășind ratele virusurilor gripale și fiind aproape de HIV, cunoscut ca virusul cu ratele de mutații cele mai mari.

Un alt caracter important al virusului SARS-CoV 2 este reprezentat de sensul pozitiv al genomului monocatenar ceea ce îl face infecțios fără a fi necesară particula întreagă.

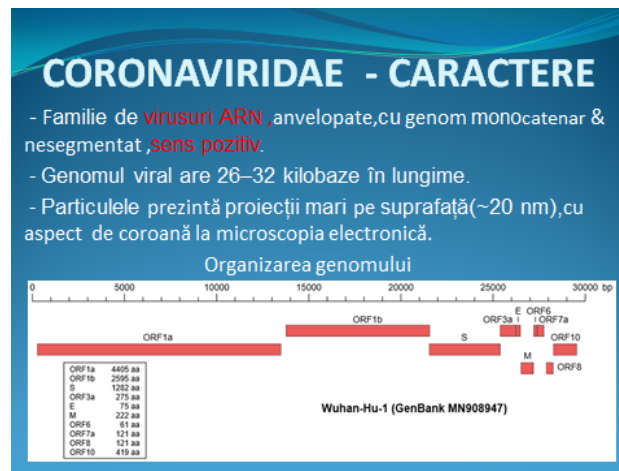
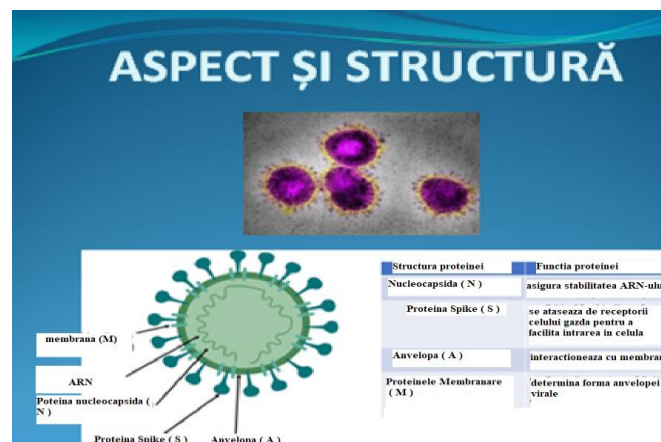


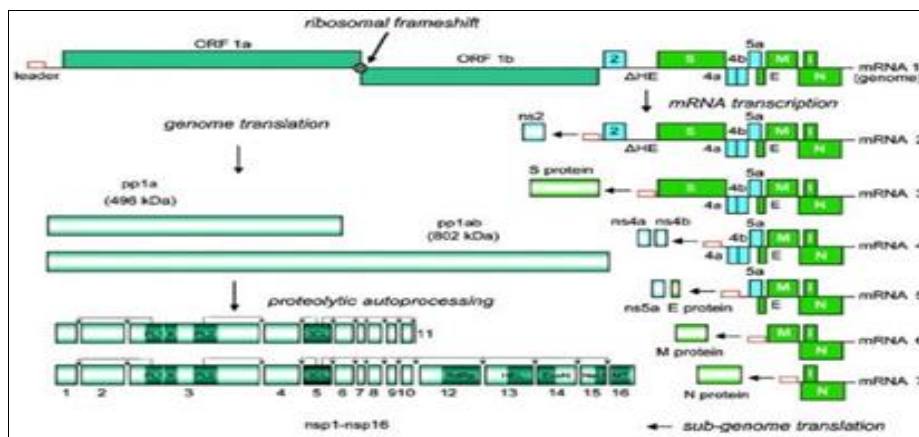
Figura 2

Dacă ne referim la componentele structurale virale posibile ținte ale antiviralelor și antigene pentru prepararea de vaccinuri acestea ar putea și sunt următoarele:

- ținte ale antiviralelor: ARN-replicaza, ARN-proteaza, ARN-polimeraza
- antigene pentru vaccinuri: proteina spike S (domeniul S1) supusă mutațiilor și recombinărilor; Proteina M (de membrană), Proteina E (de înveliș), NP (nucleoproteina) acestea din urmă fiind relativ conservate.



ȚINTE ALE GENOMULUI COVID-19 PENTRU TRATAMENT [3]



Importantă în elaborarea unor strategii optime în răspunsul anti-COVID-19 este și compararea între cele 3 virusuri din subfamilia betacoronavirinae (SARS-CoV-1, MERS-CoV și SARS-CoV-2) cu efecte severe în sănătatea umană.

COMPARAȚIE SARS-1, MERS-CoV ȘI SARS-CoV-2

VIRUS	SARS CoV1	MERS-CoV	SARS CoV2
Data apariției	februarie 2003	iunie 2012	decembrie 2019
Evoluție	Final de pandemie august 2004	În curs	În curs
Număr cazuri	Până în august 2004 = 8.098	Până în mai 2021 = 2.588 (din care 2133(82% în Arabia Saudită)	Până la 15.09.2021 = 226.746.956 (2,87%) Cele mai multe cazuri SUA = 42.288.206 (12,68%)
Decese	Până în august 2004 = 774 (10%)	Până în mai 2021 = 940 (36,3%), 796 în Arabia Saudită(37,3%)	Până la 15.09.2021 = 4.664.820 (2,05%) Cele mai multe decese SUA= 682.341(1, 61%)
Locul apariției primelor cazuri	China	Arabia Saudită	China
Răspândire	20 țări, cele mai multe cazuri în China	27 țări, 8 în Europa	În Iunie 225 țări În Europa 55 țări
Rezervorul de virus	Liliecii	Liliecii	Liliecii
Gazdă intermediară	Pisica Civet	Cămila dromader	Pangolinii
Similitudine genetică	cu Mers CoV = 98% cu SARS CoV-2 = 79, 5%	cu SARS CoV1 = 98%; cu SARS CoV-2 = 50%	cu SARS CoV-1 = 79, 5%; cu Mers CoV = 50%

(continuare)

Aspecte clinice-complicații	Infecție respiratorie acută cu dezvoltarea frecventă de pneumonii severe și +/- SDRA*, +/- Insuficiență renală	Infecție respiratorie acută cu dezvoltarea frecventă de pneumonii severe, +/- SDRA*, +/- insuficiență renală	Infecție respiratorie acută cu dezvoltarea frecventă de pneumonii severe și +/- SDRA*,insuficiențe multi-organ +/- sindrom de trombopenie +/- cu hemoragii și tromboze
****RO	2-4	1,5-2,5	1,4-3,4
SEVERITATE	80% forme ușoare și medii, 20% severe	60% forme ușoare și medii, forme severe 40%	78%forme ușoare și medii, 14% forme severe, 6% forme critice, 2% asimptomatice
VACCIN	NU	ÎN STUDIU DE FAZĂ II	MAI MULTE VACCINURI ÎN APLICARE DE MASĂ LA NIVEL MONDIAL
ANTIVIRALE	NU	NU	ÎN STUDII

*Sindromul de detresă respiratorie acută
– SDRA ușor: $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2^{**} / \text{FiO}_2^{***} \leq 300 \text{ mmHg}$
– SDRA moderat: $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mHg}$
– SDRA sever: $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$.

** PaO₂ = presiunea parțială a oxigenului
*** FiO₂ = fracție de oxigen inspirat
**** Ro = rata de reproducere a cazurilor

Din comparație se observă:

- analiza genetică evidențiază că liliecii sunt rezervorul de virus comun la cele trei virusuri, iar gazdele intermediare sunt diferite animale sălbatice.
- manifestările clinice și complicațiile sunt asemănătoare.
- COVID-19 (SARS CoV-2) are cea mai mare rată de reproducere a cazurilor.
- SARS CoV-1 a determinat un focar epidemic sever în China cu tendință de extindere și cazuri de export în alte țări ale lumii, MERS CoV a determinat un focar sever în Arabia Saudită care continuă prin cazuri izolate locale și cazuri de export în unele țări din lume, iar SARS CoV2 a debutat ca un focar sever în China cu extindere locală rapidă și transformare în circa trei luni într-o pandemie cu evoluție în mai multe valuri.

2. Nefarmaceutice

a. Scopuri:

- întârzierea creșterii exponențiale a cazurilor pentru „câștigarea de timp” necesar producției și distribuției de vaccin pandemic
- scăderea maximului epidemic
- reducerea numărului total de cazuri și implicit a complicațiilor și a deceselor

b. Tipuri:

- izolare la domiciliu a contactilor bolnavilor(adulți și copii)
- *distanțarea socială a copiilor*:
 - întreruperea activităților școlare, preșcolare și universitare și a tuturor programelor educaționale
 - suspendarea activităților culturale/sportive adresate copiilor

- *distanțarea socială a adulților*:
 - reducerea contactelor profesionale: teleconferințe, lucru la domiciliu
 - suspendarea: spectacolelor artistice, conferințelor, competițiilor sportive
 - reducerea utilizării mijloacelor de transport în comun
- *crearea de stocuri la domiciliu de*: alimente neperisabile, medicamente, obiecte/materiale pentru igienă pentru evitarea aglomerării din magazine/farmacii etc.
- purtarea măștilor de protecție în locațiile comunitare care implică contacte interumane multiple (locuri de muncă esențiale, mijloace de transport în comun etc.)
- spălarea frecventă a mâinilor cu apă și săpun sau folosirea de soluții dezinfectante

Trebuie menționat că aplicarea măsurilor nefarmaceutice trebuie să țină cont de severitatea pandemiei care se calculează după rata de fatalitate.

Conform CDC – Atlanta [4] severitatea unei pandemii poate avea următoarele categorii rezultate mai jos.

Rate de fatalitate în funcție de indicele de severitate al pandemiei(CDC – ATLANTA)		
Rata de fatalitate	Categoria de severitate	Numărul de decese așteptat
>2% [‡]	categoria 5	36 - 49 mil.
1,0- <2%	categoria 4	18 - 27 mil.
0,5- <1%	categoria 3	9 - 18 mil.
0,1- <0,5%	categoria 2	1,8 - 8 mil.
<0,1%	categoria 1	1 - 1,5 mil.

ROMÂNIA

Rata de fatalitate	Categoria de severitate	Numărul de decese așteptat
>2% [‡]	categoria 5	130.000 - 160.000
1,0- <2%	categoria 4	65.000 – 98.000
0,5- <1%	categoria 3	32.600 – 59.000
0,1- <0,5%	categoria 2	6.500 – 26.000
<0,1%	categoria 1	3.300 – 6.000

[‡]Pandemia din 1918

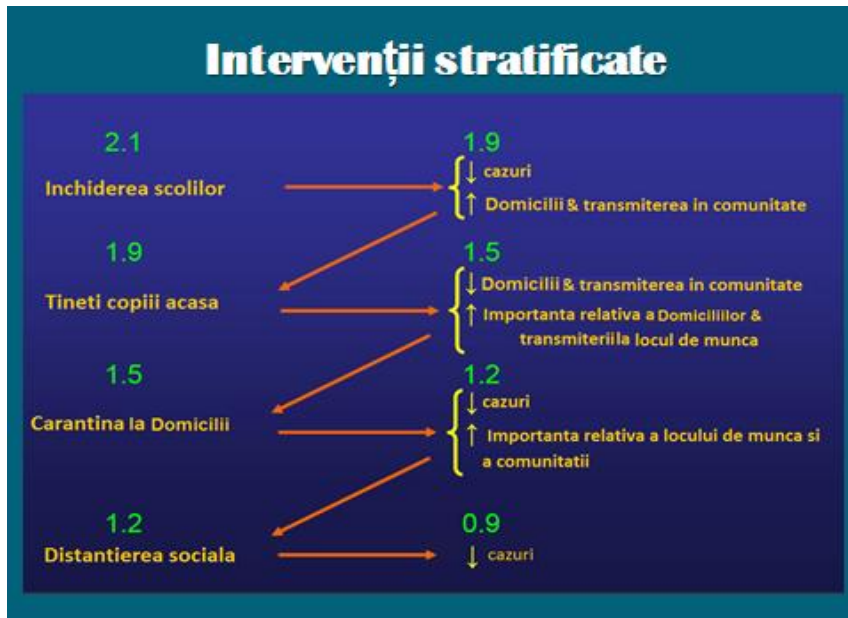
Intervențiile în funcție de locație și categoria de severitate [4,5] pot fi:

Intervenții în funcție de locație	Index de severitate pandemică		
	1	2 și 3	4 și 5
DOMICILIU <i>Epurare voluntară</i> a bolnavilor (adulti, copii) cu tratament antiviral (disponibil și indicat) <i>Ceranțina voluntară</i> a membrilor de familie și a colocatarilor persoanelor bolnave (adulti, copii), combinată cu profilaxie antivirală dacă este efectivă, realizabilă și în cantitate suficientă	Recomandată In general nerecomandată	Recomandată De luat în considerare	Recomandată Recomandată
ȘCOALĂ <i>Diminuarea vizitelor a copiilor</i> - suspendarea activităților (vacanțe) din școli și întreruperea amănunțită a programelor de îngrijire a copiilor - reducerea contactului social în afara școlii și a aglomerațiilor comunitare	In general nerecomandată In general nerecomandată	De luat în considerare: 4 săptămâni De luat în considerare: 4 săptămâni	Recomandată: 12 săptămâni Recomandată: 12 săptămâni
LOCUL DE MUNCĂ/COMUNITATE - scăderea contactelor sociale: încurajarea teleconferințelor ca alternativă la întâlnirile „față în față” - creșterea distanțelor între persoane în transportul public și la locul de muncă - modificarea/amanușea/anularea adunurilor (manifestații publice selectate pentru realizarea distanțării sociale; evenimente pe stadioane, concerte, competiții în sală, spectacole teatru/opera) - modificarea programului la locul de muncă și a practicilor de lucru (lucru la distanță, schimbarea amplasamentului)	In general nerecomandată In general nerecomandată In general nerecomandată In general nerecomandată	De luat în considerare De luat în considerare De luat în considerare De luat în considerare	Recomandată Recomandată Recomandată Recomandată

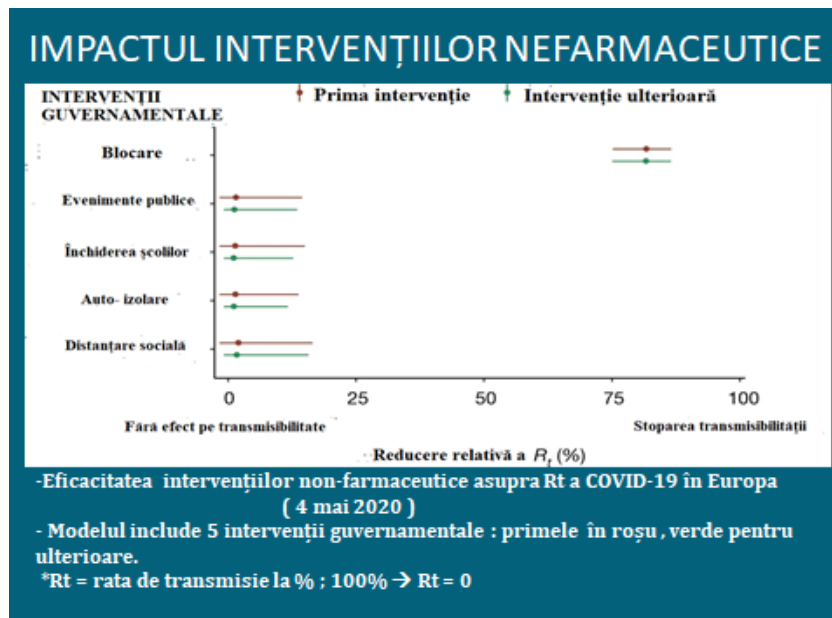
Efectele intervențiilor nefarmaceutice pot fi [6]:



iar scăderea indicelui de reproducere a cazurilor R_0 se evidențiază după aplicarea intervențiilor stratificate [7]:



După aproape 5 luni de aplicare a intervențiilor nefarmaceutice în Europa în pandemia COVID-19 au fost următoarele efecte [8]:



DEZVOLTAREA VACCINURILOR COVID-19

La scurt timp după anunțul autorităților chineze despre iminența extinderii rapide a focarului de la Wuhan, gravitatea cazurilor și rezultatele studiilor efectuate de diferite institute de prestigiu din lume, OMS la circa două luni de analize și dezbateri ale experților declară debutul unei pandemii cu un nou virus corona similar cu SARS-CoV-1.

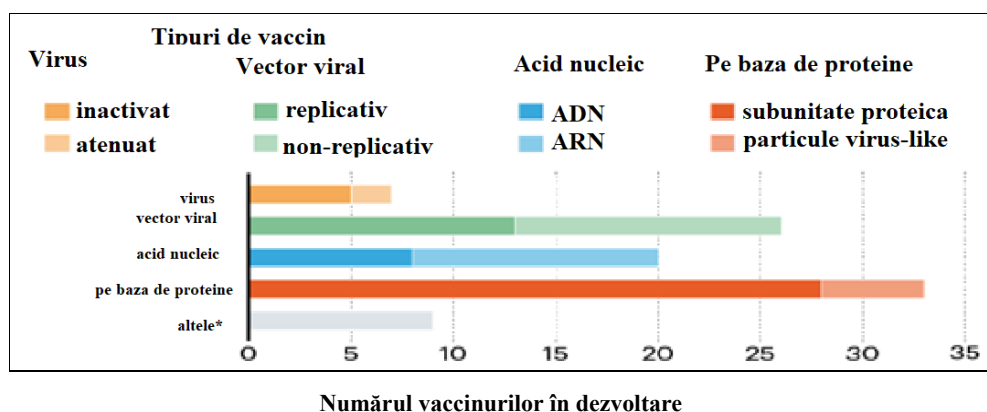
În această situație asemănătoare cu cea a unei pandemii de gripă, laboratoarele și institutele de cercetare, dar și marii producători au declanșat procesul de prepararea a unui vaccin specific.

Fiind un vaccin nou se conturează următoarele aspecte:

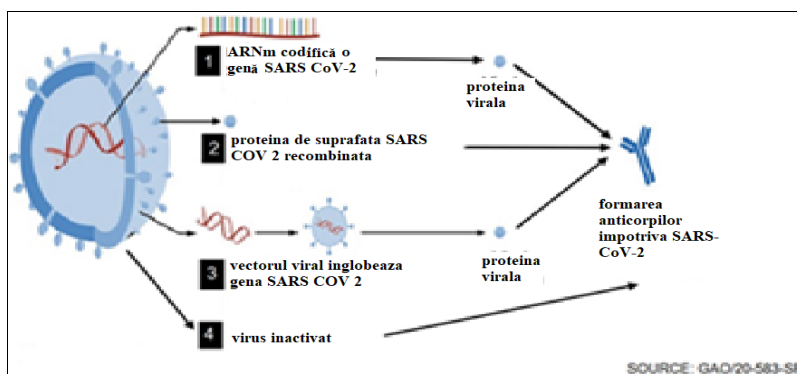
- urgența disponibilității unui vaccin într-un interval de timp cât mai scurt
- creșterea eficacității vaccinului în comparație cu vaccinul gripal sezonier și pandemic din 2009 cu o eficacitate în medie de 66%.
- creșterea capacităților de producție pentru a acoperi necesarul de vaccin la nivel mondial.

Abordarea preparării unui vaccin pandemic COVID-19 a evidențiat mai multe moduri de preparare:

MODURI DE PREPARARE A VACCINURILOR COVID-19 [9–11]



* Alte eforturi includ testarea vaccinurilor utilizate pentru lupta împotriva altor boli cum ar fi tuberculoza, care ar putea oferi o protecție și împotriva SARS-CoV-2 printr-un răspuns imun general.



Înainte de anunțul OMS al debutului pandemiei COVID-19 pe 11 martie 2020 laboratoarele și institutele de cercetare și producătorii de vaccinuri au demarat procedurile de preparare a noului vaccin pandemic.

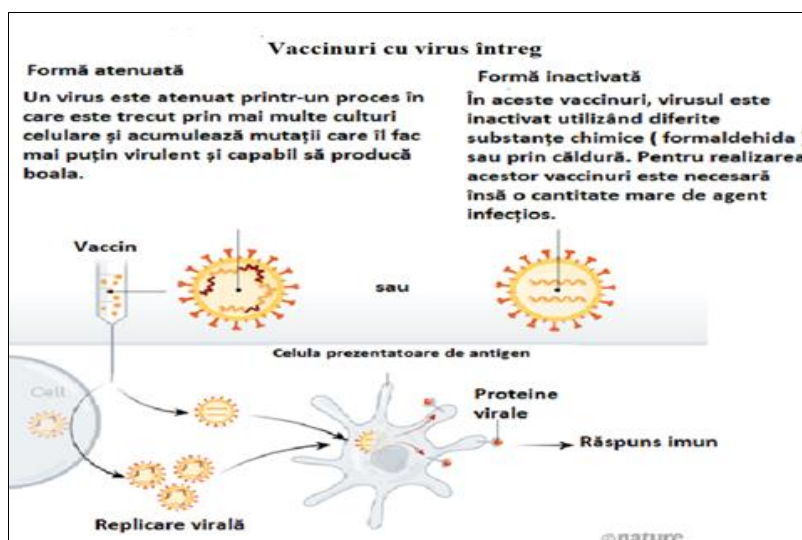
S-au stabilit modurile de preparare, alegerea unuia dintre acestea, urmată de o planificare a etapelor obținerii și controalelor.

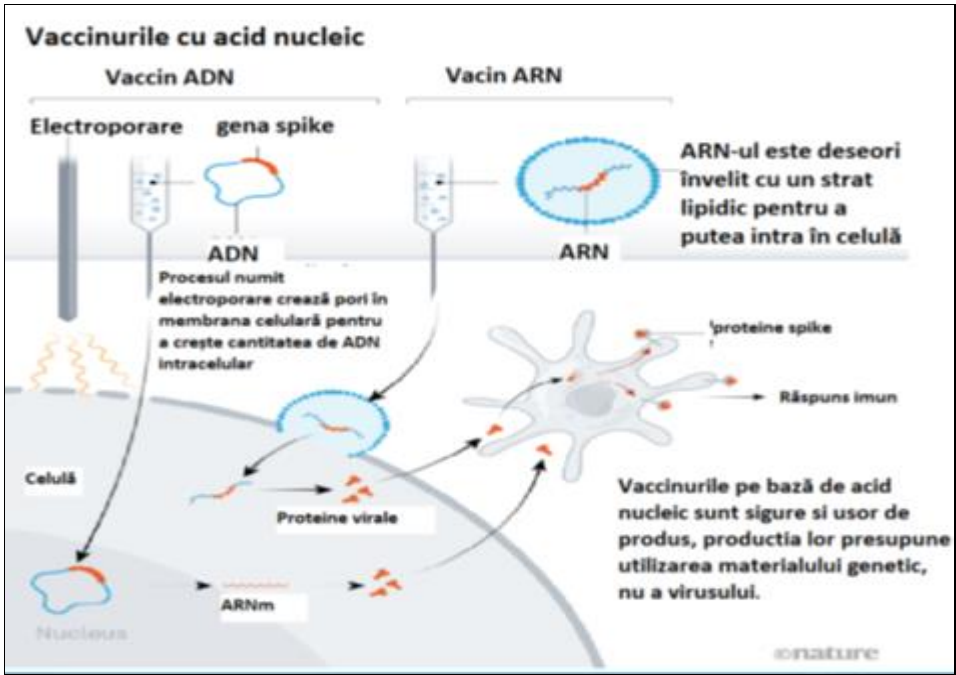
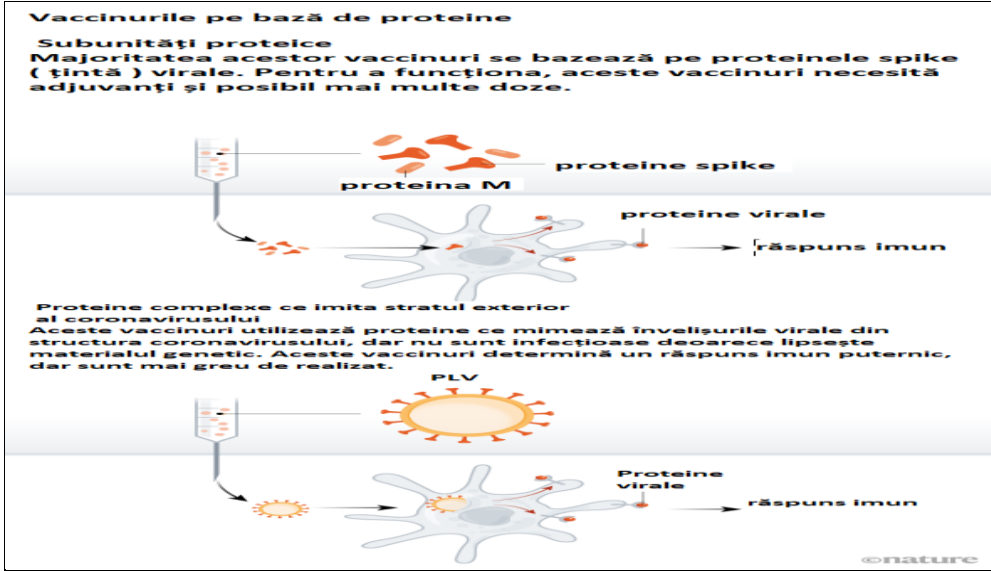
Față de procedurile tradiționale de preparare a vaccinurilor s-au propus de către specialiști două noi moduri care să crească eficacitatea acestora.

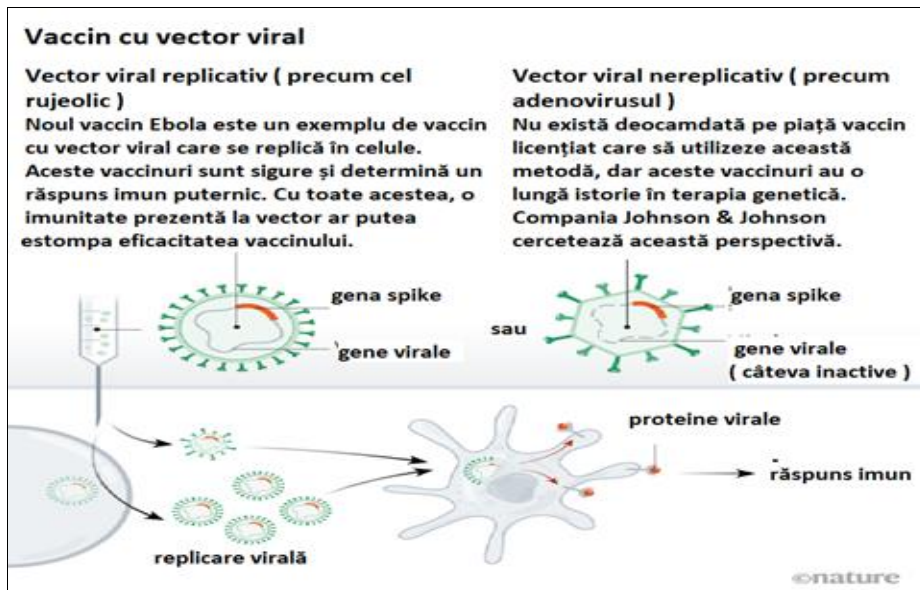
Modurile noi de producere ale vaccinurilor sunt de mai mulți ani în studiu și sunt considerate viitorul tuturor vaccinurilor pentru bolile cu impact în sănătatea publică.

- Vaccin pe bază de ARNm în care se inseră gena care codifică proteina Spike S
- Vaccin pe bază de virus vector nereplicativ care are inserată gena care codifică proteina Spike S

Vom prezenta în continuare modul în care acționează fiecare vaccin [9]:

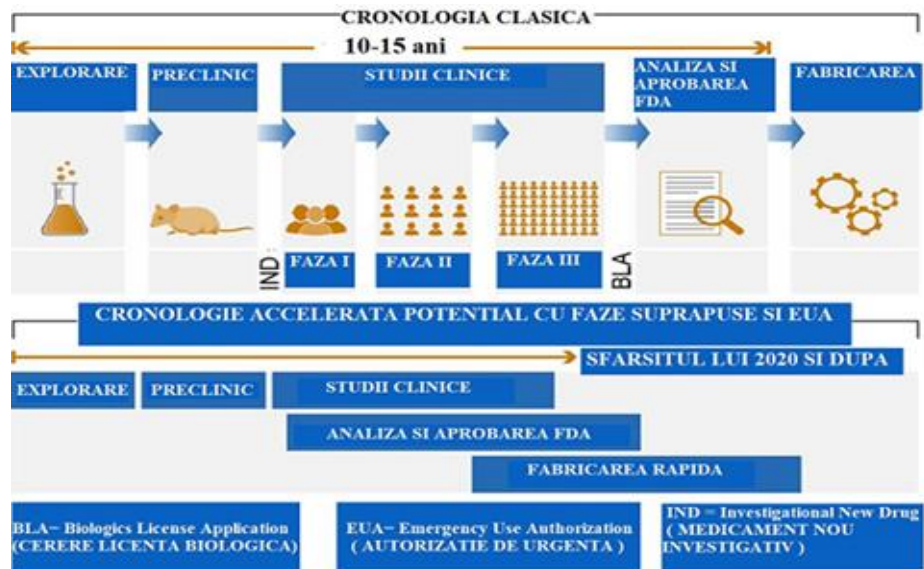






După obținerea candidaților pentru vaccin urmează controlul acestora după o metodologie stabilită de OMS și autoritățile de control al medicamentelor (inclusiv vaccinurile) regionale (EMA, FDA etc.) și naționale, dar și în acord cu Farmacopeea internațională, Farmacopeea europeană, Farmacopeea americană etc.

PROCESUL DE PREPARARE ȘI CONTROL AL VACCINURILOR [12]



SURSA: GAO analysis of GAO-20-215SP, FDA, HHS, and Pharmaceutical Research and Manufacturers of America

În prezentarea etapelor controlului unui medicament (vaccin) nou se remarcă două situații:

- Medicament (vaccin) pentru o situație obișnuită
- Medicament (vaccin) pentru o situație de urgență (pandemie, epidemie severă)

În cazul situației de urgență există un proces accelerat și comprimat de controale care micșorează perioada la circa 1 an față de circa 10 ani.

ETAPELE PREPARĂRII, CONTROALELOR ȘI APROBĂRII VACCINURILOR (INCLUSIV COVID-19) [13]

I. DE LABORATOR ȘI FARMACEUTICE

1. De laborator

a. vaccin inactivat

- Izolarea virusului pe cultură celulară (VERO) în laborator de nivel 3 (BSL 3)
- Inactivarea cu formol și controlul acesteia
- Prepararea suspensiei
 - control de sterilitate
 - adăugare de adjuvant (fosfat de aluminiu);

b. vaccinuri ARNm

- obținerea în laborator a moleculei ARNm pe matriță de ADN cu ARN polimerază inserarea genei care codifică proteina Spike S;

c. vaccinuri cu vector viral

- virus folosit: adenovirus 26 sau 5 patogen pentru cimpanzei, nepatogen și nereplicativ la om cultivare pe HEK293 (*human embryonic kidney*) (inserarea genei care codifică proteina Spike S în ADN virusului;

d. vaccin pe bază de proteină recombinantă

- obținerea de proteină Spike S (domeniu de legare la receptor) din drojdii
- obținerea de proteină Spike S sintetică și adăugare de adjuvant.

2. Studii farmacologice

- controlul purității componentelor
- activitatea biologică
- stabilirea *timing*-ului preparării
- stabilirea *timing*-ului controalelor pentru fiecare lot de vaccin
- stabilirea cantității *per doză*
- stabilirea numărului de doze și intervalul între ele
- stabilirea condițiilor de stocare și transport.

II. STUDII PRECLINICE (la animale)

- Alegerea animalelor pentru studiu
- Alegerea căii de administrare
- Stabilirea tipului de răspuns imun urmărit
- Identificarea unor probleme de siguranță
- Asigurarea că vaccinul nu afectează fertilitatea
- Monitorizarea toxicității și supraviețuirea animalelor
- Determinarea titrului de anticorpi la intervale prestabilite
- Eventual studii de *challenge* care să evidențieze protecția față de boală după expunerea la virus
- Urmărirea afectării organelor animale din studiu de către vaccin.

N.B.

- Dacă studiile preclinice sunt favorabile se poate trece la studiile clinice (la om):
- Lipsa de toxicitate
- Siguranța (rectogenitate redusă)
- Titru de anticorpi înalt
- Protecție la expunerea la virus.

III. STUDIILE CLINICE (la oameni)

Aceste studii urmăresc:

- Dacă vaccinul este sigur: nu provoacă efecte secundare severe și nu afectează viața subiecților
- Dacă vaccinul este eficace: protejează față de infecție / boală
- Dacă vaccinul determină un răspuns imun robust (titru înalt de anticorpi neutralizanți)
- Față de studiile clinice din situații obișnuite care au patru faze, în situațiile de urgență se efectuează trei faze.

1. *Studiu de fază I*: număr mic de subiecți (20–100 voluntari sănătoși)

- se urmărește:
 - *Răspuns imun așteptat?*
 - *Se poate trece la studii mai ample?*
 - *Ce doze sunt optime?*

2. *Studiu de fază II*: număr mai mare de subiecți (mai multe sute de voluntari)

- se urmărește:
 - *Cele mai bune doze de utilizat?*
 - *Cele mai frecvente efecte secundare?*
 - *Răspuns imun optim la mai mulți subiecți?*

3. *Studiu de fază III*: număr mare de subiecți (mai multe mii de voluntari)

- se urmărește:
 - *Cum protejează vaccinul împotriva bolilor comparativ cu placebo sau cu un vaccin non-COVID*
 - *Mai puține efecte secundare*
 - Măsurarea beneficiilor vaccinului
 - Prevenirea bolii simptomatice ca principală măsură a beneficiului
 - Mai puține boli cu simptome la persoanele cărora li s-a administrat vaccin comparativ cu placebo
 - Alte beneficii probabil incerte la aprobare și mai clare după administrarea vaccinului:
 - Protecția pe termen lung
 - Prevenirea infecției (cazuri asimptomatice)
 - Prevenirea transmiterii virusului în comunitate – necesită studii specifice după aprobare
 - Niveluri de eficacitate
 - Studii concepute pentru a demonstra eficacitatea de 50% sau mai mult
 - Eficacitate de 50% înseamnă că vaccinul previne jumătate din cazurile de COVID-19 simptomatice în comparație cu placebo
 - Eficacitate de 90% înseamnă că vaccinul previne nouă din 10 cazuri de COVID-19 simptomatice, comparativ cu placebo.
 - Eficacitate și siguranță
 - Număr mare de adulți (peste 30.000)
 - În mod ideal, un sfert din toți participanții să fie cu vârsta > 65 de ani
 - Unele persoane cu boli subiacente cu risc de COVID-19 sever
 - Unele studii includ adolescenți cu vârsta peste 16 ani
 - Copiii mai mici trebuie studiați după analizarea datelor la adulți și adolescenți
 - Unele minorități să fie reprezentate
 - Date de urmărire pentru cel puțin 6 săptămâni de la ultima doză de vaccin
 - Cele mai multe reacții adverse apar în decurs de 4–6 săptămâni de la administrarea unei doze
 - Investigația va dura cel puțin 1 an: pentru a estima protecția pe termen mai lung și efecte secundare cu frecvență mai mică.

N.B. Studiile clinice trebuie să aibă în mod obligatoriu avizul Comisiei Naționale de Etică.

IV. EVALUARE ȘI DECIZIE

- Conform reglementărilor internaționale evaluarea datelor referitoare la studiile de laborator și studiile farmaceutice, studiile preclinice și studiile clinice se face de către autoritățile naționale de control al medicamentelor de uz uman (inclusiv vaccinuri) care eliberează un aviz de folosire a

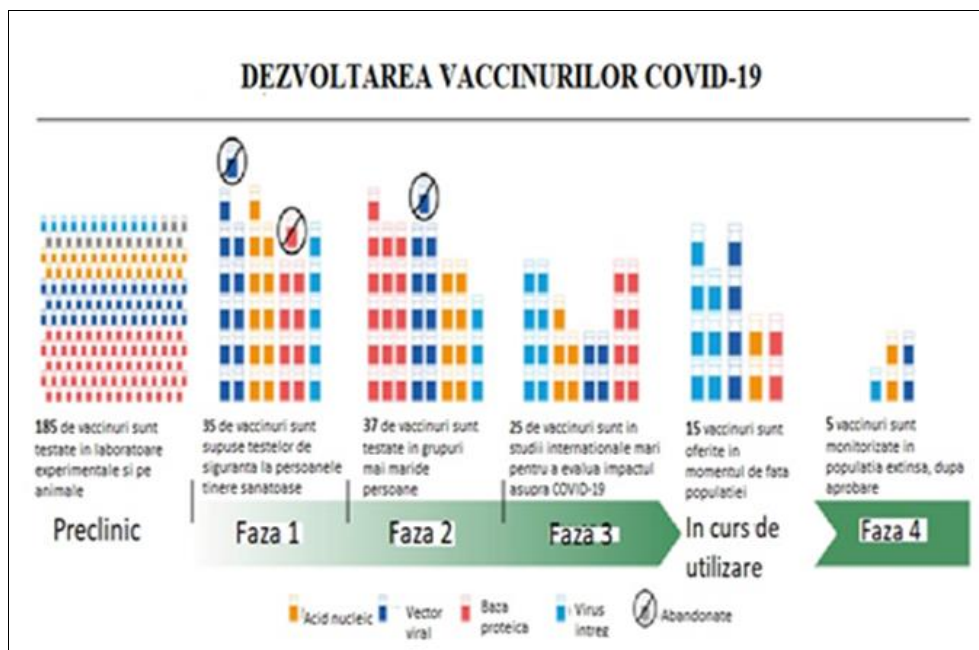
- medicamentului (vaccin) la om, iar dacă medicamentul este produs într-o altă regiune a globului, avizul va eliberat de către agenția regională de control, pentru Europa aceasta fiind EMA (Agenția Europeană a Medicamentului) și apoi de către agenția de control din țara care va folosi medicamentul (vaccinul).
- În mod particular în cazul unui producător din Europa avizul național trebuie validat de EMA.

V. PREPARAREA LA SCARĂ INDUSTRIALĂ A VACCINULUI

VI. SUPRAVEGHEREA POST-MARKETING A VACCINULUI

- Se vor urmări:
 - efectele secundare ale vaccinului
 - protecția pe termen lung
 - transmisia comunitară
 - reducerea cazurilor și a deceselor
 - eficacitatea vaccinului
 - respectarea instrucțiunilor de folosire și păstrare a vaccinului

PROCESUL DE DEZVOLTARE AL VACCINURILOR COVID-19 ÎN LUME [15]



De la începutul pandemiei au fost preparate circa 185 de candidați de vaccin folosind ARNm, vectori virali, proteine recombinante și vaccinuri cu virus întreg, doar 95 au trecut de studiile preclinice și fost testate pe persoane sănătoase într-un studiu de fază I, apoi 37 au fost testate pe grupuri mai mari de persoane în studii de fază II. În continuare 25 au fost testate în studii de fază III internaționale pentru a evalua impactul asupra COVID-19, dar numai 15 au fost oferite pentru utilizare pe scară largă. În momentul de față 5 vaccinuri sunt folosite în populații extinse.

De mare importanță în procesul de dezvoltare a vaccinurilor COVID-19 o au studiile clinice și în special cel de fază III.

Rezultatele acestora sunt analizate cu rigurozitate de către autoritățile de control, iar dacă în desfășurarea acestora se produc efecte care sunt considerate dăunătoare (efecte secundare severe) sau răspuns imun suboptimal acestea se întrerup în orice fază a procesului și după o analiză se poate abandona controlul vaccinului respectiv.

După analiza produsului care primește avizul de folosire la om, rezultatele studiilor clinice devin publice.

Este util să prezentăm la vaccinurile autorizate caracteristici importante ale acestora, dar și efectele secundare așteptate, dozajul, numărul de doze, tipul de vaccin, calea de administrare și modul de stocare și transport, aspecte care fac obiectul fiecărui prospect al vaccinului respectiv [16].

VACCINURI COVID-19 : AUTORIZATE [NAȚIONAL (+FDA), INTERNAȚIONAL (OMS: URGENȚĂ), REGIONAL (EMA)] ÎN UZ									
VACCINURI CU VECTOR VIRAL									
DENUMIRE	PRODUCĂTOR	DATA AUTORIZĂRII ÎN TARA DE ORIGINE	DATA AUTORIZĂRII ÎN UE / ÎN ROMÂNIA	NR : DOZE	EFICACITATE	CONDIȚII RĂSTRARE	CALE	GRUPA TINTĂ	PREȚ
Vaxzevria ChAdOx1-S (recombinan)	ASTRA Zeneca & Oxford	12.01.2021 Marea Britanie	UE (EMA) : 29.01.2021/ România : 12.02.2021	2 (0-30z /120 z)	70-76 %	2°C-8 °C	Im	≥ 18 ani	2,15 \$
J&J COVID-19	Janssen-Cilag International NV	11.03.2021 SUA- FDA	UE (EMA) : 29.03.2021/ România : 3.05.2021	1	66-72 %	2°C-8°C	Im	≥ 18 ani	105
SPUTNIK-5 Gam-COVID- Vac	Gamaleya National Centre of Epidemiology and Microbiology Institute	11.08.2020 Rusia	Autorizat în țări din : Asia , America - Sud Africa . UE : Ungaria Verificare / avizare : EMA (4.03.2021); Listă urgentă OMS (27.05.2021).	2 (0-30 z)	91% (în studiul de fază III). Valori mai mici 58-78 % în Brazilia , India)	2°C-8°C	Im	≥ 18 ani	105

VACCINURI COVID-19 : AUTORIZATE [NAȚIONAL (+FDA) , INTERNAȚIONAL (OMS: URGENȚĂ) , REGIONAL (EMA)] ÎN UZ

VACCINURI ARN (NUCLEOZIDE MODIFICATE)

DENUMIRE	PRODUCĂTOR	DATA AUTORIZĂRII ÎN TARA DE ORIGINE	DATA AUTORIZĂRII ÎN UE / ÎN ROMÂNIA	NR. DOZE	EFICACITATE	CONDIȚII PĂSTRARE	CALE	GRUPA ȚINTĂ	PREȚ
BNT162b2C COMIRNATY	Pfizer, Inc., & BioNTech	SUA -FDA: 11.12.2020	UE (EMA): 21.12.2020 România : 23.12.2020	2 (0-21 z)	95%	Flacon congelat (-70°C) : 6 luni sau 14z (transport) la - 25°C -15°C; Flacon decongelat +2°C-8°C : 1 lună; 2 ore la t° camerei	i.m	≥ 18 ani; din 28.05 2021 și la 12-15 ani	19,50 \$
COVID -19 mRNA VACCINE - 1273	MODERNA TX Inc. – NIAID	SUA-FDA : 19.12.2020	UE(EMA) : 26.01.2021 România : 2.02.2021	2 (0-28 z)	95%	2°-8 °C	i.m	≥ 18 ani	25-37\$

VACCINURI INACTIVATE

DENUMIRE	PRODUCĂTOR	DATA AUTORIZĂRII ÎN TARA DE ORIGINE	DATA AUTORIZĂRII ÎN UE / ÎN ROMÂNIA	NR: DOZE	CALE	EFICACITATE	CONDIȚII PĂSTRARE	GRUPA ȚINTĂ	PREȚ
CoronaVac	Sinovac Biotech CHINA	3.03.2021 China	- Autorizație de urgență în : mai multe țări din Asia , Africa - America de Sud - UE (fără aviz EMA) : Ungaria - Moldova - Lista de urgență OMS : 1.06.2021	2 (0-14/30z)	i.m	65-84 %	2° C-8 °C	≥ 18 ani	29,75 \$

EFECTELE SECUNDARE AL VACCINURILOR [17]

Efectele secundare ale vaccinurilor pot fi clasificate după frecvență și după severitate. Ele mai pot fi imediate și tardive, locale și generale, așteptate și neașteptate.

Conform reglementărilor internaționale și naționale efectele secundare ale vaccinurilor:

- sunt aduse la cunoștința vaccinatului înaintea imunizării
- sunt urmărite timp de 21 zile și anunțate telefonic sau direct la unitatea vaccinatoare, la medicul de familie și în funcție de severitate vaccinatul solicită ambulanța sau se prezintă la camera de gardă a spitalelor.
- ele se înregistrează în evidențele naționale RAPI (reacții adverse post-imunizare) și se analizează dacă sunt asociate cu vaccinarea
- reacțiile neașteptate și/sau severe se analizează de un grup de specialiști care stabilesc dacă sunt determinate de vaccin.

REAȚII ADVERSE ALE VACCINURILOR COVID-19

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$)
- Foarte rare ($< 1/10.000$)
- Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datelor disponibile) .

N.B. Majoritatea reacțiilor adverse se evidențiază în studiile clinice , dar la aplicarea în masă a vaccinurilor se pot observa și alte reacții care completează lista acestora .

REAȚII ADVERSE LA VACCINUL PFIZER

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1.000 și <1/100)	Rare (≥1/10.000 și <1/1.000)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări hematologice și limfatice			Linfadenopatie	Tromboze Trombozeții +/- hemoragii	
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții de hipersensibilitate (de exemplu erupție cutanată tranzitorie, prurit, urticarie, angioedem)		Anafilaxie
Tulburări psihice			Insomnie		
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee			Paralizie facială periferică acută	
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Greață, vărsături			
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie; Mialgie		Durere la nivelul extremităților		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Durere la nivelul locului de administrare a injecției; Fatigabilitate; Frisoane; Febrile Tumefacție la nivelul locului de administrare a injecției	Eritem la nivelul locului de administrare a injecției			

REAȚII ADVERSE LA VACCINUL Vaxzevria (ASTRA ZENECA)

FRECVENȚA	REAȚII
FOARTE FRECVENTE (>1/10)	-sensibilitate, durere, căldură, prurit la nivelul locului de administrare a injecției - senzație de oboseală (fatigabilitate) sau stare generală de indispoziție - frisoane sau senzație de febrilitate - durere de cap - greață (senzație de rău) - durere articulară sau musculară
FRECVENTE (1/10)	- tumefacție „eritem” la nivelul locului de administrare a injecției - febră (>38°C) - vărsături (stare de rău) sau diaree
MAI PUȚIN FRECVENTE (1/100)	- somnolență - amețeli - scădere a poftei de mâncare - adenopatii - transpirație excesivă, mâncărimi ale pielii sau erupții pe piele
RARE / FOARTE RARE (>1/10.000 - 1/10.000)	Tromboze Trombozeții cu +/- hemoragii

VACCIN COVID -19 MODERNA : REACȚII ADVERSE

Clasificare pe aparate, sisteme și organe, conform MedDRA	Frecvența	Reacții adverse
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente Foarte rare	Limfadenopatii Tromboze ; Trombopenii cu hemoragii
Tulburări ale sistemului imunitar	Cu frecvență necunoscută	Anafilaxie Hipersensibilitate
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente Rare	Cefalee Paralizie facială periferică acută
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață/vărsături
Afecțiuni ale pielii și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Mialgie Artralgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Durere la nivelul locului de administrare Oboseală Frisoare Pirexie Tumefiere la nivelul locului de administrare
	Frecvente	Eritem la nivelul locului de administrare Urticarie la nivelul locului de administrare Erupție la nivelul locului de administrare
	Mai puțin frecvente	Prurit la nivelul locului de administrare
	Rare	Tumefiere la nivelul feței**

REAȚII ADVERSE LA VACCINUL SINOVA

FRECVENȚA	REAȚII
FOARTE FRECVENTE (>1/10)	-sensibilitate, durere, căldură, prurit la nivelul locului de administrare a injecției - senzație de oboseală (fatigabilitate) sau stare generală de indispoziție - frisoane sau senzație de febrilitate - durere de cap - greață (senzație de rău) - dureri articulare sau musculare
FRECVENTE (1/10)	- tumefacție ,eritem la nivelul locului de administrare a injecției - febră (>38°C) - vărsături (stare de rău) sau diaree
MAI PUȚIN FRECVENTE (1/100)	- somnolență - amețeli - scădere a poftei de mâncare - adenopatii - transpirație excesivă, mâncărimi ale pielii sau erupții pe piele
RARE / FOARTE RARE (>1/1000 - 1/10.000)	Șoc anafilactic

REAȚII ADVERSE LA VACCINUL J&J	
FRECVENȚA	REAȚII
Foarte frecvente (>1/10)	<ul style="list-style-type: none"> • durere de cap • greață • dureri musculare • durere la nivelul locului de administrare a injecției • stare de oboseală accentuată
Frecvente (1/10)	<ul style="list-style-type: none"> • înroșire la nivelul locului de administrare a injecției • umflare la nivelul locului de administrare a injecției • frisoane • durere articulară • tuse
Mai puțin frecvente (1/10)	<ul style="list-style-type: none"> • erupție trecătoare pe piele • slăbiciune musculară • durere la nivelul brațului sau piciorului • stare de slăbiciune • stare generală de rău • strănut • durere în gât • durere de spate • tremor • transpirație excesivă
Rare (1/1000)	<ul style="list-style-type: none"> • reacții alergice - urticarie
Foarte rare (1/ 10.000)	- Tromboze +/- trombopenie cu hemoragii
Cu frecvență necunoscută	- șoc anafilactic

Vom prezenta unul dintre efectele severe apărute după administrarea unor vaccinuri COVID-19: TROMBOZELE și TROMBOPENIILE (+/- HEMORAGII) [18,19]:

„CDC: Formarea cheagurilor de sânge în vasele de sânge, în combinație cu niveluri scăzute de trombocite (cunoscut sub numele de tromboză cu sindrom de trombo-citopenie sau TTS), a apărut la mai puțin de una din 10.000 de persoane, la una până la două săptămâni după vaccinare. CDC a găsit TTS la «o rată de aproximativ 7 la un milion de femei vaccinate între 18 și 49 de ani» și avertizează că «femeile mai mici de 50 de ani ar trebui să fie conștiente în special de riscul crescut al acestui eveniment advers rar». Există alte vaccinuri COVID-19 disponibile pentru care acest risc nu a fost observat. În special, începând cu 23 aprilie 2021, [TTS] nu a fost legat de vaccinurile Pfizer-BioNTech sau Moderna COVID-19 după peste 210 milioane de doze administrate.”

Mecanisme – ipoteze:

- rolul anticorpilor împotriva factorului plachetar 4 (PF4),
- interacțiunea directă între adenovirusul vector și trombocite,
- reactivitatea încrucișată a anticorpilor anti-SARS-CoV-2 proteină Spike cu PF4,
- reactivitatea încrucișată a anticorpilor anti-adenovirus cu PF4,
- interacțiunea între proteina Spike și trombocite,
- expresia plachetară a proteinei Spike și răspuns imunitar ulterior, dar și expresia plachetară a altor proteine adenovirale și reacțiile ulterioare.

Elucidarea cauzelor acestor evenimente adverse este esențială pentru luarea de măsuri de precauție și gestionarea ezitării vaccinale legate la anumite vaccinuri sau chiar la toate vaccinurile COVID-19. Cu toate acestea, trebuie subliniat faptul că reacțiile raportate de trombocitopenie trombotică sunt în prezent sporadice, semnificativ mai puțin frecvente decât în COVID-19 și chiar dacă acestea rezultă din vaccinare, beneficiile vaccinurilor COVID-19 depășesc încă cu mult riscurile potențiale.

- Frecvența trombozei cu trombopenie observată la diferite vaccinuri:
 - PFIZER: 15 cazuri/ 18.841.309 vaccinări
 - ASTRA ZENECA (22.03.2021): 18 decese din 80 cazuri la 25 milioane vaccinări
 - MODERNA: 13 cazuri / 16.269.102 vaccinări

Există o opinie a unor specialiști referitoare la o interacțiune dintre ARNm vaccinal cu ADN-ul celulelor umane care a fost preluată în mass-media și la care CDC – Atlanta emite o notă explicativă:

CARACTERISTICI ALE VACCINURILOR COVID-19 ARNm [20]

- Nu pot provoca COVID-19 celui vaccinat.
- Vaccinurile cu ARNm nu utilizează virusul viu care provoacă COVID-19.
- Ele nu afectează sau interacționează cu ADN-ul celulelor umane.
- ARNm nu intră niciodată în nucleul celulei, unde se păstrează ADN-ul (materialul genetic).
- Celula scapă de ARNm la scurt timp după ce acesta și-a terminat folosirea instrucțiunilor.
- Chiar dacă ar exista urme de revers – transcriptază de la virusuri endogene, ARN m vaccinal este distrus.
- Vaccinurile cu ARNm nu determină boli autoimune.
- Vaccinurile ARNm nu sunt noi. Sunt în studii avansate vaccinuri pentru gripă, Zika, HIV, MERS CoV
- Dezvoltarea vaccinurilor ARNm este mai rapidă și cu un randament mai mare.
- Eficacitatea vaccinurilor ARNm este superioară celor obținute prin alte metode (circa 95%).
- Tehnologia ARNm poate permite unui vaccin să ofere protecție pentru mai multe boli, scăzând astfel numărul de inoculări necesare pentru protecția împotriva bolilor care pot fi prevenite prin vaccinare.
- Vaccinurile cu acizi nucleici (ADN, ARN) sunt viitorul vaccinurilor pentru prevenirea tuturor bolilor infecțioase cu impact în sănătatea publică.
- ARNm este folosit în studii de declanșare a reacțiilor imune care să vizeze celule canceroase specifice.

IMUNITATEA ÎN COVID 19 *VERSUS* IMUNITATEA DUPĂ VACCINAREA ANTI-COVID-19 [21]

Apariția bruscă a pandemiei COVID-19 și evoluția ei nu a permis prea curând evaluarea imunității după îmbolnăviri, persistența acesteia, dinamica anticorpilor, care sunt titrurile optime și cum răspund diferitele categorii populaționale la infecția cu noul coronavirus. O altă întrebare pe care și-au pus-o specialiștii, dacă există cross-reactivitate imună între coronavirusurile umane, care infectează sezonier majoritar copiii cu vârste până la 5 ani și noul coronavirus.

Mai trebuie luat în considerare și faptul că fiind un virus ARN, noul coronavirus are o rată de mutații mare, ceea ce s-a demonstrat în cursul evolutiv al pandemiei și aduce în discuție dacă răspunsul imun determinat de o infecție din primul val protejează față de o variantă (te)ulterioară (re) și implicit de vaccinul preparat pentru prima tulpină.

Dacă ar fi să facem o comparație cu virusurile gripale, acestea suferă mutații în fiecare sezon cu o rată mai decât cea a noului coronavirus, dar în fiecare sezon se schimbă compoziția vaccinului chiar dacă sunt mutații minore pentru că nu toate grupele populaționale au un răspuns imun înalt protector.

Răspunsul imun are două componente care funcționează împreună:

- răspunsul în anticorpi determinat de limfocitele B
- răspunsul mediat celular determinat de limfocitele T.

Din datele disponibile până în prezent persoanele care s-au recuperat de COVID-19 au în medie o persistență a anticorpilor de 6 luni față de tulpina infectantă și o protecție parțială față de o variantă ulterioară, care depinde statusul imun al diferitelor categorii populaționale (copii, persoane în vârstă, imunodepresați, gravide, persoane cu co-morbidități) sau de forma clinică a bolii cu referire specială la asimptomatici.

Important de știut este că nivelul răspunsului imun variază de la individ la individ ceea ce explică forma clinică ușoară, medie sau severă.

Există diferențe între infecțiile virale în ceea ce privește persistența anticorpilor și a imunității. De exemplu în gripă aceasta durează 6–8 luni, iar în varicelă durata acesteia este îndelungată.

Unele studii au arătat o scădere rapidă a anticorpilor la unele cazuri de COVID-19 recuperate la trei luni după îmbolnăvire, ceea ce ar putea explica reinfecțiile, dar există și cazuri neobișnuite cum ar fi persistență anticorpilor la supraviețuitorii gripei spaniole din 1918 care aveau anticorpi la 90 de ani după îmbolnăvire.

Determinarea titrului de anticorpi nu conferă certitudinea unei protecții în cazul unei reinfecții, mai ales că singurul tip de anticorp protector este cel neutralizant și nu acesta este întotdeauna detectat.

Folosind secvențierea virusului incriminat în reinfecție s-ar putea stabili dacă este vorba despre o variantă virală.

În mod curent estimarea protecției se face prin testarea anticorpilor, metodă ușor de efectuat, dar se uită sau nu se dispune de tehnici de testare a imunității celulare, deși limfocitele T asigură protecția pe termen mediu și pot fi operaționale și în cazul unui nivel de anticorpi scăzut.

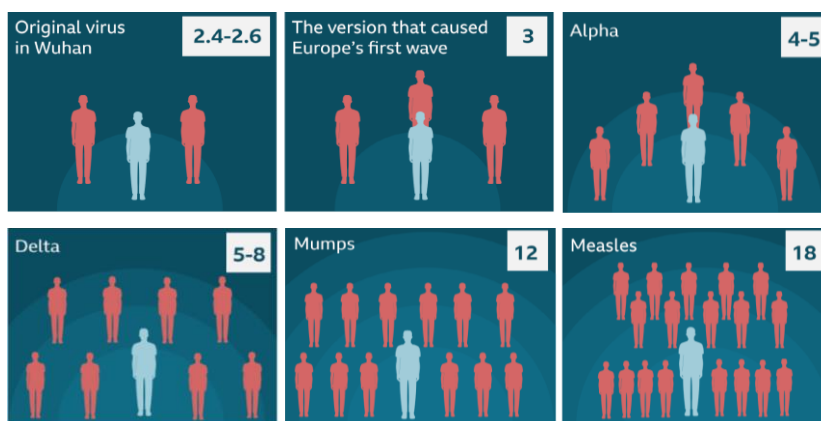
IMUNITATEA DE „TURMĂ” SAU DE EFECTIV [22]

Nu se știe în cazul COVID-19 cu precizie care este numărul de indivizi imuni care să asigure o transmisibilitate scăzută a virusului cu reducerea importantă a evoluției pandemice.

Acest tip de imunitate depinde de infecțiozitatea virusului și în acest context sunt estimări de luat în seamă făcute pentru virusul rujeolos care se răspândește cel mai rapid și are nevoie de o rată de infectare a populației de 90%, dar și pentru virusurile gripale care au o rată mai mică având nevoie de o rată de $\approx 50\%$. Măsurarea infecțiozității se face prin R_0 (rata de reproducere a cazurilor).

După opinia unor cercetători care au analizat rata de răspândire a COVID-19, acesta poate să scadă la nivelul de 60% a infectării unei populații, iar la 75% ar fi posibil controlul efectiv al pandemiei. Dar, aceste estimări nu țin cont de mutațiile virusului care poate modifica nivelurile curente ale imunității de „turmă”. Dacă mutațiile ar fi rare atunci se poate atinge un nivel optim prin însumarea imunității prin infectare a populației cu nivelurile imunitare obținute prin vaccinare.

RATA DE REPRODUCERE A CAZURILOR (R_0) ÎN COVID-19 LA TULPINA ÎNȚIALĂ WUHAN UNELE VARIANTE SARS-COV-2 COMPARATIV CU ALTE INFECȚII (RUJEOLĂ, PAROTIDITĂ EPIDEMICĂ) [23]



Source: Imperial College, Lancet, Australian government **BBC**

Se observă că rata cea mai mare o are varianta Delta ($R_0 = 5-8$) față de varianta Alfa SARS-CoV-2 ($R_0 = 4-5$) și tulpina inițială Wuhan ($R_0 = 2,4-2,6$), dar cea mai mare rată dintre toate virusurile o are virusul rujeolos ($R_0 = 18$).

Reinfecțiile cu SARS-CoV-2 au fost analizate prin secvențiere și confirmate, ele având două cauze distincte:

- răspunsul în anticorpi neutralizanți cu niveluri scăzute și persistență pe durată scurtă (posibil la asimptomatici, imunodepresați) la unele persoane
- infecția cu o variantă a virusului SARS-CoV-2.

În tabelul 2 este prezentat impactul variantelor SARS-CoV-2 asupra eficacității vaccinurilor [24].

Tabelul 2

Impactul variantelor SARS-CoV-2 asupra eficacității vaccinurilor
From: Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants *versus* efficacy, effectiveness and escape [25]

Varianța SARS-CoV-2 (cunoscută și sub numele de)	Defecțiune pentru prima dată	Mutații cheie	Transmisibilitate	AZD1222 (Astra Zeneca – Universitatea din Oxford)	BNT 162b2 (Pfizer – BioNTech)	ARN-1273 (Moderna)	Ad26-COV2-S (Johnson & Johnson)	NVX-CoV2373 (Novavax)	CoronaVac (Sinovac)
Tulpina de referință Wuhan	China, decembrie 2019	Tulpină de referință	Tulpină de referință	55–81%	95%	94,1%	66%	80%	50–90%
Alfa, B.1.1.7 (britanic/Kent; COV 202012/01; 20B/501Y. V1)	Marea Britanie, septembrie 2020	Ștergere H69/V70 Ștergere Y144 N501Y A570D D614G P681H	~50% creștere în comparație cu tulpinile circulante anterior	75%	90%	Reducerea cu un factor de 2,3–6,4 a titrurilor anticorpiilor neutralizanți	70%	86%	Necunoscută
Beta, B.1.351 (Africa de Sud; 20H/501Y. V2)	Africa de Sud, Septembrie 2020	K417N E484K N501Y D614G	Creștere de 25%	10%	75%	Niveluri reduse de anticorpi neutralizanți	Eficacitate de 72% SUA, 66% în America Latină și 57% Africa de Sud	60%	Necunoscută
Gamma, P.1 (B.1.1.28.1)	Japonia/Brazilia, decembrie 2020	E484K K417N/T N501Y D614G	De 1,4–2,2 ori mai transmisibil	Necunoscută	Nu există dovezi de protecție redusă	Niveluri reduse de anticorpi neutralizanți	68%	Necunoscută	51%
Delta, B.1.617.2	India, decembrie 2020	L452R T478K D614G P681R	Creștere de 97%	92% eficace împotriva spitalizării în funcție de doza estimată la 60–71%	Titruri medii mai mici de neutralizare dar serurile pot neutraliza titruri de cel puțin 40 (ref. o doză de vaccini eficace 88%)	Titruri de neutralizare serică mai mici (de 6,8 ori), dar încă neutralizare cu ser de convalescenți de la majoritatea persoanelor vaccinate	Nu există dovezi concludente, dar rapoarte de eficacitate de 60%	Necunoscută	Necunoscută

1. Nu este posibilă compararea directă a studiilor din cauza diferențelor de eficacitate. Datele sunt furnizate pentru a oferi o imagine de ansamblu a posibilităților tendințe în ceea ce privește impactul variantelor asupra vaccinurilor. SARS-CoV-2, coronavirus cu sindrom respirator acut sever 2; COV, variantă de îngrijorare.

* Date din studiile privind eficacitatea vaccinului; toate celelalte date privind protecția mediată de vaccin reprezintă eficacitatea vaccinului

IMUNITATEA POST-VACCINALĂ [24]

Vaccinarea anti COVID-19 a început în lume (vaccinuri cu autorizare de folosire de urgență de către OMS) în decembrie 2020, dar cele 5 vaccinuri folosite deși aveau o eficacitate înaltă observată în studiile clinice de fază III (2 vaccinuri ARNm \approx 94%, 2 vaccinuri cu vector viral \approx 90% și un vaccin inactivat \approx 81 %). Nu se știa însă cât va persista această imunitate . În luna aprilie 2021, producătorii de vaccin ARNm au anunțat că eficacitatea vaccinurilor lor au scăzut foarte puțin (un vaccin la 91% , iar al doilea la 93%). Studii ulterioare au arătat o persistență a imunității pe o perioadă mai mare (între 6–8 luni), diferită în funcție de vârstă, persoane imunodepresate și persoane cu comorbidități.

Dar, evoluția virusului pandemic SAR-CoV-2 s-a caracterizat prin mutații succesive care au apărut cu o frecvență mai mare decât a virusurilor gripale ceea ce a pus în discuție dacă vaccinurile anti-COVID-19 preparate pe bază tulpinii inițiale Wuhan pot asigura o protecție optimă față de noile variante.

Mai multe studii arată o protecție parțială, redusă față de infecție și operațională pentru boală severă și decese la persoanele vaccinate și mai consistentă la persoanele care au avut COVID-19 până la 8 luni de la îmbolnăvire.

Totuși, în cazul variantei Delta protecția atât la vaccinați cât și la foștii bolnavi este mult mai redusă (titrul anticorpilor neutralizanți fiind mai scăzut de 8 ori în cazul primilor și de 6 ori în cazul celor de al doilea).

VACCINAREA ANTICOID-19 [26]

Odată declarată pandemia a început dezvoltarea de vaccinuri COVID-19 care părea inițial o competiție cu premii, care-l face primul, dar OMS a avertizat că reglementările internaționale de preparare trebuie respectate cu strictețe de producători și în consecință a creat o platformă coordonată de experți care să verifice procesele de fabricație și control și să avizeze folosirea lor.

Dar, surprinzător au apărut în august 2020 un vaccin produs China și unul produs în septembrie 2020 în Rusia care nu aveau complete decât două studii clinice în loc de trei, dar la solicitarea OMS acestea au fost retrase de la utilizare și reluate continuarea controalelor.

Primul vaccin avizat de FDA cu studii clinice complete a fost Pfizer, avizat pentru folosire la om la vaccinări de masă pe data de 14 decembrie 2020. La o săptămână OMS și EMA avizează acest vaccin, România (Agenția Națională a Medicamentului) aprobă vaccinul la scurt interval, iar vaccinarea populației începe la 27 decembrie 2020.

Realizarea unui vaccin COVID-19 la aproape un an de la debutul oficial al pandemiei reprezintă un record.

După această premieră, urmează aprobarea mai multor vaccinuri ceea ce a însemnat că sunt speranțe ca pandemia să fie controlată.

Reacții adverse și vaccinarea anti COVID-19 în România [27]
(după comunicatele zilnice oficiale CNAV&INSP)
Vaccinuri: Pfizer BioNTech; Moderna; Astra-Zeneca; J&J (Johnson&Johnson)

Data	Tip vaccin	Persoane vaccinate în 24 ore		Total general vaccinați	Total persoane vaccinate			Total reacții adverse			Reacții locale			Reacții generale			Reacții severe			RI****	
		Doza I	Doza II		Doza I	Schemă completă	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.		%
14.09.2021 Ora 17	Pfizer	2.567	2.829	7.638.593	3.865.635	3.772.958	8.466	0,11	1.334	0,017	7.129	0,09	3	0,039							
	Moderna	59	74	736.013	371.177	364.836	2.025	0,275	310	0,04	1.714	0,23	1	0,135							
	Astra-Zeneca	12	23	849.992	432.793	417.199	6.152	0,72	138	0,016	6.013	0,707	1	0,117							
	J&J	4.489	-	666.112	-	666.112	444	0,06	35	0,005	409	0,06	-	-							
TOTAL		7.489	2.926	9.890.710	4.669.605	5.221.105	17.087	0,17	1.817	0,018	15.265	0,15	5	0,05							
	RATE VACCINĂRI (%)	TOTAL POPULAȚIE		D1+D2		D1			SCHEMA COMPLETĂ												
		≥ 18 ani		51,82	69,86	24,46	32,98	27,35	36,38												

Vaccinările cu PFIZER au început la 27.12.2020

Vaccinările cu MODERNA au început la 4.02.2021

Vaccinările cu ASTRA-ZENECA au început la 15.02.2021

J&J: Johnson & Johnson din 4.05.2021, se administrează doar o singură doză

* durere la locul injectării

** febră, mialgii, cefalee, astenie, artralgii, alergii de tip urticarian

*** REACȚII SEVERE: ȘOC ANAFILACTIC etc.

**** RI: reacții în investigație: nu se precizează la ce vaccin și rezultatul investigației

N.B.: raportările se fac zilnic la orele 17 pentru ultimele 24 ore

D.N.: Date nedisponibile

Situația la zi a vaccinărilor în România, UE/SEE și SUA vor fi prezentate în continuare.

ECDC (8.09.2021): VACCINĂRI ANTICOID-19 ÎN UE/SEE ÎN SĂPTĂMÂNA 35 (30.07–5.08.2021)

TOTAL DOZE DISTRIBUITE ȘI ADMINISTRATE

- Numărul total de doze de vaccin distribuite de producători către țările UE/SEE: **655.518.519** (29 țări raportoare).
- Numărul mediu de doze de vaccin distribuite de producători către țările UE/SEE la o sută de locuitori: **184 (interval: 94,1–260,9)** (29 țări raportoare).
- Numărul total de doze de vaccin administrate adulților: **533.564.564** (30 țări raportoare).

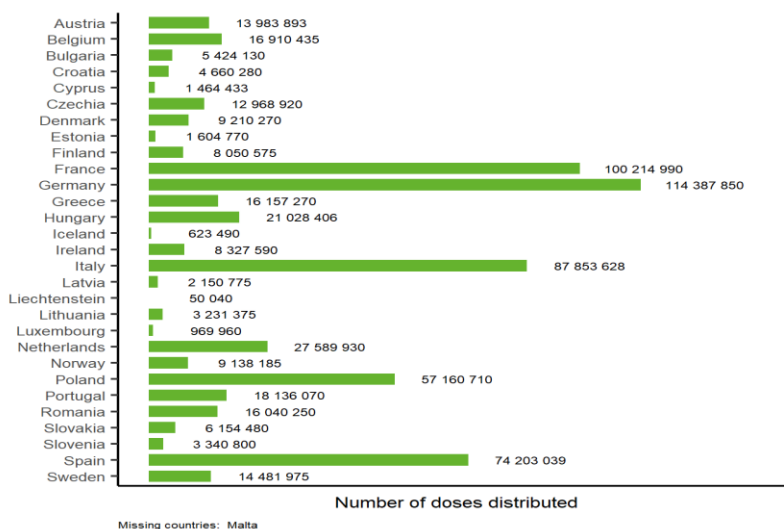
ABSORBȚIA CUMULATIVĂ A VACCINULUI LA ADULȚI

- Absorbția cumulativă a cel puțin unei doze de vaccin la adulții cu vârsta de și peste 18 ani: **mediană de 76,5% (interval: 22,5–96,2%)** (30 țări raportoare).
- Absorbția cumulativă a vaccinării complete la adulții cu vârsta de și peste 18 ani: **mediană de 70,6% (interval: 20,7–91,1%)** (30 țări raportoare).

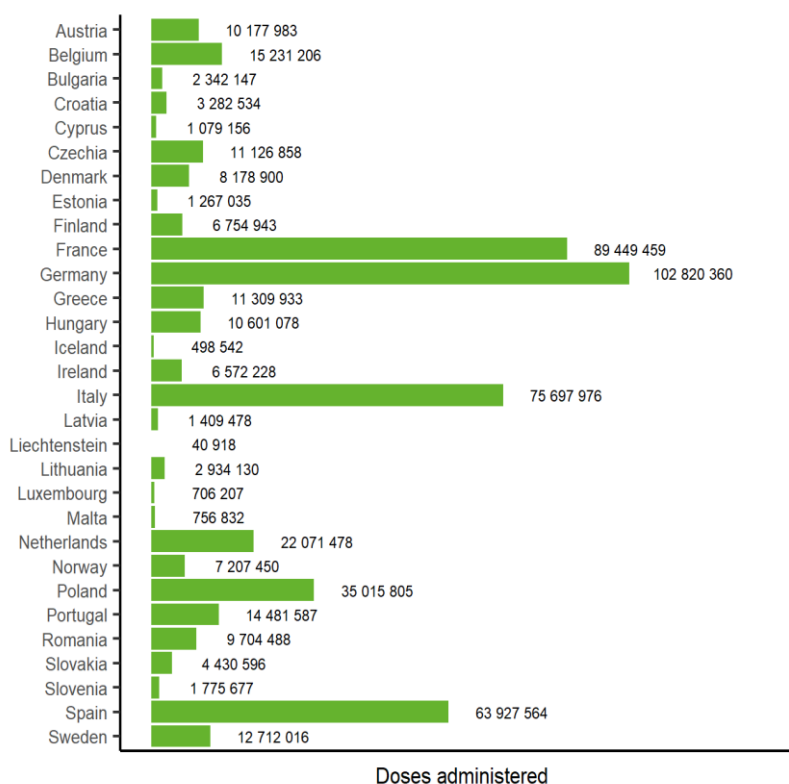
ABSORBȚIA CUMULATIVĂ A VACCINULUI ÎN GRUPURILE ȚINTĂ

- Absorbția cumulativă a unei doze de vaccin la persoanele cu vârsta de 80 de ani și peste: **mediană de 86,9% (interval: 20–100%)** (27 țări raportoare).
- Absorbția cumulativă a vaccinării complete la persoanele cu vârsta de 80 de ani și peste: **mediană de 85,2% (interval: 19–100%)** (27 țări raportoare).
- Absorbția cumulativă a unei doze de vaccin în rândul lucrătorilor din domeniul sănătății: **mediană de 83,9% (interval: 23,9–100%)** (17 țări raportoare).
- Absorbția cumulativă a vaccinării complete în rândul lucrătorilor din domeniul sănătății: **mediană de 80,7% (interval: 22,9–100%)** (17 țări raportoare).
- Absorbția cumulativă a cel puțin unei doze de vaccin în rândul rezidenților din instituțiile de îngrijire pe termen lung: **mediană de 86,3% (interval: 39,8–100%)** (13 țări raportoare).
- Absorbția cumulativă a vaccinării complete în rândul rezidenților din instituțiile de îngrijire pe termen lung: **mediană de 81,1% (interval: 35,8–100%)** (13 țări raportoare).

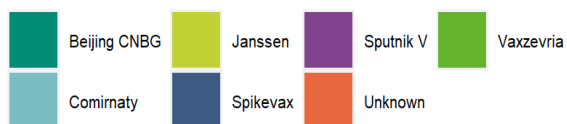
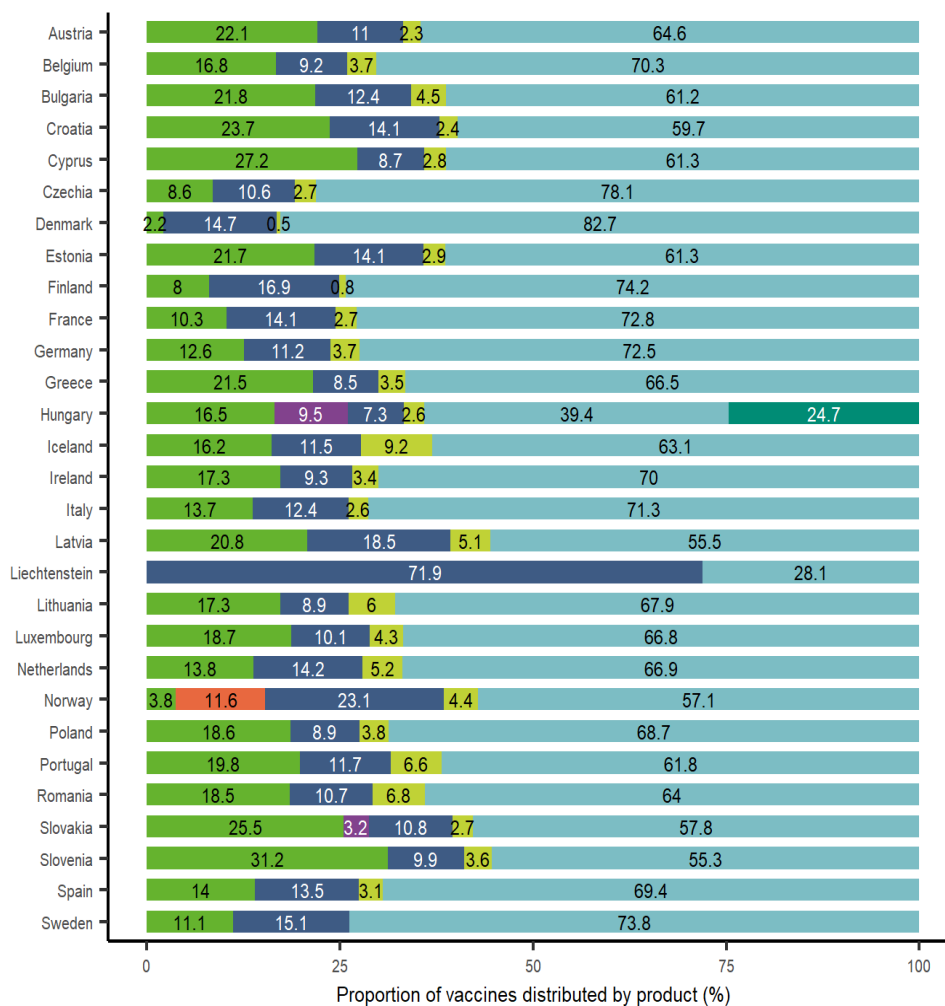
Numărul de doze de vaccin distribuite de producători către țările UE/SEE



Numărul de doze de vaccin administrate adulților din țările UE/SEE

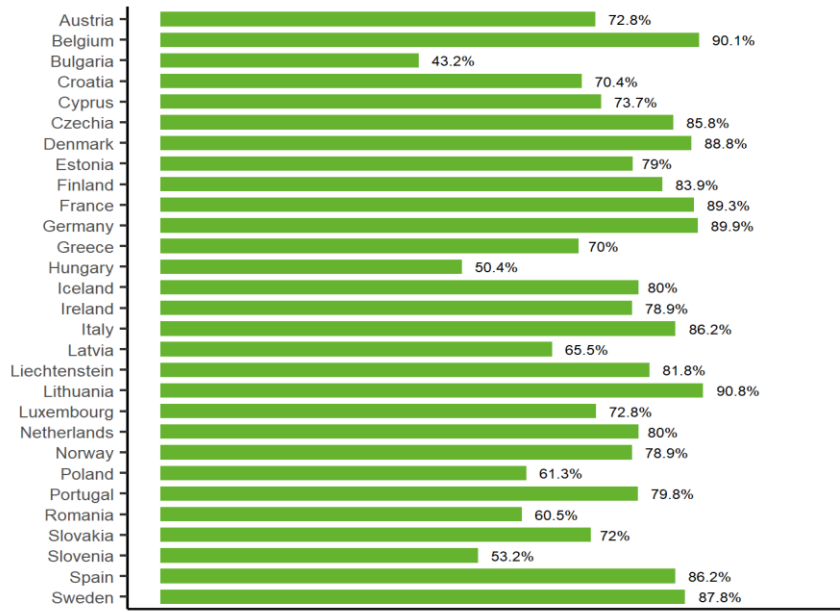


Dozele de vaccin distribuite de producători țărilor UE/SEE pe produse



Missing countries: Malta

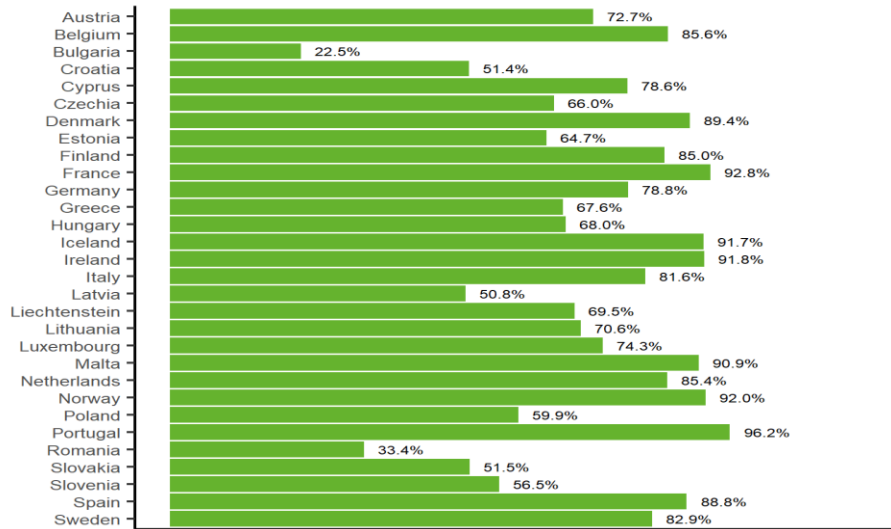
Proporția dozelor de vaccin distribuite țărilor UE/SEE care au fost administrate (%)



Proportion of doses administered (%)

Missing countries: Malta

Administrarea unei doze la adulții cu vârsta peste 18 ani (%) în țările UE/SEE

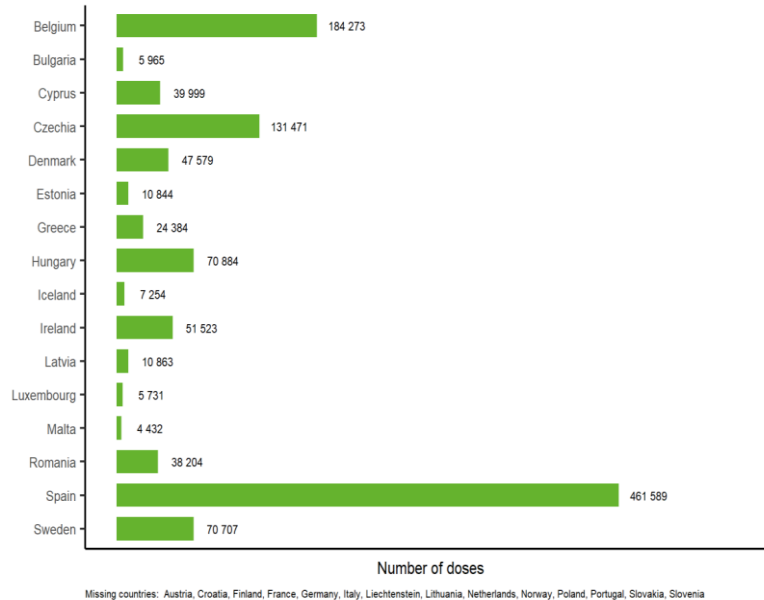


Uptake of at least one dose (%)

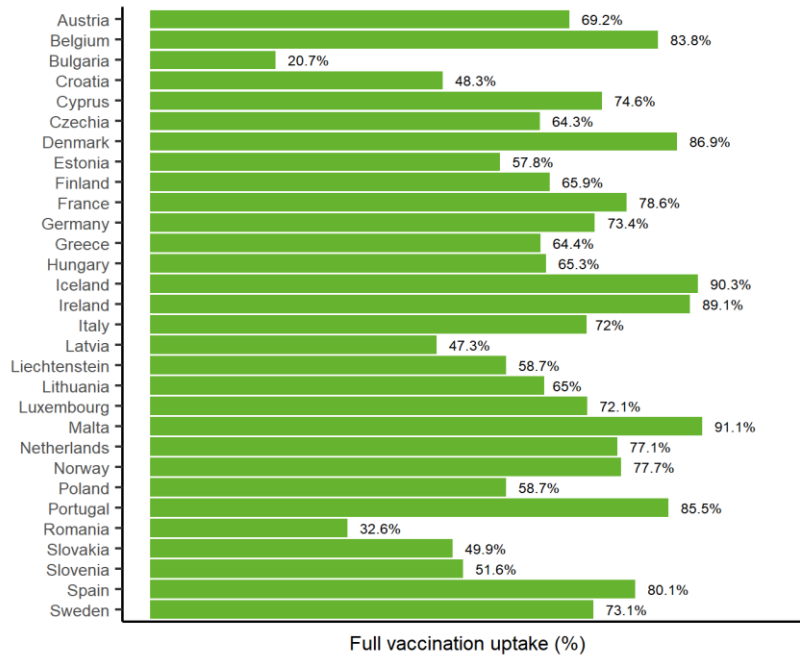
Numărul de doze administrate ca primă doză de vaccin la adulții cu vârsta peste 18 ani, pe grupe de vârstă detaliate în țările UE/SEE



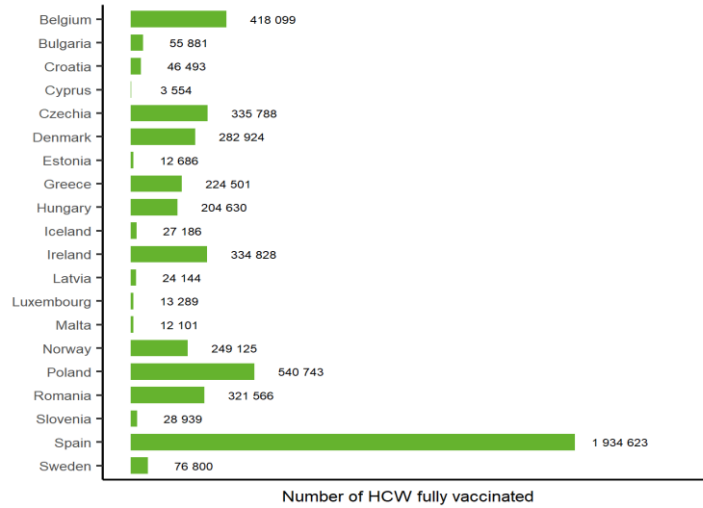
Numărul de doze administrate ca primă doză de vaccin lucrătorilor din domeniul sănătății (HCW)



Absorbția completă a vaccinării în rândul adulților din țările UE/SEE

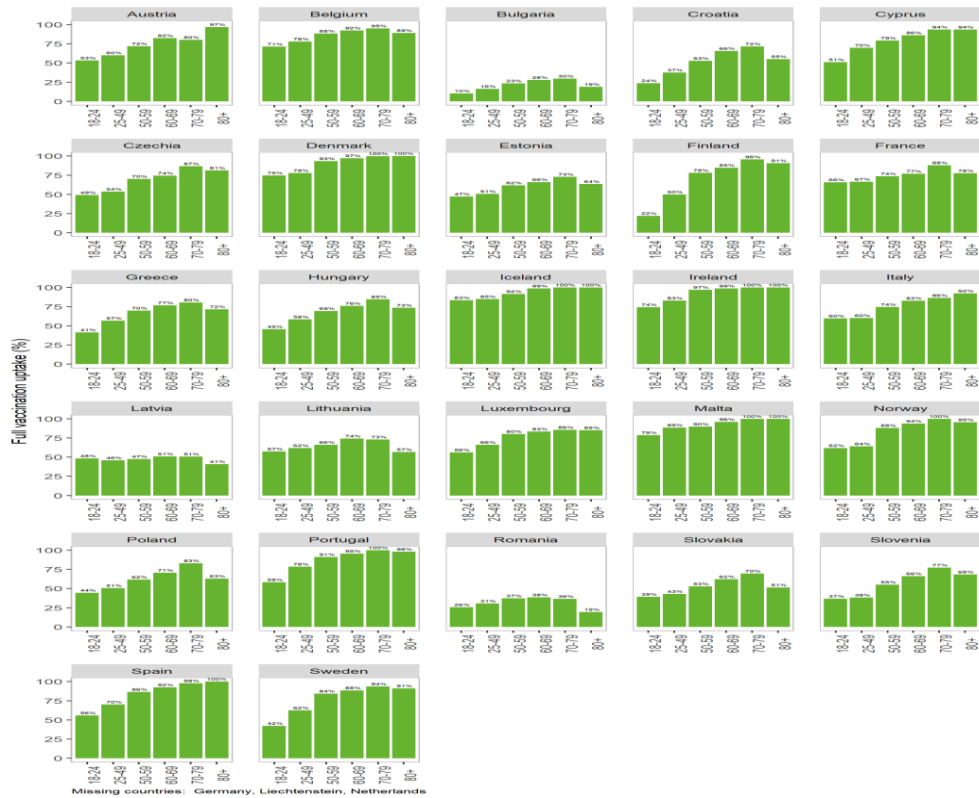


Numărul de vaccinări complete la lucrătorii din domeniul sănătății (HCW)



Missing countries: Austria, Finland, France, Germany, Italy, Liechtenstein, Lithuania, Netherlands, Portugal, Slovakia

Absorbția completă a vaccinării pe grupe de vârstă (%) în țările UE/SEE



VACCINĂRI ANTICOID-19 ÎN SUA LA 9.09.2021

POPULAȚIE SUA= **333.315.463**

Vaccinuri administrate: **377.622.065**

Persoane care au primit cel puțin o doză: **208.305.270**

Persoane care au fost complet vaccinate: **177.433.044**

Procentul din populația SUA care a primit cel puțin o doză de vaccin: **62,7%**

Procentul din populația SUA care fost complet vaccinată: **53,4%**

Din analiza ratelor vaccinărilor anti-COVID în România constatăm că acestea sunt media ratelor din țările EU/EUA.

EVOLUȚIA PANDEMIEI COVID-19 LA NIVEL GLOBAL, UE ȘI ROMÂNIA

EVOLUȚIA PANDEMIEI COVID – 19:15.09.2021(WORLDDOMETER 11,08 GMT)

		CAZURI	%	+/-	DECESE	%	+/-	RFC*
GLOBAL		226.746.956	2,87	+0,01	4.664.820	2,05	=	2,24
AFRICA	Africa de Sud	2.864.534	4,75	=	85.302	2,97	=	3,07
ASIA	India	33.316.755	2,38	=	443.528	1,33	=	1,35
	China	95.413	0,006	=	4.636	4,85	-0,01	4,90
AMERICA	SUA	42.288.206	12,68	+0,04	682.341	1,61	=	2,07
EUROPA	Rusia	7.194.926	4,92	+0,01	195.041	2,71	+0,01	2,94
	Franța	6.917.460	10,56	+0,01	115.697	1,67	=	1,72
	Spania	4.918.526	10,51	+0,01	85.548	1,73	=	1,82
	Italia	4.613.214	7,63	=	130.027	2,81	=	2,89
	Marea Britanie	7.282.810	10,66	+0,04	134.446	1,84	-0,01	2,24
	Germania	4.104.216	4,87	+0,01	93.319	2,27	=	2,36
	România	1.130.586	5,92	+0,02	35.215	3,11	=	3,18
OCEANIA	Australia	78.580	0,30	+0,01	1.116	1,42	-0,01	2,99

*RFC = rata de fatalitate a cazurilor (nr. decese/decese+recuperați la %)

ZONA	CAZURI	%	DECESE	%	RFC*
GLOBAL	226.746.956	2,87	4.664.820	2,05	2,24
EUROPA	57.087.046	7,63	1.196.403	2,09	2,23
ASIA	73.234.578	1,56	1.084.442	1,48	1,54
AMERICA N.	50.784.405	13,66	1.034.057	2,03	2,56
AMERICA S.	37.287.587	5,64	1.142.645	3,06	3,12
AFRICA	8.155.408	0,59	204.501	2,50	2,69
OCEANIA	192.353	0,44	2.479	1,28	1,91

Comparație între pandemia COVID-19 cu alte pandemii din secolele 19, 20 și 21.

PANDEMIILE SECOLELOR 19 (XIX), 20 (XX) ȘI 21 (XXI)								
Nume	Date	Populația Lumii	Subtip	Numărul de reproducere a cazurilor <u>[Ro]</u>	Infecțai: estimări/ înregistrări	Decese la nivel mondial : estimări/ înregistrări	Rata fatalității cazurilor (RFC)	Severitatea pandemiei
Pandemia de gripă 1889-1890	1889-1890	1,53 miliarde	Probabil H3N8 sau H2N2	2,10 (Ro :1,9–2,4)	20-60%(300-900 milioane)	1 milion	0,10-0,28%	2
Gripa spaniolă din 1918	1918-1920	1,80 miliarde	H1N1	1,80 (Ro: 1,47-2,27)	33% (500 milioane) sau >56% (>1 miliard)	17-100 milioane	2-3%, sau ~4%, sau ~10%	5
Gripa asiatică	1957-1958	2,90 miliarde	H2N2	1,65 (Ro: 1,53-1,70)	>17% (>500 milioane)	1-4 milioane	<0,2%	2
Gripa din Hong Kong	1968-1969	3,53 miliarde	H3N2	1,80 (Ro: 1,56-1,85)	>14% (>500 milioane)	1-4 milioane	<0,1%	2
Pandemia de gripă din 2009	2009-2010	6,85 miliarde	H1N1 / 09	1,46 (Ro :1,30-70)	11-21% (0,7-1,4 miliarde)	151.700-575.400	0,01%	1
Gripa sezonieră tipică	În fiecare an	7,71 miliarde (dec. 2020)	A/H3N2B A/H1N1B	1,28 (Ro 1,19-1,37)	5-15% (340 milioane - 1 miliard) 3-11% sau 5-20% (240 milioane - 1,6 miliarde)	290.000-650.000/an	<0,1%	1
COVID -19	Dec. 2020 - în curs	7,89 miliarde (în timp real)	SARS-CoV 2	Ro : 1,4-2,4	2,87% 226,74 milioane (15 septembrie)	4,66 milioane (15 septembrie)	2,24 (15 septembrie)	2

Se observă că evoluția pandemiei COVID-19 pare să depășească pandemiile de gripă din 1957 și 1968!

În loc de concluzii:

„Vaccinarea este cea mai importantă măsură pentru prevenirea și controlul bolilor infecțioase cu impact major în sănătatea publică cu evoluții epidemice și pandemice”.

BIBLIOGRAFIE

1. Susan Payne, Family *Coronaviridae*, Viruses. 2017: 149–158. Published online 2017 Sep 1. doi: 10.1016/B978-0-12-803109-4.00017-9 PMID: PMC7149805.
2. Virus Taxonomy; Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses; 2012, Pages 806–828 Family – Coronaviridae.
3. Anupama Sapkota, Home “Virology” Structure and Genome of SARS-CoV-2 (COVID-19) with diagram; April 5, 2021.
4. CDC: Pandemic Severity Assessment Framework (PSAF) (www. cdc.gov).

5. Kaitlyn Vette, Christina Bareja, Robert Clark & Aparna Lal, Bulletin of the World Health Organization: Establishing thresholds and parameters for pandemic influenza severity assessment, Australia, Volume 96, Number 8, August 2018, 558–567.
6. The temporal association of introducing and lifting non-pharmaceutical interventions with the time-varying reproduction number (R) of SARS-CoV-2: a modelling study across 131 countries *Lancet Infect Dis* 2020 Published Online October 22, 2020 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)307854](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)307854).
7. Neil M. Ferguson, Derek A.T. Cummings, Christophe Fraser, James C. Cajka, Philip C. Cooley, Donald S. Burke, Strategies for mitigating an influenza pandemic; *Nature*. 2006.
8. MRC Centre for Global Infectious Disease Analysis; Report 13 – Estimating the number of infections and the impact of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in 11 European countries <https://www.imperial.ac.uk>.
9. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide; Eight ways in which scientists hope to provide immunity to SARS-CoV-2. Ewen Callaway *Nature* | Vol 580 | 30 April 2020.
10. WHO The different types of COVID-19 vaccines 12.01 .2021(www.who.int).
11. GAVI – The Vaccine Alliance :The COVID-19 vaccine race – weekly update (15 September 2021).
12. GAO (Government Accountability Office) analysis of GAO-20215SP, FDA, HHS and Pharmaceutical Research and Manufacturers of America.
13. EMA Dr. Marco Cavaleri How are COVID-19 vaccines developed? 2021 (www.ema.eu).
14. Nikolaos C. Kyriakidis, Andrés López-Cortés, Eduardo Vrscone González, Alejandra Barreto Grimaldos, Esteban Ortiz Prado; *npj npj Vaccines* volume 6, Article number: 28, 2021, SARS-CoV-2 vaccines strategies: a comprehensive review of phase 3 candidates. (Open Access ,Published: 28 July 2021).
15. EMA: COVID-19 vaccines: development, evaluation, approval and monitoring.
16. UPDATED Comparing COVID-19 Vaccines: Timelines, Types and Prices Published: May 26, 2021 By Mark Terry; Biospace.
17. Evaluation of the safety profile of COVID-19 vaccines: a rapid review; Qianhui Wu and all. *BMC Medicine* volume 19, Article number: 173 (2021).
18. Arterial events, venous thromboembolism, thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: population based. Cohort study; *BMJ* 2021;373:n1114 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n1114>.
19. Xue W Mei, Defne Saatci, Sharon Dixon, Kamlesh Khunti, Francesco Zaccardi, Peter Watkinson, Manu Shankar-Hari, James Doidge, David A Harrison, Simon J Griffin, Aziz Sheikh, Carol A C Coupland, Risk of thrombocytopenia and thromboembolism after COVID-19 vaccination and SARS-CoV-2 positive testing: self-controlled case series study; Julia Hippisley-Cox, Martina Patone, *BMJ* 2021;374:n1931 | doi: 10.1136/bmj.n1931.
20. CDC: Understanding mRNA COVID-19 Vaccines (4.03.2021).
21. Manish Sadarangani, Arnaud Marchant, Tobias R. Kollmann, Immunological mechanisms of vaccine – induced protection against COVID-19 in humans *Nature Reviews | Immunology* Springer Nature 2021.

22. WHO Coronavirus disease (COVID-19): Herd immunity, lockdowns and COVID-1931 December 2020 | Q&A.
23. Tanvir Ahammed, Aniqua Anjum, Mohammad Meshbahur Rahman, Najmul Haider, Richard Kock, Md Jamal Uddin, Estimation of novel coronavirus (COVID-19) reproduction number and case fatality rate: A systematic review and meta-analysis, First published: 03 May 2021 <https://doi.org/10.1002/hsr2.274> ;Wiley Health Science Report.
24. GAVI: How long does immunity last after COVID-19 vaccination? 19 April 2021 by Priya Joi.
25. John S. Tregoning, Katie E. Flight, Sophie L. Higham, Ziyin Wang & Benjamin F. Pierce, Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants *versus* efficacy, effectiveness and escape, *Nature Reviews Immunology* (2021) 9.08.2021.
26. CDC: Science Brief: COVID-19 Vaccines and Vaccinations Updated Sept. 15, 2021 (www.cdc.gov).
27. Reacții adverse și vaccinarea anti COVID-19 în România (comunicate zilnice oficiale CNAV & INSP).
28. ECDC: Vaccinări anti-COVID-19 în țările UE /SE (rapoarte săptămânale).
29. Vaccinări anti-COVID-19 în SUA (CDC COVID-19. Data Tracker Weekly Review (www.cdc.gov)).
30. Evoluția pandemiei COVID-19 în lume și în România (postări zilnice pe *WORLDOMETER*).
31. ModernaTX, Inc. 20 Aug 2020 Protocol mRNA-1273-P301, Amendment 3 CLINICAL Study Protocol.
32. Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine (www.pfizer.com),Clinical study protocol.
33. Vaxzevria (Astra Zeneca) COVID-19 vaccine; AstraZeneca UK Ltd, Clinical study protocol.
34. JANSSEN COVID-19 VACCINE – Instructions for COVID-19 Vaccination Providers Janssen Pharmaceutical Company of Johnson & Johnson, Horsham, PA 19044, USA.
35. Gam-COVID-Vac (Sputnik V) clinical data, Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, and registered on 11 August 2020 by the Russian Ministry of Health.
36. Sinovac-Corona-19 Vaccine (vero cell) Inactivated China (www.sinovac.com).

REABILITAREA RESPIRATORIE ÎN ERA COVID-19 ȘI EXPERIENȚA UNEI CLINICI DE REFERINȚĂ DIN ROMÂNIA



PARASCHIVA POSTOLACHE,
ȘTEFAN SÂNDULACHE, CONSTANTIN GHIMUȘ

Apariția coronavirusului SARS-CoV-2 în *decembrie 2019 în Wuhan, China*, și răspândirea rapidă a acestuia în peste 216 țări a avut un impact puternic asupra omenirii, determinând o criză globală fără precedent, atât pe plan economic, social, cât și medical, reprezentând totodată și cea mai mare provocare cu care ne-am confruntat după cel de-al Doilea Război Mondial. *Până la data de 25 septembrie 2021*, pandemia COVID-19 a înregistrat la nivel mondial peste 219 milioane de cazuri (din care 1,19 milioane în România) și 4,55 milioane de decese (din care 36 350 în țara noastră), cifre care cresc zilnic. Aceste cifre nu au inclus pacienții netestați sau cei care au murit fără a se prezenta la spital [*World Health Organization Coronavirus, 2021*].

Experiența și studiile efectuate de-a lungul acestei pandemii ne-au arătat că deși COVID-19 este în principal o boală respiratorie, virusul poate afecta și alte aparate și sisteme ale organismului, care se manifestă prin simptome caracteristice. Aceasta se datorează în principal distribuției omniprezente a receptorului pentru virusul SARS-CoV-2, virus care provoacă o *boală sistemică*, cu posibilă implicare și a inimii, ficatului, pancreasului și rinichilor, determinând modificări ale limfocitelor circulante și ale sistemului imunitar.

În ceea ce privește managementul bolii, *nu există un tratament specific pentru COVID-19*, dar cu toate acestea, pacienții au mai multe opțiuni de tratament în lupta împotriva bolii determinate de coronavirus. Numeroase studii au evaluat eficacitatea a variate opțiuni terapeutice, care includ medicamente antivirale (remdesivir, kaletra, hidroxiclorochina etc.), anticorpi monoclonali anti-SARS-CoV-2 (bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab etc.), antiinflamatoare (dexametazonă etc.), agenți imunomodulatori (baricitinib, tocilizumab etc.), unele dintre acestea fiind astăzi disponibile în conformitate cu autorizația de utilizare emisă de *U.S. Food and Drug Administration (FDA)*, în regim de urgență. Utilitatea clinică a acestor tratamente este specifică și se bazează pe gravitatea bolii sau pe asocierea anumitor factori de risc [Rodriguez-Guerra M *et al.*, 2021; Ali MJ *et al.*, 2020].

Într-un studiu, o echipă de cercetători americani a testat *dacă soluția salină hipertona este capabilă să inhibe virusul SARS-CoV-2*, iar rezultatele au arătat că soluția de clorură de sodiu (NaCl) 1,2% a inhibat replicarea virusului în proporție de 90%, cea de 1,5% a inhibat virusul în proporție de 100% la persoanele neumane (linia de celule renale primate Vero) iar soluția de NaCl de 1,1% a fost suficientă pentru a inhiba în proporție de 88% replicarea virusului în celula pulmonară epitelială umană (linia Calu-3), inhibarea datorându-se unui mecanism intracelular [Machado RR *et al.*, 2021]. *SaltMed[®] este singurul inhalator cu emisie activă și controlată de microparticule uscate de sare*, peste 99% dintre particulele de sare uscată emise de dispozitiv având dimensiuni de 0,3–5 microni și dintre acestea 30% au dimensiuni între 0,3–0,5 microni, densitatea medie a particulelor fiind de 11.335.300 particule/m³. Studii independente au arătat că în prezența sării se activează mecanismele naturale de luptă împotriva virusurilor, la concentrații de 100 mM toate tipurile de virusuri testate fiind inactivate datorită modificărilor structurale provocate de microparticulele de sare (coronavirusurile și virusurile Cocksackie au fost inactivate la concentrații de 30–50 mM), aceste microparticule de sare uscată fiind mai eficiente decât soluțiile saline hipertone. Utilizarea inhalatorului cu microparticule de sare, timp de 7–10 zile, la pacienții cu patologie respiratorie acută favorizează refacerea mucoasei și previne apariția recurențelor, acest efect fiind evidențiat când terapia a fost continuată și după faza acută [Opriță B *et al.*, 2010]. Această terapie se utilizează de sine stătătoare sau inclusă în programul de reabilitare respiratorie (RR).

Tratamentul de recuperare respiratorie (RR), aplicabil atât în faza acută cât și în faza post-acută a bolii COVID-19, este susținut de recomandările specialiștilor societăților de profil, începând cu cei chinezi, urmați de cei italieni și canadieni etc. [Zhao HM *et al.*, 2020; Vitacca M *et al.*, 2020; Dechman G *et al.*, 2020; Postolache AP, 2021; Donner C, 2021].

Sindromul post-COVID-19 este definit, ca fiind sindromul care marchează ceea ce se știe până în prezent și anume persistența simptomelor bolii COVID-19 la 6–12 luni după faza acută, care nu sunt explicate de nici un alt diagnostic alternativ (fig. 1, 2). Acesta se caracterizează prin existența unui corolar simptomatic precum: fatigabilitate, dispnee, dureri toracice, tuse, anosmie, disgeuzie, migrene, dureri articulare, disfuncții cognitive etc., ceea ce dovedește că există multiple organe implicate (pulmonar, cardiovascular, cutanat, neuropsihic etc.) (fig. 3). Dintre acestea, *plămânul suferă pe două arii importante*, cap de afiș fiind fibrozele pulmonare cu sau fără bronșiectazii de tracțiune, nodulii pulmonari și pleurezia, urmate în al doilea timp de infecțiile pulmonare [Sarker A *et al.*, 2021].

Frecvente sunt cazurile care trec de perioada acută și sunt transferate din serviciile COVID-19 în cele non-COVID-19 datorită persistenței acestor acuze sau agravării lor, dispneea fiind severă, cu imobilizare la pat, cu necesar de oxigen între 10–15 L/min sau ventilație non-invazivă. Este adevărat că la capitolul simptome 87,4% dintre pacienți, după recuperarea post-COVID-19, au cel puțin un simptom persistent, că la 2 luni doar 12% sunt asimptomatici, că există calitatea vieții afectată la 51% dintre pacienți, dar *aceste expresii sunt vârful unui iceberg care poate lua oricând o turnură de gravitate* [Donner C, 2021; Halpin SJ *et al.*, 2021].

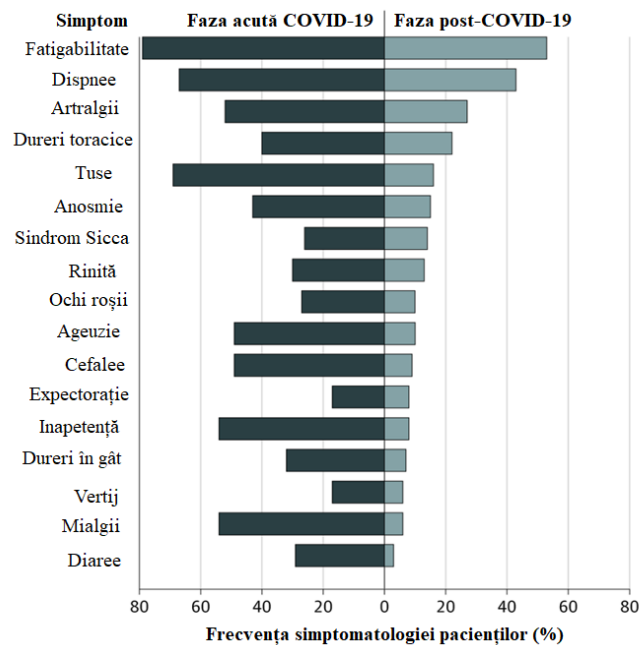


Figura 1. Prevalența principalelor simptome în faza acută și post-COVID-19 [adaptat după Carfi A *et al.*, JAMA 2020].

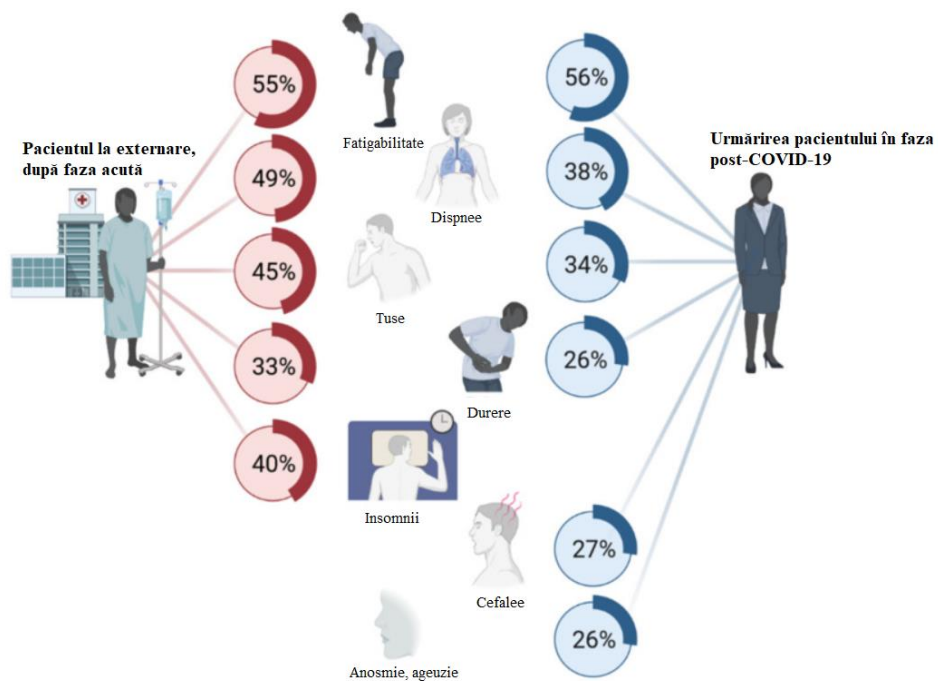


Figura 2. Prevalența principalelor simptome în sindromul post-COVID-19, evaluate între 4 și 12 săptămâni după diagnostic [adaptat după Jimeno-Almazan A *et al.*, Int J Environ Res Public Health 2021].

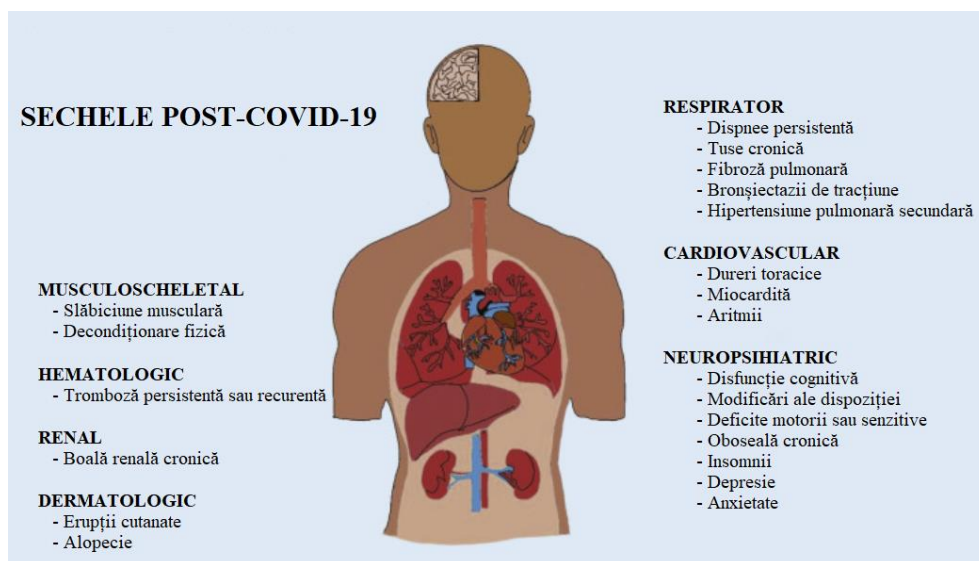


Figura 3. Sechele post-COVID-19 [adaptat după Lutchmansingh D *et al.*, CHEST 2021].

Într-un studiu prospectiv de cohortă, pe 277 de pacienți, a fost evaluată incidența și persistența simptomatologiei post-COVID-19 la 11 săptămâni de la debutul bolii. Studiul a evidențiat că 58,9% dintre pacienți au prezentat formă severă de pneumonie COVID-19 și persistența simptomatologiei ușor-moderate la 50,9% dintre pacienți (dispnee – 34,4%, tuse – 21,3%, fatigabilitate – 34,8%, cefalee – 17,8%, tulburări de memorie – 15,2%, anosmie-ageuzie – 21,4%, mialgii-artralgiile – 19,4%). Cele mai relevante modificări biologice au fost: feritina > 150 mg/L (40,6%), D-dimerii > 0,5 mg/mL (24,9%), limfopenia (19,9%), proteina C reactivă > 0,5 mg/dL (11,6%), lactat-dehidrogenaza > 250 U/L (9,9%) [Moreno-Perez O *et al.*, 2021].

Într-un studiu publicat în *Archives of Medical Research*, în august 2021, echipa de la Universitatea din Cincinnati, Ohio, a propus **criterii pentru subtipurile sechelelor COVID-19**, pe baza simptomelor inițiale, a duratei acestora, a perioadei de pauză și a timpului de apariție a simptomelor. Conform acestor criterii există cinci categorii de sechele post-COVID-19:

- *Tipul 1* include pacienții cu durată de recuperare variabilă și se referă la gravitatea infecției, la leziunile organelor și la afecțiunile medicale subiacente;
- *Tipul 2* se caracterizează prin simptome care persistă până la șase săptămâni de la debutul bolii;
- *Tipul 3* prezintă o perioadă de repaus sau recuperare aproape completă după infecția inițială, urmată de o reapariție a simptomelor, care persistă cel puțin trei luni (tip 3A) sau cel puțin șase luni (tip 3B);
- *Tipul 4* include pacienții care sunt inițial asimptomatici, deși testul SARS-CoV-2 este pozitiv, dar care dezvoltă simptome în perioada de la una la trei luni (tipul 4A) sau cel puțin trei luni mai târziu (tipul 4B), care persistă pe perioade diferite;

- *Tipul 5* se referă la pacienții care sunt asimptomatici sau au puține simptome în momentul testului pozitiv SARS-CoV-2 și care suferă moarte subită în următoarele 12 luni [Pavli A *et al.*, 2021].

Într-o abordare clinică privind statusul post-COVID-19 se aduce în prim plan un concept cheie, și anume, **problema universală a reabilitării sechelelor post-SARS-CoV-2**, care este un concept complex ce nu se limitează doar la testul *Real Time – The Polymerase Chain Reaction* (RT – PCR) negativ sau prezența anticorpilor anti-SARS-CoV-2. În aceeași abordare se subliniază că există încă multe necunoscute în legătură cu boala COVID-19, mai ales în ceea ce privește faza post-acute, din punctul de vedere al persistenței simptomatologiei și a gravității sechelelor respiratorii de lungă durată, precum și a altor complicații (neurocognitive, cardiace, renale etc.) [Soriano J *et al.*, 2020; Logue J *et al.*, 2021].

Având în vedere că exercițiul fizic s-a dovedit a fi benefic în multiple patologii cu care sindromul post-COVID-19 are similitudini, atât în ceea ce privește simptomele, cât și posibilele sale mecanisme patogene, merită luat în considerare potențialul efect favorabil al antrenamentului fizic pe care l-ar avea în recuperarea acestor pacienți. Beneficiile potențiale ale exercițiilor fizice asupra celor mai frecvente sechele ale sindromului post-COVID-19 sunt ilustrate în figura 4 [Jimeno-Almazan A *et al.*, 2021].

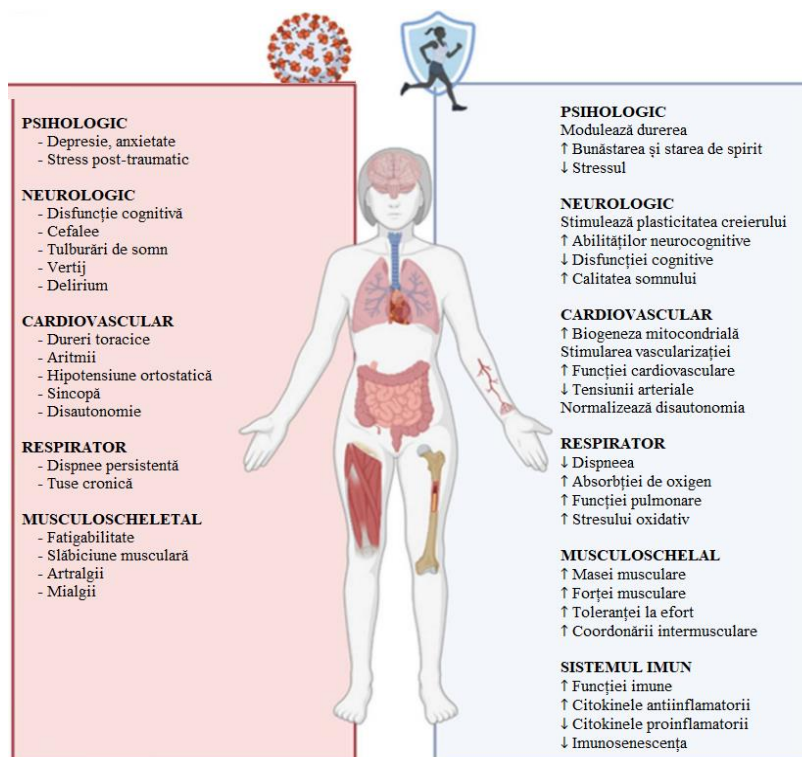


Figura 4. Beneficiile exercițiilor fizice asupra celor mai frecvente sechele ale sindromului post-COVID-19 [adaptat după Jimeno-Almazan A *et al.*, Int J Environ Res Public Health 2021].

Tratamentul de RR ocupă un loc central la acești pacienți, fiind recunoscut de toți specialiștii din domeniu. Definiția actuală a reabilitării pulmonare, după Official American Thoracic Society Workshop Report publicat în mai 2021, are la bază definițiile elaborate anterior, pe dovezi științifice, de specialiștii în RR, care au fost publicate începând cu anul 1974 și actualizate în 2006, 2007, 2013 și 2015. Conform acestui raport, „Reabilitarea pulmonară este o intervenție cuprinzătoare bazată pe o evaluare amănunțită a pacientului, urmată de terapii adaptate acestuia, care include, dar nu se limitează la, antrenamentul prin exerciții, educația medicală și schimbarea comportamentului, concepute pentru a îmbunătăți starea fizică și psihică a persoanelor cu boli respiratorii cronice și pentru a promova aderarea pe termen lung la îmbunătățirea sănătății” [Holland AE et al., 2021; Postolache AP, 2021; Donner C, 2021; Spruit MA et al., 2019; Nici L et al., 2006; Spruit MA et al., 2013; Rochester C et al., 2015].

RR reprezintă un tratament extrem de eficient pentru persoanele cu boli pulmonare cronice, inclusiv post-COVID-19, încă subutilizat în întreaga lume. În ultimii ani au apărut noi modele de programe de RR (fig. 5), care au ca scop îmbunătățirea accesului și adoptării acestor metode, inclusiv telereabilitarea și modelele cu prețuri reduse, utile pentru RR la domiciliu. Evaluarea cuprinzătoare și amănunțită a pacientului este esențială pentru personalizarea programului de RR și pentru abordarea eficientă a obiectivelor individuale ale pacientului. Procesele de asigurare a calității RR sunt importante pentru a se asigura că orice serviciu de RR oferă rezultate optime pentru pacienți și serviciile de sănătate. Succesul acestor modele de RR este evaluat prin modul de realizare al componentelor esențiale ale programelor de RR și al rezultatelor așteptate de pacient, inclusiv îmbunătățirea capacității de exercițiu, reducerea simptomelor, în special a dispneei, fatigabilității, tusei, expectorației, durerilor toracice, anxietății și depresiei, reducerea numărului internărilor în spital și îmbunătățirea calității vieții legată de sănătate [Postolache AP, 2021; Donner C, 2021; Holland AE et al., 2021; Nici L et al., 2006; Rochester C et al., 2015].

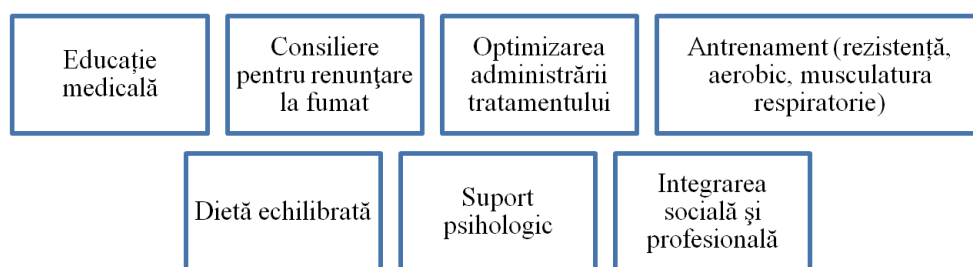


Figura 5. Componentele de bază ale reabilitării pulmonare [Postolache AP, 2021; Spruit MA et al., 2019].

Evaluarea inițială a pacienților privind includerea în programul de RR presupune:

- anamneza și examenul obiectiv pentru boala de bază și comorbidități;
- evaluarea contraindicațiilor ce pot impune neînceperea programului de reabilitare:
 - disfuncții neurologice, reumatologice sau ortopedice severe, care limitează mobilitatea;
 - hipertensiunea arterială pulmonară severă;
 - insuficiența cardiacă cronică decompensată;
 - sincopa determinată de efort;
 - angina instabilă sau infarctul miocardic recent;
 - oboseala refractară;
 - hipoxemia severă indusă de efort, care nu poate fi corectată cu administrare de O₂;
 - hipoacuzia și surditatea;
 - tulburările de vedere;
 - bolile psihice;
 - incapacitatea de a învăța exercițiile din program;
- evaluarea medicației și a schemei terapeutice urmate până în momentul includerii în programul de RR;
- evaluarea statusului de fumător – testul Fagerström modificat pentru evaluarea dependenței la nicotină [Heatherton TF *et al.*, 1991];
- evaluarea statusului nutrițional – indicele de masă corporală (IMC);
- compoziția corporală – evaluată prin body-pletismografie, care folosește densitometria întregului corp;
- măsurarea puterii musculaturii periferice;
- evaluare simptomatică a:
 - dispneei (scala *modified Medical Research Council*, mMRC, pentru evaluarea dispneei din repaus și scala *Borg* pentru evaluarea dispneei la efort);
 - fatigabilității (scala *Fatigue Assessment Scale*, FAS) [Michielsen HJ *et al.*, 2003];
 - la pacienții și cu astm bronșic s-a completat și chestionarul *Asthma Control Test* (ACT);
 - la pacienții și cu BPOC s-a completat și chestionarul *COPD Assessment Test* (CAT);
- evaluarea performanței activităților zilnice – chestionarul *Instrumental Activity of Daily Living* (IADL) [Lawton MP *et al.*, 1969; Antinouri A *et al.*, 2007];
- evaluarea calității vieții – chestionarul SF-36 (*The 36-Item Short Form Survey*) [Lins L *et al.*, 2016];
- evaluarea educației medicale – chestionarul de Nevoi Informaționale Pulmonare (*Lung Information Needs Questionnaire*, LINQ) [Postolache PA, LINQ];
- spirometrie ± test de reversibilitate bronșică;
- body-pletismografie;
- difuziunea/transferul prin membrana alveolo-capilară a monoxidului de carbon (*diffusing capacity of lung for carbon monoxide*: DLCO/TLCO);

- impuls oscilometria (completează bateria de teste funcționale pulmonare, dar încă nu este inclusă în evaluarea de rutină);
- electrocardiograma; ecocardiografia;
- evaluarea capacității de efort – testul de mers de 6 minute, testul de oximetrie, testul de efort cardiopulmonar (TECP);
- radiografia toracică, computer tomografia (CT) toracică;
- evaluarea necesităților (scaun cu roțile, mergător, O₂, CPAP) [Holland AE *et al.*, 2021; Postolache AP, 2021; Nici L *et al.*, 2006; Rochester C *et al.*, 2015].

Echipa implicată în reabilitarea respiratorie este formată din:

- specialistul în reabilitare medicală;
- pneumologul;
- geriatrul;
- cardiologul;
- ± alți specialiști în funcție de comorbiditățile pacientului;
- exploraționistul;
- asistentul medical;
- asistentul social;
- fizioterapeutul;
- ergoterapeutul;
- nutriționistul;
- psihoterapeutul;
- bioinginerul [Postolache AP, 2021; Rochester C *et al.*, 2015].

Durata unui program de RR depinde de o multitudine de factori, printre care capacitatea de efort a pacientului ocupă un loc important, astfel că durata medie a unei ședințe este de până la 40 minute, timp de 2–3 săptămâni în spital și până la 8–12 săptămâni la domiciliu, inclusiv online, cu reevaluare după 3 luni. Recomandarea este ca *tratamentul de recuperare respiratorie să fie continuat TOATĂ VIAȚA* [Donner C, 2021; Postolache AP, 2021].

Obiectivele programului de RR sunt: diminuarea/ameliorarea simptomatologiei, inclusiv a anxietății și depresiei, creșterea capacității de efort, reducerea numărului și gravității exacerbărilor și implicit a adresabilității la medic și internările, reducerea costurilor, creșterea calității vieții, reintegrarea socio-profesională rapidă etc.

Aceste obiective se realizează prin:

- tehnici de respirație, reeducarea respirației costale și diafragmatice;
- posturi de drenaj bronșic/inducere a tusei;
- exerciții de mobilizare a cutiei toracice (intensitate 4–6 pe o scară de la 0–10) pentru creșterea acesteia;
- exerciții de mobilizare a musculaturii generale;
- exerciții pentru antrenarea musculaturii respiratorii (antrenamentul musculaturii inspiratorii și expiratorii) pentru tonifierea acesteia;

- creșterea toleranței la efort prin antrenament la efort dozat (cicloergometru pentru membrele superioare și inferioare, covor rulant, aparat multifuncțional, *stepper* etc.) [Postolache AP, 2021].

Antrenamentul musculaturii respiratorii este o metodă valoroasă, care oferă RR beneficii suplimentare (fig. 6, 7), îmbunătățind atât forța musculară, cât și rezistența, cu beneficii clinice la pacienții cu boli respiratorii cronice care rămân simptomatici, în ciuda terapiei optime [McConnell A, 2013]. Scopul acestuia este îmbunătățirea funcției mușchilor respiratori, a hipoxiei, hipoventilației și ameliorarea dispneei. Există două tipuri de exerciții: antrenamentul musculaturii inspiratorii și al celei expiratorii. În funcție de tipul de exercițiu, antrenamentul poate fi de forță (constând din serii de respirații repetate) sau rezistență (ventilație forțată menținută câteva minute). În general, antrenamentul musculaturii inspiratorii este utilizat la pacienții cu dispnee, ca simptom predominant, fiind realizat în Secția Clinică Recuperare Medicală Respiratorie (SCRMR) a Spitalului Clinic de Recuperare din Iași cu *dispozitivele POWERBreathe Medic și K5* iar antrenamentul mușchilor expiratori este recomandat pacienților cu tuse însoțită de expectorație și se realizează în SCRMR cu *dispozitivul Shaker Plus* [Postolache PA *et al.*, 2017; Jimborean G, 2021].



Figura 6. Dispozitive pentru antrenamentul musculaturii respiratorii a) Spirometru de stimulare; b) Threshold; c) POWERBreathe; d) Shaker Plus
 [Sursă foto: Secția Clinică Recuperare Medicală Respiratorie, Spitalul Clinic de Recuperare, Iași; Medic Șef Secție Clinică: Conf. Univ. Dr. Paraschiva Postolache].



Figura 7. Antrenamentul musculaturii inspiratorii și expiratorii
 [Sursă foto: Secția Clinică Recuperare Medicală Respiratorie, Spitalul Clinic de Recuperare, Iași;
 Medic Șef Secție Clinică: Conf. Univ. Dr. Paraschiva Postolache].

Înainte de a începe programul de antrenament al musculaturii inspiratorii și la sfârșitul celor 2 săptămâni de spitalizare am *evaluat presiunea inspiratorie maximă (MIP) la nivelul cavității bucale* (fig. 8), care reprezintă capacitatea de efort a musculaturii inspiratorii și care s-a îmbunătățit semnificativ la lotul studiat în SCRMR (anterior programului de RR, mediana valorilor MIP a fost de 44,2 cm H₂O și la finalul celor două săptămâni de reabilitare aceasta a urcat la 66,8 cmH₂O). Metodele și echipamentul folosite pentru cele două tipuri de antrenament diferă semnificativ [Jimborean G, 2021].



Figura 8. Testarea presiunii musculare respiratorii
 [Sursă foto: Secția Clinică Recuperare Medicală Respiratorie, Spitalul Clinic de Recuperare, Iași;
 Medic Șef Secție Clinică: Conf. Univ. Dr. Paraschiva Postolache].

Antrenamentul fizic dozat reprezintă una dintre cele mai importante componente ale kinetoterapiei și ale programelor de RR. Planul de exerciții fizice este individualizat pentru fiecare pacient în funcție de boala de bază și gradul de severitate, vârstă, sex, boli asociate, metodele de antrenament, durată, ritm, intensitatea efortului, motivația și alegerea pacientului [Postolache AP, 2021; Gloeck R *et al.*, 2018].

Exercițiile fizice se vor adresa diferitelor grupe musculare:

- pentru creșterea anduranței mușchilor membrelor inferioare se recomandă mersul pe covorul rulant, pedalatul la cicloergometru (fig. 9), contracararea unor greutateți. Exercițiile trebuie efectuate și de către persoanele imobilizate în poziție șezândă sau în decubit pentru mișcarea membrelor, creșterea flexibilității și pentru scăderea redorii articulare, exercițiile fiind de întindere, coordonare și de atenție;
- pentru creșterea anduranței mușchilor membrelor superioare pacienții vor efectua exerciții cu greutateți sau stretching;
- pentru musculatura trunchiului se recomandă gimnastică de întindere, înot, antrenament la cicloergometru sau la covorul rulant;
- gimnastică pentru mușchii gâtului și capului;
- tehnici de respirație (respirație abdominală etc.) (fig. 10) [Chen H *et al.*, 2021; Zeng Y *et al.*, 2018].



Figura 9. Antrenament fizic dozat la cicloergometru pentru trenul inferior și superior
[Sursă foto: Secția Clinică Recuperare Medicală Respiratorie, Spitalul Clinic de Recuperare, Iași;
Medic Șef Secție Clinică: Conf. Univ. Dr. Paraschiva Postolache].



Figura 10. Poziția de bază în respirația diafragmatică fără și cu apnee

[Sursă foto: Material redactat sub îndrumarea Conf. Univ. Dr. Paraschiva Postolache și Fizioterapeut Liliana Chelariu, Secția Clinică Recuperare Medicală Respiratorie, Spitalul Clinic de Recuperare, Iași, RO-BRIM-15-2020-V2-exercitii_digital 06.2020].

Conform ghidurilor internaționale, criteriile de întrerupere ale programului de RR sunt:

- fatigabilitate evidentă pe scala BORG > 3, chiar și după repaus;
- constricție toracică;
- dispnee;
- vertij;
- cefalee;
- vedere încețoșată;
- palpitații;
- inabilitatea de a menține echilibrul;
- $SpO_2 < 90\%$ sau o scădere mai mare de 4% din valorile de bază;
- tensiune arterială < 90/60 mmHg sau > 150/90 mmHg;
- frecvență respiratorie > 30/min;
- frecvență cardiacă < 40/min sau > 120/min;
- aritmii;
- stare confuză [Vitacca M *et al.*, 2020; Dechman G *et al.*, 2020; Postolache AP, 2021; Nici L *et al.*, 2006; Rochester C *et al.*, 2015; Holland AE *et al.*, 2021].

Pentru a dezvolta un program de rehabilitare pentru pacienții post-COVID-19, echipa de RR are o opțiune bine recunoscută și larg acceptată: **reproducerea algoritmului de RR pentru pacienții cu boli respiratorii cronice**. Cu toate acestea, la acești pacienți este nevoie de un triaj precis și un set de evaluări fundamentale de bază pentru a oferi programe speciale de rehabilitare (în spital, ambulatoriu, tele-coaching, telereabilitare, rehabilitare la domiciliu), deoarece traiectoriile fenotipurilor sunt foarte diferite și nu sunt întotdeauna legate de internarea în secția de Terapie Intensivă [Postolache AP, 2021; Donner C, 2021; Grigoletto I *et al.*, 2020; Holland AE *et al.*, 2021; Ayoubkhani D *et al.*, 2021].

Pentru a exemplifica și demonstra **rolul decisiv al RR în managementul sechelelor post-COVID-19** vom prezenta rezultatele unui studiu observațional realizat în cadrul unei clinici de recuperare respiratorie de referință, respectiv Secția Clinică Recuperare Medicală Respiratorie (SCRMR) a Spitalului Clinic de Recuperare din Iași și le vom compara cu datele din literatura de specialitate.

Într-un studiu s-a arătat că *simptomele prelungite post-COVID-19 sunt asociate cu vârsta de 40–60 de ani, internarea în spital la debutul simptomelor, forma severă de COVID-19 și dificultățile de respirație sau ascultație pulmonară anormală* [Carvalho-Schneider C *et al.*, 2021]. Deși **vârsta** este un factor major asociat cu mortalitatea legată de COVID-19, într-un alt studiu s-a arătat că persistența simptomelor post-COVID-19 nu este mai mare la pacienții vârstnici [Bellan M *et al.*, 2021]. În cadrul studiului nostru au fost incluși 30 de pacienți, cu vârste cuprinse între 38 și 80 ani, cu o frecvență mai mare a celor cu vârstă peste 60 ani (fig. 11).

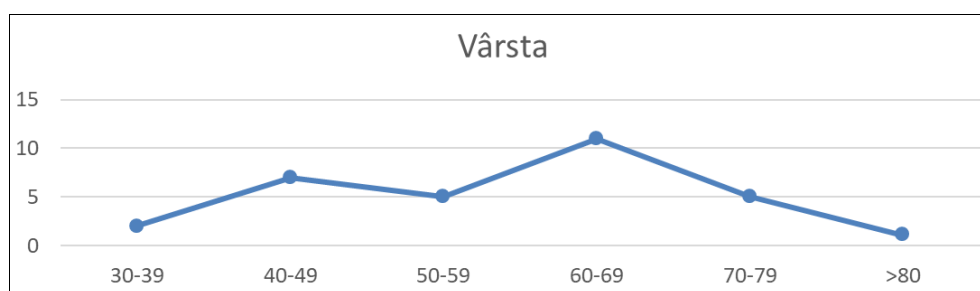


Figura 11. Distribuția lotului de studiu după vârstă.

Într-un studiu s-a arătat că *mai mult de o treime dintre pacienții cu simptomatologie persistentă post-COVID-19 prezentau afecțiuni asociate* [Liang L *et al.*, 2020]. Cele mai frecvente comorbidități la pacienții post-COVID-19 au fost: hipertensiunea arterială, bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC), diabetul zaharat, obezitatea, astmul bronșic, insuficiența cardiacă, neoplaziile etc. [Huang C *et al.*, 2021; Pavli A *et al.*, 2021; Halpin S *et al.*, 2021; Carfi A *et al.*, 2020].

Analiza comorbidităților în studiul nostru (fig. 12) relevă o frecvență crescută a patologiei respiratorii cronice de tipul astmului bronșic și a BPOC (21%), a bolilor cardiovasculare (16%), cea mai frecventă fiind hipertensiunea arterială, a bolilor metabolice (10%) de tipul diabetului zaharat și obezității, precum și a celor din sfera reumatologică (10%), unde artrozele sunt frecvente, mai ales la pacienții peste 60 ani.

Dispneea este simptomul central al pacientului cu boli respiratorii cronice, inclusiv post-COVID-19, și este prezentă atât în repaus, cât și în timpul efortului, fiind o senzație subiectivă care nu este întotdeauna corelată cu severitatea bolii. Reducerea dispneei este unul dintre obiectivele programului de RR. Nivelul dispneei de repaus a fost evaluat folosind **scala mMRC** (tabelul 1) și al celei de efort folosind **scala BORG** (tabelul 2), la începutul și la sfârșitul programului de RR, dar și în timpul testului de efort cardiopulmonar, precum și al sesiunilor de antrenament prin exerciții [Postolache AP, 2021; Nici L *et al.*, 2006; Rochester C *et al.*, 2015].

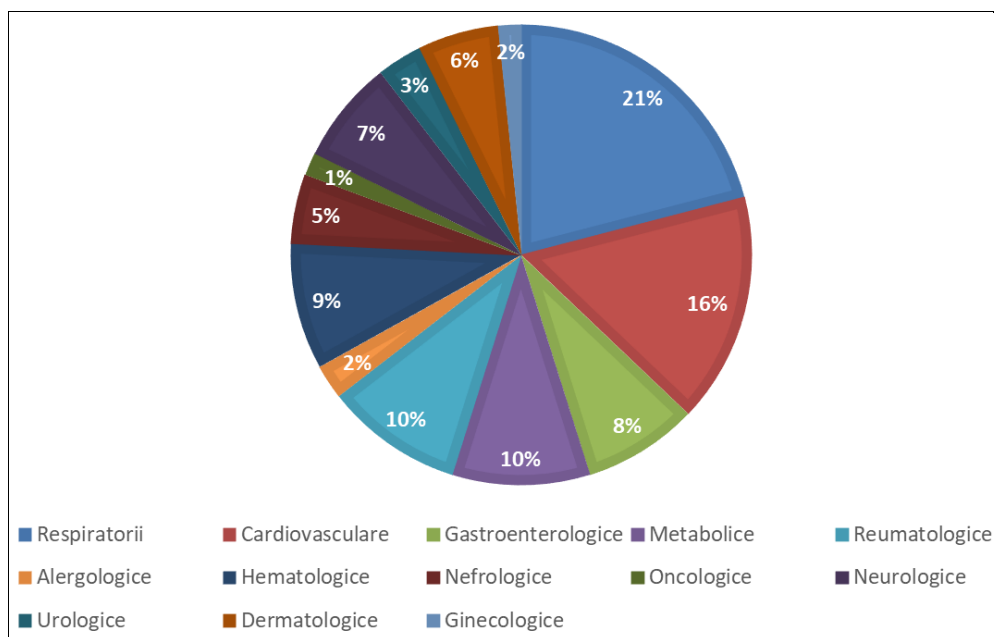


Figura 12. Analiza comorbidităților pacienților incluși în lotul de studiu.

Datele referitoare la prevalența dispneei la pacienții cu status post-COVID-19, în literatura de specialitate, variază de la 34% [Jimeno-Almazan A *et al.*, 2021], la 34,4% [Moreno-Perez O *et al.*, 2021], 43% [Carfi A *et al.*, 2020] și 55% pentru dispneea la efort și de la 23,5% [Fernandez-de-las-Penas C *et al.*, 2021] la 72,8% pentru dispneea de repaus [Kamal M *et al.*, 2021]. În lotul studiat, anterior inițierii programului de RR, aproximativ 75% dintre pacienți au prezentat dispnee de grad II–III pe scala mMRC, iar la finalul celor 2 săptămâni de tratament de RR 13% din cazuri nu mai prezentau dispnee, 32% prezentau dispnee de grad I, 36% aveau dispnee de grad II, 19% din cazuri dispnee de grad III și nici un pacient cu dispnee grad IV (fig. 13).

Tabelul 1

Scala mMRC pentru dispneea de repaus [Postolache AP, 2021]

Gradul de dispnee	Descriere
0	Am dispnee doar la efort intens.
1	Am dispnee la mers susținut sau când urc o pantă ușoară.
2	Dispneea împiedică mersul pe teren plat în același ritm cu un individ de aceeași vârstă sau impune opriri.
3	Am dispnee importantă și trebuie să mă opresc după mai puțin de 100 de metri sau la câteva minute de mers pe teren plat.
4	Am dispnee severă la îmbrăcat și care mă împiedică să ies din casă.

Tabelul 2

Scala BORG pentru dispneea de efort [Postolache AP, 2021]

Gradul de dispnee	Descriere
0	Absența dispneei
0,5	Dispnee foarte, foarte ușoară (abia observabilă)
1	Dispnee foarte ușoară
2	Dispnee ușoară
3	Dispnee moderată
4	Dispnee moderat-severă
6	
7	Dispnee foarte severă
8	
9	Dispnee foarte, foarte severă (aproape maximă)
10	Maximă

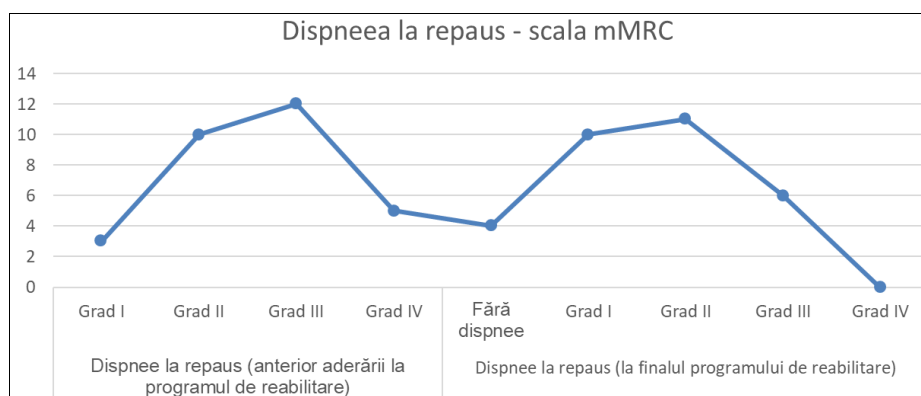


Figura 13. Evaluarea dispneei de repaus, înainte și la finalul programului de RR.

Statusul nutrițional al pacienților incluși în programul de RR a fost evaluat prin $IMC = G \text{ (kg)} / T^2 \text{ (m}^2\text{)}$ și cu **BOD-POD-ul** (fig. 14), un analizor computerizat al compoziției corporale prin body-pletismografie, care folosește densitometria întregului corp (evaluează procentul de grăsime din corp și masa fără grăsime și reprezintă standardul de aur prin precizie și repetabilitate). Nivelul optim al grăsimii corporale la adulții nesportivi este cuprins între 5 și 20% la bărbați și între 15 și 30% la femei, diferența fiind reprezentată de masa slabă [Postolache AP, 2021].

Datele din literatură evidențiază că prevalența obezității la pacienții post-COVID-19 a fost mare: de 30,6% în studiul lui Moreno-Perez O *et al.*, 2021 și de 54% (34% obezitate la sexul masculin și 20% la sexul feminin) în studiul lui Fernandez-de-las-Penas C *et al.*, 2021. Aceste observații au fost confirmate și de noi la lotul studiat: 7% dintre pacienți au fost normoponderali, 36% supraponderali și 57% obezi (30% cu obezitate de grad I, 20% cu obezitate de grad II și 7% cu obezitate de grad III) iar analiza Bod-Pod a evidențiat că 67% dintre pacienți au prezentat „high body fat” (> 30% masa grasă), 27% dintre pacienți au fost cu „excess fat” (> 20,1–30% masa grasă) și 6% dintre pacienți au fost cu „moderately lean” (> 12,1 – 20% masa grasă).



Figura 14. Dispozitivul BOD – POD de evaluare a compoziției corporale
[Sursă foto: Spitalul Clinic de Recuperare Iași, Secția Clinică Recuperare Medicală Respiratorie;
Medic Șef Secție Clinică: Conf. Univ. Dr. Paraschiva Postolache].

Fumatul este un factor de risc semnificativ pentru multiple boli, având un impact major asupra morbidității și mortalității din întreaga lume. După cum a menționat Organizația Mondială a Sănătății (OMS) în preambulul Zilei Mondiale Fără Tutun din 2019, „tutunul este mortal sub orice formă și amenință sănătatea plămânilor tuturor celor expuși la acesta. Milioanele de decese cauzate de bolile respiratorii legate de tutun sunt tulburătoare, dar și mai dureroasă este suferința extraordinară cauzată de aceste boli, ale căror efecte debilitante afectează calitatea vieții oamenilor de toate vârstele, în toate regiunile globului” [World Health Organisation, 2019].

Dovezile disponibile sugerează că fumatul este asociat cu severitatea crescută a bolii și decesul la pacienții spitalizați cu COVID-19 [Reddy R *et al.*, 2020]. Pentru pacienții fumători sau foști fumători a fost utilizat **testul Fagerström** modificat pentru evaluarea dependenței la nicotină (tabelul 3) [Postolache AP, 2021; Heatherton TF *et al.*, 1991]. În funcție de statusul de fumător, analiza pacienților din grupul studiat a evidențiat că 50% dintre pacienți sunt foști fumători, 7% sunt fumători activi și 43% sunt nefumători, 29% dintre pacienți prezintă dependență medie și 71% (majoritatea), dependență înaltă. Pacienții fumători au beneficiat de consiliere pentru renunțare la fumat, la sfârșitul celor două săptămâni de spitalizare procentul fumătorilor reducându-se la 3%.

Tabelul 3

Testul Fagerström modificat pentru evaluarea dependenței la nicotină
[Heatherton TF *et al.*, 1991]

Întrebare	Scor
1. Cât de repede după ce vă treziți fumați prima țigară?	
a) sub 5 minute	3
b) 6–30 minute	2
c) 31–60 minute	1
d) după 60 minute	0
2. Vi se pare dificil să vă abțineți de la fumat în locuri unde acesta este interzis (de exemplu: cinematograful, tren, restaurant, biserică etc)?	
a) da	1
b) nu	0
3. La care țigară v-ar fi cel mai greu să renunțați?	
a) la prima țigară de dimineață	1
b) la toate celelalte	0
4. Câte țigări fumați pe zi?	
a) 10 sau mai puțin	0
b) 11–20	1
c) 21–30	2
d) 31 sau mai multe	3
5. Fumați mai frecvent în primele ore după trezire decât în restul zilei?	
a) da	1
b) nu	0
6. Fumați și dacă sunteți atât de bolnav încât sunteți imobilizat la pat în mare parte a zilei?	
a) da	1
b) nu	0
Scoruri:	
• 0–3 puncte: dependență ușoară	
• 4–6 puncte: dependență medie	
• 7–10 puncte: dependență înaltă	

Activitățile zilnice curente sunt activitățile comune pentru toți oamenii, care trebuie executate în mod regulat pentru a duce o viață independentă. Posibilitatea de a realiza aceste activități împarte indivizii în „independenți” și „dependenți”. Evaluarea acestora s-a realizat utilizând **chestionarul Instrumental Activities of Daily Living (IADL)** (tabelul 4), cu cele trei domenii de activitate: activități domestice, în aer liber și în timpul liber/muncă, pentru fiecare domeniu calculându-se un scor, suma acestora reprezentând, scorul total. Rezultatul maxim pe care îl pot obține pacienții la acest chestionar este 8. Dacă pacientul obține un scor de 0 la cel puțin două dintre item-urile de mai sus se consideră că prezintă alterarea funcționalității [Lawton MP *et al.*, 1969; Antinouri A *et al.*, 2007]. Într-o revizuire sistematică s-a constatat o reducere a activităților zilnice uzuale, cu agravarea vitală a funcției fizice, deteriorarea performanței acestora și, în consecință, pierderea independenței pacienților cu status post-COVID-19, cele mai utilizate modalități de evaluare fiind scorul IADL și indicele Barthel [Pizarro-Pennarolli C *et al.*, 2021]. La pacienții din grupul pe care l-am studiat, după capacitatea de a participa la activitățile zilnice curente, 27% dintre pacienți s-au încadrat la interdependență

asistată, 30% la categoria autonomi, iar restul de 43% la categoria cvasiindependenți, după 2 săptămâni de antrenament procentul pacienților interdependenți asistanți reducându-se la 20%, la 35% la cei autonomi și la 45% la cvasiindependenți.

Tabelul 4

Scala IADL privind activitățile cotidiene
[Lawton MP *et al.*, 1969; Antinouri A *et al.*, 2007]

Afirmații	Scor
A. Abilitatea de a utiliza telefonul	
1. Utilizează în mod activ telefonul (caută numere de telefon, formează etc.)	1
2. Apelează doar numerele de telefon cunoscute.	1
3. Răspunde la telefon dar nu apelează.	1
4. Nu utilizează telefonul.	0
B. Abilitatea de a face cumpărături	
1. Merge singur la cumpărături și își procură tot ce are nevoie.	1
2. Merge singur la cumpărături, dar cumpără doar o parte dintre produsele de care are nevoie.	0
3. Are nevoie să fie însoțit atunci când merge la cumpărături.	0
4. Nu are capacitatea de a merge la cumpărături.	0
C. Abilitatea de a prepara alimentele	
1. Planifică, gătește și servește mâncarea independent și adecvat.	1
2. Poate găti singur dacă îi sunt furnizate ingredientele.	0
3. Încălzește mâncarea, pregătește și servește masa; pregătește masa; pregătește masa fără să țină cont de dieta recomandată.	0
4. Are nevoie să i se gătească și să i se servească mâncarea.	0
D. Abilitatea de a face menajul	
1. Realizează singur toate activitățile casnice sau are nevoie ocazional de ajutor (de exemplu, în cazul activităților casnice grele).	1
2. Realizează zilnic activități casnice ușoare (de exemplu, își face patul sau spală vase).	1
3. Realizează zilnic activități casnice ușoare dar nu are capacitatea de a menține un nivel acceptabil de curățenie.	1
4. Are nevoie de ajutor în privința tuturor sarcinilor casnice.	1
5. Nu poate participa la activitățile casnice.	1
E. Abilitatea de a spăla rufele	
1. Își spala singur toate rufele.	1
2. Spală doar rufe mici (de exemplu, șosete).	1
3. Toate rufele trebuie să fie spălate de altcineva.	1
F. Folosirea mijloacelor de transport	
1. Se deplasează singur utilizând transportul public sau autoturismul personal.	1
2. Poate comanda singur un taxi atunci când are nevoie și nu folosește mijloacele de transport în comun.	1
3. Călătorește utilizând transportul public doar atunci când este însoțit.	1
4. Călătorește doar cu automobilul sau cu taxiul, cu condiția să fie însoțit.	0
5. Nu poate călători.	0
G. Responsabilitate în privința luării medicației	
1. Are capacitatea de a-și lua singur medicația la orele recomandate și în dozele corecte.	1
2. Își ia singur medicația cu condiția ca dozele să fie pregătite anterior de altcineva.	0
3. Nu are capacitatea de a-și lua singur medicația.	0

Tabelul 4 (continuare)

H. Abilitatea de a gestiona banii	
1. Își gestionează în mod independent finanțele (își face bugetul, scrie cecuri, merge la bancă, plătește chiria și/sau facturile), își ridică singur pensia.	1
2. Își face singur cumpărăturile uzuale, dar are nevoie de intermediere în relația cu banca și de ajutor în privința cumpărăturilor mari.	1
3. Incapacitatea de a gestiona banii.	0
I. Incapabil să realizeze unele cerințe ale slujbei precedente (nu datorită simptomelor medicale)	0
L. Eficacitate sau productivitate redusă, sau mai multe erori ori dificultăți față de așteptări, sau un efort mai mare de a realiza aceleași activități	0
Rezultate:	
– pentru fiecare categorie, înconjurați descrierea afirmației care seamănă cel mai mult cu cel mai înalt nivel funcțional al pacientului (fie 0, fie 1);	
– scorul maxim este 8.	

Unul dintre simptomele comune ale sindromului post-COVID-19 a fost **fatigabilitatea**, întâlnită la aproximativ 50–70% dintre pacienții studiați. Pentru a cuantifica severitatea acesteia am utilizat scala de evaluare a fatigabilității (*Fatigue Assessment Scale*, FAS), care cuprinde un set de 10 întrebări ce evaluează atât oboseala fizică, cât și cea psihică, cu posibilitatea de a răspunde de la 1 (reprezentând niciodată) la 5 (reprezentând tot timpul). *Severitatea fatigabilității crește direct proporțional cu creșterea scorului, între un minim de 10 și un maxim de 50* [Michielsen HJ *et al.*, 2003]. Prevalența fatigabilității la pacienții cu status post-COVID-19 este una dintre cele mai mari probleme, variind de la 54% [Carfi A *et al.*, 2020], la 56% [Jimeno-Almazan A *et al.*, 2021] și la 61% [Fernandez-de-las-Penas C *et al.*, 2021]. În lotul studiat, 13% dintre pacienți au avut un scor cuprins între 10 și 20 puncte, 64% dintre pacienți au avut un scor cuprins între 21 și 40 puncte, iar 23% dintre pacienți au avut un scor mai mare de 41 de puncte. După 2 săptămâni de spitalizare și RR, 30% dintre pacienți au avut un scor cuprins între 10 și 20 de puncte, 60% un scor cuprins între 21 și 40 de puncte și 10% dintre pacienți au avut un scor mai mare de 41 de puncte.

Calitatea vieții pacienților post-COVID-19 a fost evaluată cu **chestionarul Short-Form 36 (SF-36)**, care este un instrument de măsurare a calității vieții considerat inițial un chestionar generic și care actualmente a capătat o valență specifică pentru pacienții cu boli pulmonare cronice [Rochester C *et al.*, 2015]. Acesta este format din 36 de întrebări grupate în opt domenii, care reprezintă funcția fizică, socială, limitarea rolului (de cauză fizică și emoțională), sănătatea mentală, energia, durerea somatică și starea generală de sănătate. *Toate întrebările sunt punctate pe o scară de la 0 la 100, 100 reprezentând cel mai înalt nivel de funcționare posibil* [Lins L *et al.*, 2016].

Saverino A *et al.*, 2021, a evaluat calitatea vieții cu SF-36 la un grup de pacienți post-COVID-19, cu vârsta medie de 60 ani. Rezultatele studiului au evidențiat dificultăți ale pacienților în domeniile fizic și psihologic, ce au afectat, în special, revenirea la rolurile și activitățile anterioare, o sarcină mai mare a comorbidităților, precum și o slăbiciune musculară mai severă, care au fost asociate cu o funcție fizică mai mică și că vârsta tânără a pacienților s-a corelat cu o limitare percepută semnificativ a funcționării fizice și a vitalității, comparativ cu cei cu vârstă înaintată.

Analiza calității vieții pacienților post-COVID-19 incluși în programul de RR în SCRMR din Spitalul Clinic de Recuperare, Iași, utilizând chestionarul SF-36, a evidențiat afectarea importantă a majorității domeniilor chestionarului (fig. 15).

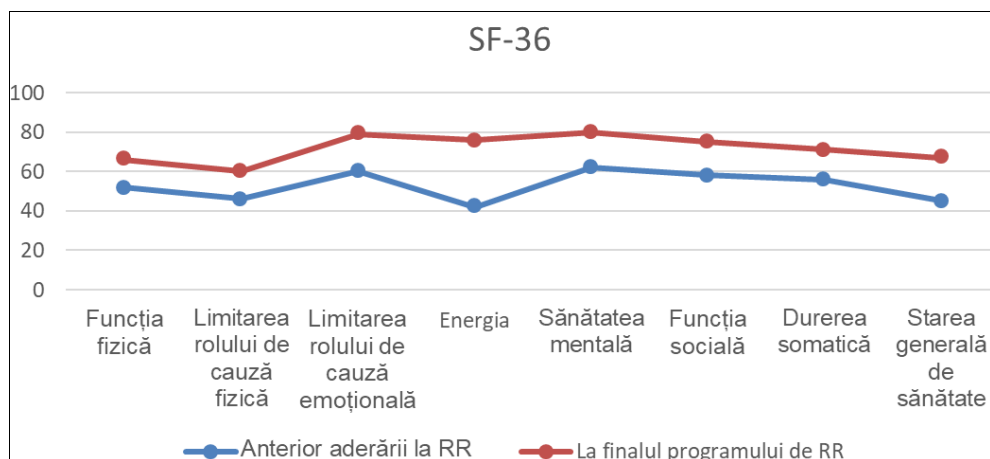


Figura 15. Evaluarea calității vieții la lotul studiat.

Capacitatea de efort și creșterea acesteia prin antrenament fizic este un *element cheie al programului de RR*. Evaluarea capacității de efort ajută la determinarea factorilor care o limitează (ventilatori, cardiovasculari, musculari etc.), la prescrierea intensității antrenamentului, la detectarea contraindicațiilor RR (de exemplu: aritmii, ischemie, hipertensiune arterială în timpul exercițiului) și evaluarea eficienței programului de reabilitare (îmbunătățirea capacității de efort, reducerea dispneei de efort). La cei 30 de pacienți evaluați a fost testată toleranța la efort printr-un test submaximal (testul de mers de 6 minute – atât la inițierea, cât și la finalizarea programului) (fig. 16) și unul maximal (testul de efort cardiopulmonar – la inițierea programului de RR) (fig. 17) [Holland AE *et al.*, 2021; Rochester C *et al.*, 2015; Nici L *et al.*, 2006].

Testul de mers de 6 minute este un test de exercițiu de încărcare constantă și submaximală, în comparație cu TECP, care se efectuează la o sarcină crescătoare, incrementală. Pentru interpretarea rezultatelor s-au folosit următoarele ecuații predictibile, recomandate pentru bolnavii cu BPOC [Jenkins S *et al.*, 2009; ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories, 2002]:

- pentru bărbați: valoarea testului (m) = $867 - (5,71 \times \text{vârsta în ani}) + (1,03 \times \text{înălțime în cm})$
- pentru femei: valoarea testului (m) = $525 - (2,86 \times \text{vârsta în ani}) + (2,71 \times \text{înălțime în cm}) - (6,22 \times \text{IMC în kg/m}^2)$ (tabelul 5).

Testul de mers de 6 minute *se consideră pozitiv* pentru o îmbunătățire cu cel puțin 54 metri față de evaluarea inițială [Donner C, 2021; Postolache AP, 2021].

Testul de efort cardiopulmonar (TECP), efectuat la cicloergometru sau la covorul rulant, permite *măsurarea obiectivă* a capacității de efort prin măsurarea consumului maxim de oxigen (VO_2 max) și aprecierea beneficiului antrenamentului. Pe lângă VO_2 max, TECP evaluează și alți parametri foarte utili în procesul de RR precum: pragul ventilator sau anaerob, ventilația pe minut, capacitatea inspiratorie și eficiența ventilatorie [Postolache AP, 2021].

Analiza rezultatelor evaluării capacității de efort a pacienților incluși în studiu, utilizând testul de mers de 6 minute (tabelul 5) și testul de efort cardiopulmonar (fig. 18), evidențiază că majoritatea pacienților prezintă reducere moderată și severă a capacității de efort și creșterea distanței de mers la testul de mers de maximum 98 m după cele două săptămâni de RR.



Figura 16. Testul de mers de 6 minute

[Sursă foto: Spitalul Clinic de Recuperare Iași, Secția Clinică Recuperare Medicală Respiratorie; Medic Șef Secție Clinică: Conf. Univ. Dr. Paraschiva Postolache].



Figura 17. Testarea de efort cardiopulmonară

[Sursă foto: Spitalul Clinic de Recuperare Iași, Secția Clinică Recuperare Medicală Respiratorie; Medic Șef Secție Clinică: Conf. Univ. Dr. Paraschiva Postolache].

Tabelul 5

Valoarea testului de mers de șase minute pre- și post-recuperare respiratorie

Vârsta	Anterior RR	După RR
30–49 ani	360 metri	458 metri
50–59 ani	300 metri	367 metri
60–69 ani	240 metri	295 metri
> 70 ani	215 metri	259 metri

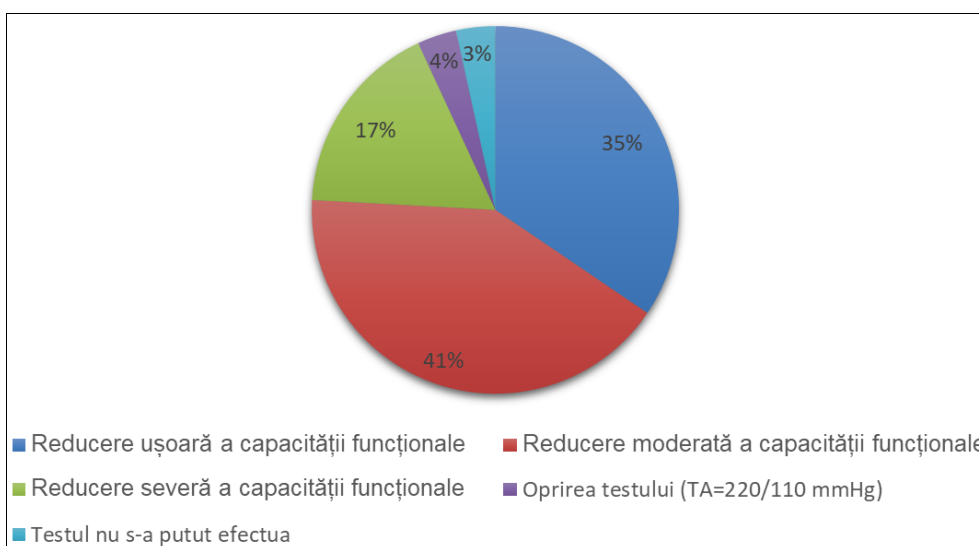


Figura 18. Evaluarea toleranței la efort prin TECP la lotul studiat.

Evaluarea funcțională respiratorie (spirometrie, body-pletismografie, DLCO) la pacienții post-COVID-19 permite evidențierea scăderii capacității de difuzie a monoxidului de carbon, chiar și în condițiile unei spirometrii normale, și prezența disfuncției ventilatorii restrictive secundare leziunilor reziduale de fibroză, la majoritatea cazurilor. Rezultatele explorărilor funcționale pulmonare (fig. 19) trebuie analizate cu prudență, luând în considerare atât comorbiditățile respiratorii cât și posibila afectare generată de fumat și poluarea aerului. DLCO scăzut ar putea fi consecința unor anomalii interstițiale sau anomalii vasculare pulmonare cauzate de COVID-19. În concordanță cu studiile de urmărire a pacienților care se recuperează de SARS-CoV-2, funcția pulmonară afectată ar putea dura luni sau chiar ani [Postolache AP, 2021; Ayoubkhani D *et al.*, 2021; Torres-Castro R *et al.*, 2021; Wu X *et al.*, 2021]. Rezultatele lotului de studiu din SCRMR, privind evaluarea funcțională respiratorie prin spirometrie, body-pletismografie și DLCO, au evidențiat disfuncție ventilatorie restrictivă și reducerea DLCO la majoritatea pacienților (fig. 20 și 21).



Figura 19. Spirometru și body-pletismograf

[Sursă foto: Spitalul Clinic de Recuperare Iași, Secția Clinică Recuperare Medicală Respiratorie;
Medic Șef Secție Clinică: Conf. Univ. Dr. Paraschiva Postolache].

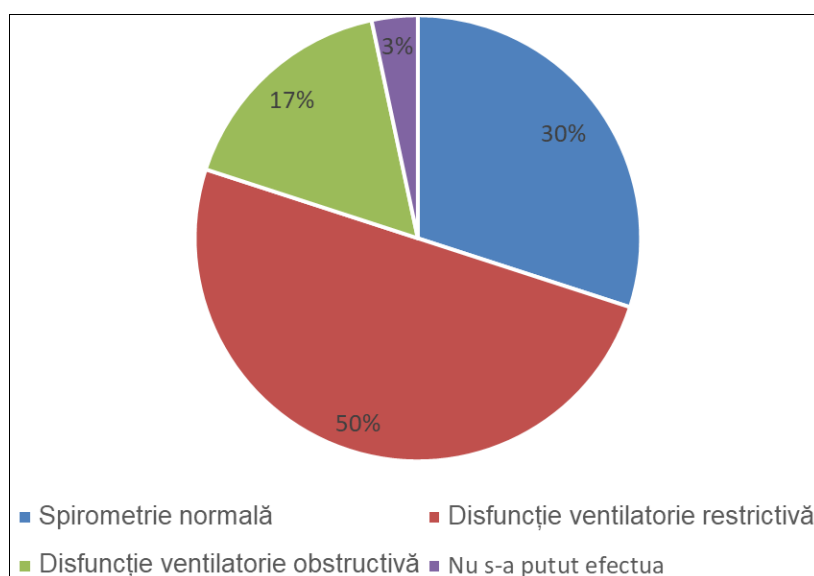


Figura 20. Evaluarea funcțională respiratorie la lotul studiat.

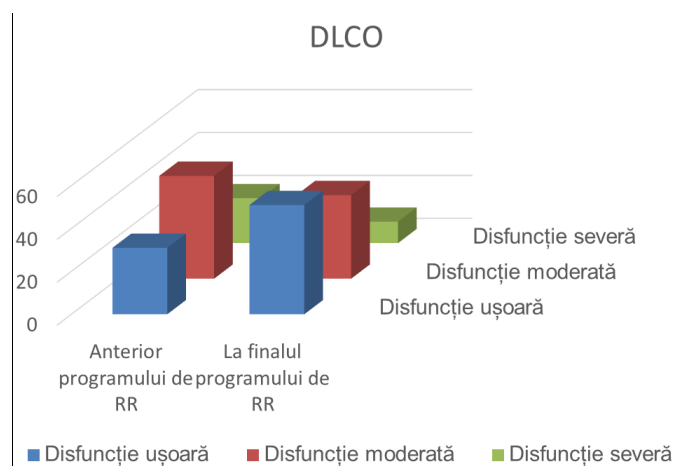


Figura 21. Evaluarea DLCO la lotul studiat.

Evaluarea imagistică prin tomografia computerizată are un rol extrem de important în managementul infecției SARS-CoV-2. În *faza acută*, ariile focale subpleurale de tip „ground-glass”, dispuse predominant în lobii inferiori bilateral, au fost aspectele frecvent asociate cu pneumonia COVID-19 iar *la pacienții cu status post-SARS-CoV-2* leziunile reziduale de tipul fibrozei pulmonare, bronșiectaziilor de tracțiune, anomaliilor vasculare pulmonare au fost principalele modificări sesizate la examenele CT de monitorizare la distanță de perioada acută (la 3, 6, 9, 12 luni), fiind asociate, în special, cu formele moderat – severe de boală [Parry A *et al.*, 2021; Bernheim A *et al.*, 2020; Wu X *et al.*, 2021]. Analiza rezultatelor lotului de pacienți din SCRMR, privind evaluarea imagistică prin tomografie computerizată toracică efectuată la includerea pacientului în programul de RR, a decelat că *7% dintre pacienți prezentau o rezoluție radiologică completă și 93% prezentau anomalii reziduale pulmonare* (fig. 22):

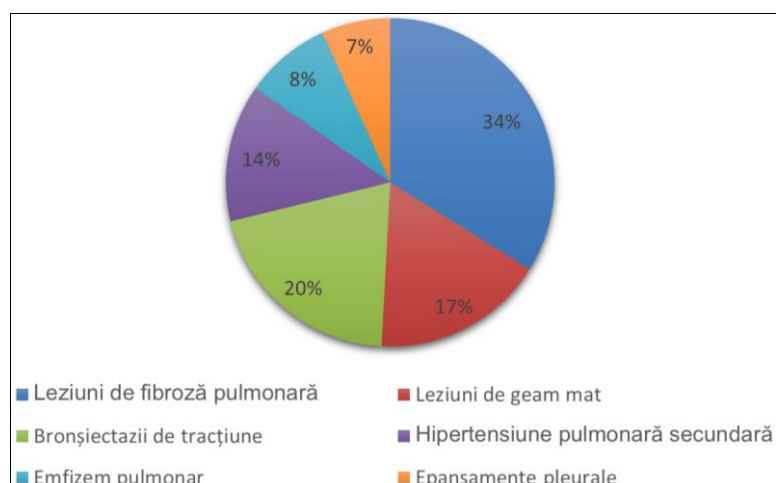


Figura 22. Evaluarea CT toracică la lotul studiat.

Înainte de includerea în programul de RR, toți pacienții au fost evaluați din punct de vedere clinic, funcțional și imagistic, la finalul programului fiind repetate doar o parte din testările inițiale, urmând ca restul (TECP, spirometrie, body-pletismografie, DLCO, CT torace, BOD-POD) să fie evaluate la următoarea internare a pacientului, după 3 luni.

Analiza rezultatelor obținute prin aplicarea tratamentului complex de RR la pacienții cu status post-COVID-19 a evidențiat creșterea toleranței la efort, ameliorarea dispneei și fatigabilității, îmbunătățirea participării la activitățile zilnice și creșterea calității vieții, fapt ce permite o reintegrare socială și profesională cât mai rapidă, cu menținerea continuării programului de RR la domiciliu toată viața și reevaluare clinică, funcțională și imagistică periodică.

Beneficiile programelor de reabilitare respiratorie pentru diferite afecțiuni pulmonare cronice au fost demonstrate în numeroase cercetări realizate de-a lungul timpului, iar recent au fost publicate primele constatări cu privire la efectele favorabile pe termen scurt și lung ale includerii în aceste programe a pacienților post-COVID-19, punând în evidență *rolul crucial al specialiștilor în reabilitare* [Zhao HM *et al.*, 2020; Vitacca M *et al.*, 2020; Dechmann G *et al.*, 2020; Postolache AP, 2021; Donner C, 2021; Spruit MA *et al.*, 2019, Nici L *et al.*, 2006; Spruit MA *et al.*, 2013; Rochester C *et al.*, 2015; Chikhanie Y *et al.*, 2015; Grigoletto I *et al.*, 2020].

Monitorizarea pacienților post-COVID-19 în ambulatoriile de specialitate și/sau spital permite *evaluarea timpurie a simptomelor* (fatigabilitate, dispnee, tuse, dureri toracice, depresie și anxietate), *a performanței exercițiului fizic și a funcției pulmonare*, ceea ce permite aplicarea precoce a programului de RR, organizarea și urmărirea acestui tratament complex. Deoarece pacienții care au supraviețuit spitalizării în unitățile de Terapie Intensivă se consultă mai frecvent cu medicul de familie, este foarte important ca acesta și specialistul în RR să conștientizeze și sindromul post-Terapie Intensivă [Zhao HM *et al.*, 2020; Vitacca M *et al.*, 2020; Dechmann G *et al.*, 2020; Grigoletto I *et al.*, 2020].

Rezultatele asupra activității fizice, psihosociale și cognitive sunt foarte importante și ar trebui luate în considerare și atunci când activitățile de reabilitare sunt oferite în ambulatoriu. Un program de RR cuprinzător și supravegheat este cu siguranță mai eficient decât un antrenament la domiciliu fără supraveghere și acest fapt este bine cunoscut din studiile efectuate la pacienții cu BPOC [Grigoletto I *et al.*, 2020; Holland AE *et al.*, 2021].

Ultimul an ne-a pus în fața unei provocări: **TELEMEDICINA**, care este definită de OMS ca „furnizarea de servicii de asistență medicală, unde distanța este un factor critic, de către toți profesioniștii din domeniul sănătății, prin utilizarea tehnologiilor informației și comunicațiilor pentru schimbul de informații valide pentru diagnosticul, tratamentul și prevenirea bolilor și a leziunilor” [World Health Organisation, 2010], în cadrul căreia **telereabilitatea pulmonară** (tabelul 6) ocupă un loc important.

Printr-un chestionar online, un grup de cercetători au studiat percepția pacienților asupra telemedicinii, realizând un studiu transversal în care au fost incluși 425 de pacienți ce au primit îngrijiri medicale prin intermediul programelor

de telemedicină în Arabia Saudită, în perioada februarie–august 2020. Aproximativ 84,9% dintre participanți au considerat că telemedicina a facilitat asistența medicală în timpul pandemiei de COVID-19. Aproape jumătate dintre respondenți au fost foarte mulțumiți de ușurința înregistrării (52%), în timp ce 43,4% dintre ei au declarat că s-au putut exprima liber prin intermediul telemedicinii. Cea mai mare satisfacție, respectiv 40,5%, a fost raportată cu privire la capacitatea de a înțelege recomandările și cu privire la calitatea generală a îngrijirilor acordate, iar 37,4% în ceea ce privește experiența generală a consultului realizat prin intermediul telemedicinii [Nasser AA *et al.*, 2021].

Tabelul 6

Telereabilitatea pulmonară: avantaje și dezavantaje

[Donner C, 2021; Postolache AP, 2021; Holland AE *et al.*, 2020; Grigoletto I *et al.*, 2020; Bernocchi P *et al.*, 2018; Vasilopoulou M *et al.*, 2017]

Avantaje	Dezavantaje
<ul style="list-style-type: none"> • Pacientul este în mediul familial; • Permite pacientului să fie autonom, încrezător; • Procesul de recuperare este facilitat și se observă o reală accelerare a acestuia; • Telemedicina/telereabilitatea face să dispară barierele geografice și de distanță; • Totul se poate derula pe platforme de comunicare medicale sigure, unde confidențialitatea datelor este strict păstrată; • Se reduc costurile îngrijirilor medicale; • Economisirea de timp necesar deplasării; • Acces mai larg la programul de RR; • Poate fi monitorizat programul de RR; 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacienții trebuie să cunoască tehnologia; • Necesită conexiune la internet; • Incapacitatea de realizare a programului de RR fără prezența unui cadru medical calificat și pregătit pentru asistarea RR; • În România nu există un cadru juridic prin care să fie reglementată activitatea de telemedicină; • Lipsa transparenței în ceea ce privește siguranța datelor; • Lipsa informării și a încrederii în soluțiile specifice eHealth a pacienților, cadrelor medicale și a restului populației.

Bermejo-Gil BM *et al.*, 2021, prezintă într-un studiu o aplicație numită **RespiraConNosotros** a unei echipe de cercetători spanioli. În prezent, în Spania există mai mult de 1,75 milioane de cazuri de infecție SARS-CoV-2 și se estimează că dintre acestea aproximativ 45% vor prezenta complicații respiratorii, ceea ce reprezintă aproximativ 620.000 de pacienți care vor avea nevoie de RR. Sistemul de sănătate nu are resurse pentru acest număr imens de pacienți, care după externarea din spital trebuie să ajungă la recuperare completă pentru a evita cronicizarea simptomelor.

- Aplicația a fost creată și concepută pentru a ghida pacienții în efectuarea exercițiilor de RR, în special pentru cei cu COVID-19, și facilitează și contactul pacient – fizioterapeut prin chat sau apeluri video.
- Este accesibil pentru toți utilizatorii și pe toate dispozitivele.
- Toate exercițiile pot fi ghidate și supravegheate de un fizioterapeut specializat, care sugerează și adaptează exercițiul în funcție de nivelul funcțional al fiecărui pacient.
- Toți pacienții au subliniat accesul facil utilizând această aplicație, formatul intuitiv și avantajul comunicării cu un expert.

- În ceea ce privește evaluarea funcțională, toți pacienții și-au îmbunătățit scorul dispneei pe scala BORG după efectuarea intervenției cu această aplicație.
- Această platformă ajută pacienții respiratori să efectueze tratamente de reabilitare pentru a-și recupera funcția pulmonară și pentru a reduce sau elimina posibilele complicații.
- Aplicația nu substituie niciodată tratamentul prescris.
- În concluzie, RespiraConNosotros este o alternativă simplă, viabilă și sigură pentru îmbunătățirea și menținerea capacității respiratorii și a funcționalității pacientului afectat de COVID-19. Aplicația ar putea fi folosită ca o completare a tratamentului față în față, atunci când situația o permite [Bermejo-Gil BM *et al.*, 2021].

Tehnologiile utilizate în vederea telereabilitării pulmonare includ: *videoconferință la domiciliu, utilizarea unui smartphone sau a unei tablete, platforme web, pedometru conectat la internet, realitatea virtuală, realitatea augmentată*. Putem observa că progresul în domeniul telemedicinii se focusează pe realitatea augmentată, care are la bază conceptul de *interacțiune în timp real*, fără bariere. Realitatea augmentată diferă de realitatea virtuală prin crearea unui mediu fizic, în timp real, folosind patru intrări senzoriale generate de un computer (sunet, video, grafică sau date GPS), în timp ce realitatea virtuală detașează contactul cu realitatea. **Viitorul medicinei este direcționat către realitatea augmentată**, deși actualmente există foarte puține dovezi cu privire la utilizarea acesteia în reabilitare [Gloeckl R *et al.*, 2021; Vaish H, 2020; Colombo V *et al.*, 2020; Cerritelli F *et al.*, 2021; Rutkowsky S *et al.*, 2021; Condon C *et al.*, 2020].

Inteligența artificială (IA) presupune o varietate de programe, de softuri inteligente, care facilitează diagnosticul corect și precoce. În ultimii ani, IA și-a făcut simțită utilitatea în diagnosticul și monitorizarea pacienților respiratori cronici, pentru includerea precoce în programele de RR. De asemenea, IA este un instrument puternic de luptă împotriva SARS-CoV-2, permițând aplicarea învățării automate, automatizării și roboticii, pentru a dezvolta modele computerizate de diagnostic și tratament, de a optimiza și prezice consecințele COVID-19 [Gupta R *et al.*, 2021]. Într-unul dintre primele sondaje asupra modelelor de IA utilizate pentru COVID-19, o echipă de cercetători, coordonată de Joseph Bullock, concluzionează că „foarte puține dintre sistemele revizuite au maturitate operațională în această etapă” [Bullock J *et al.*, 2020]. În China, de exemplu, a fost desfășurat un model de inteligență artificială în 34 de spitale din întreaga țară, care semnalizează imediat scanarea computer tomografică toracică suspectă pentru COVID-19, astfel încât acei pacienți să poată fi repede izolați și testați [Raza K, 2021].

Pandemia COVID-19 ar trebui să funcționeze ca un „*apel de trezire*” pentru guvernele și sistemele de asistență medicală din întreaga lume pentru a implementa soluții de telesănătate pentru **monitorizarea la distanță a pacienților** și pregătirea pentru viitoarele valuri cu potențialele noilor perioade de izolare, care vor compromite din nou capacitatea de a efectua intervenții de RR la spital sau în comunitate [Postolache AP, 2021].

În viitor se preconizează că un număr semnificativ de pacienți vor dezvolta sechele pulmonare și vor suferi din cauza afectării fizice și psihologice după faza acută a bolii COVID-19. De aceea, *pacienții ar trebui direcționați cât mai devreme la o clinică de reabilitare respiratorie pentru a începe un program personalizat în funcție de simptomele prezente, forma de boală acută și în funcție de comorbidități.*

România se află la începutul unei noi căi de reabilitare respiratorie, care este un pas înainte pentru o viață mai bună.

BIBLIOGRAFIE

1. *World Health Organization Coronavirus (COVID-19) Dashboard*. Available from: <https://covid19.who.int> [Accesed 25 September 2021].
2. Rodriguez-Guerra M, Jadhav P, Vittorio T. *Current treatment in COVID-19 disease: a rapid review*. *Drugs Context*. 2021; 10:2020-10-3.
3. Ali MJ, Hanif M, Haider MA, et al. *Treatment Options for COVID-19: A Review*. *Front Med (Lausanne)*. 2020; 7: 480.
4. Machado RR, Glaser T, Araujo B, et al. *Inhibition of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Replication by Hypertonic Saline Solution in Lung and Kidney Epithelial Cells*. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2021. doi.org/10.1021/acspstsci.1c00080.
5. Opriță B, Pandrea C, Nedelcu V, Aignătoaie B. *SaltMed – the therapy with sodium chloride dry aerosols*. *Therapeutics, Pharmacol and Clin Toxicol*. 2010; 14 (3): 201–204.
6. Zhao HM, Xie YX, Wang C. *Recommendations for respiratory rehabilitation in adults with coronavirus disease 2019*. *Chinese Med J*. 2020; 133(13): 1595–1602.
7. Vitacca M, Carone M, Clini E, et al. *Joint statement on the role of respiratory rehabilitation in the COVID-19 crisis: the Italian position paper*. Available from: <https://www.arirassociazione.org> [Accesed 25 September 2021].
8. Dechman G, Acheron R, Beauchamp M, et al. *Delivering pulmonary rehabilitation during the COVID-19 pandemic: A Canadian Thoracic Society position statement*. Available from: <https://cts-sct.ca/wp-content/uploads/2020/12/CTS-PR-in-post-peak-pandemic-phase.pdf> [Accesed 25 September 2021].
9. Postolache AP. *Pulmonary Rehabilitation in COVID-19*. In: Postolache AP, Marciniuk DD. *Handbook of Pulmonary Rehabilitation*. New York: Nova Science Publishers, Inc., 2021.
10. Donner C, Ambronsino N, Goldstein R. *Pulmonary rehabilitation*. New York: CRC Press, 2021.
11. Sarker A, Ge Y. *Mining long-COVID symptoms from Reddit: characterizing post-COVID syndrome from patient reports*. *JAMIA Open*. 2021 Sep; 4(3): ooab075.
12. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, et al. *Post-discharge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation*. *J Med Virol*. 2021 Feb; 93(2): 1013–1022.
13. Carfi A, Bernabei R, Landi F. *Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19*. *JAMA*. 2020; 324(6):603–605. doi: 10.1001/jama.2020.12603.
14. Jimeno-Almazan A, Pallares J, Buendia-Romero A, et al. *Post-COVID-19 Syndrome and the Potential Benefits of Exercise*. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 May; 18(10): 5329. doi: 10.3390/ijerph18105329
15. Moreno-Perez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, et al. *Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study*. *Journal of Infection* 2021; 81:373-378. doi: 10.1016/j.jinf.2021.01.004.

16. Pavli A, Theodoridou M, Maltezos H. *Post-COVID Syndrome – incidente, clinical spectrum, and challenges for primary healthcare professionals*. Arch Med Res 2021 Aug; 52(6): 575-581. doi: 10.1016/j.arcmed.2021.03.010.
17. Lutchmansingh D, Knauert M, Antin-Ozerkis D, et al. *A Clinic Blueprint for Post-Coronavirus Disease 2019 RECOVERY*. CHEST 2021; 159 (3): 949–958. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.067>
18. Soriano J, Waterer G, Penalvo JL, et al. *Nefer, Sinuhe and clinical research assessing post-COVID-19 syndrome*. European Respiratory Journal 2021; doi: 10.1183/13993003.04423-2020.
19. Logue J, Franko N, McCulloch D, et al. *Sequelae in Adults at 6 Months After COVID-19 Infection*. JAMA Netw Open. 2021; 4(2): e210830. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.0830.
20. Postolache AP, Marciniuk DD. *Handbook of Pulmonary Rehabilitation*. New York: Nova Science Publishers, Inc., 2021.
21. Holland AE, Cox N, Houchen-Wolloff L, et al. *Defining Modern Pulmonary Rehabilitation An Official American Thoracic Society Workshop Report*. Ann Am Thorac Soc. 2021 May; 18 (5): e12–e29.
22. Spruit MA, Wouters FM. *Organizational aspects of pulmonary rehabilitation in chronic respiratory diseases*. Respirology. 2019; 24:838–843.
23. Nici L, Donner C, Wouters E, et al. *American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation*. Am J Respir Crit Care Med. 2006 Jun 15; 173(12): 1390-413.
24. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. *An Official American Thoracic Society/ European Respiratory Society Statement: Key Concepts and Advances in Pulmonary Rehabilitation*. Am J Respir Crit Care Med. 2013; 188(8): e13–e64, DOI: 10.1164/rccm.201309-1634ST, www.atsjournals.org.
25. Rochester C, Vogiatzis I, Holland AE, et al. *An Official American Thoracic Society/ European Respiratory Society Policy Statement: Enhancing Implementation, Use, and Delivery of Pulmonary Rehabilitation*. Am J Respir Crit Care Med. 2015; 192(11): 1373–1386.
26. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. *The Fagerström test for nicotine dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire*. Br J Addict. 1991; 86: 1119–1127.
27. Michielsen HJ, De Vries J, Van Heck GL. *Psychometric qualities of a brief self-rated fatigue measure the fatigue assessment scale*. J Psychosom Res. 2003; 54: 345–352.
28. Lawton MP, Brody EM. *Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living*. Gerontologist. 1969; 9(3): 179–186.
29. Antinouri A, Arendt G, Becker JT, et al. *Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders*. Neurology. 2007; 69(18): 1789–1799.
30. Lins L, Martins Carvalho F. *SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review*. SAGE Open Med. 2016; 4: 2050312116671725.
31. Postolache PA. *Romana LINQ Questionnaire. Lung Information Needs Questionnaire (LINQ)*. Available from: <http://www.linq.org.uk/PDFquestionnaires/LINQRomana.pdf> [Accessed 25 September 2021].
32. McConnell A. *Respiratory muscle training – theory and practice*. London: Elsevier, 2013.
33. Postolache PA, Jimborean G, Ianoși ES, et al. *Respiratory muscle training in chronic obstructive pulmonary disease*. Pneumologia. 2017; 66(3): 128–131.
34. Jimborean G, Ianoși ES, Postolache AP. *Respiratory Rehabilitation and Respiratory Muscle Training*. In: Postolache AP, Marciniuk DD editors. *Handbook of Pulmonary Rehabilitation*. New York: Nova Science Publishers, Inc., 2021, 163–179.

35. Gloeck R, Schneeberger T, Jarosch I, *et al.* *Pulmonary Rehabilitation and Exercise Training in Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. *Dtsch Arztebl Int*. 2018 Feb; 115(8): 117–123.
36. Chen H, Li P, Li N, *et al.* *Rehabilitation effects of land and water-based aerobic exercise on lung function, dyspnea, and exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Aug 20; 100(33): e26976.
37. Zeng Y, Jiang F, Chen Y, *et al.* *Exercise assessments and trainings of pulmonary rehabilitation in COPD: a literature review*. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13: 2013–2023.
38. Grigoletto I, Cavalheri V, de Lima F, *et al.* *Recovery after COVID-19: The potential role of pulmonary rehabilitation*. *Braz J Phys Ther*. 2020 Dec; 24(6): 463–464.
39. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, *et al.* *Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study*. *BMJ*. 2021 Mar 31; 372: n693.
40. Bellan M, Soddu D, Balbo PE. *Respiratory and Psychophysical Sequelae Among Patients With COVID-19 Four Months After Hospital Discharge*. *JAMA Netw Open*. 2021;4 doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36142.
41. Liang L, Yang B, Jiang N. *Three-month Follow-up Study of Survivors of Coronavirus Disease 2019 after Discharge*. *J Korean Med. Sci*. 2020; 35:e418. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e418.
42. Huang C, Huang L, Wang Y. *6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study*. *Lancet*. 2021; 397:220–232. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8).
43. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt EG. *Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation*. *J Med Virol*. 2021; 93:1013–1022. doi: 10.1002/jmv.26368.
44. Fernandez-de-las-Penas C, Palacios-Cena D, Gomez-Mayordomo V, *et al.* *Fatigue and Dyspnoea as Main Persistent Post-COVID-19 Symptoms in Previously Hospitalized Patients: Related Functional Limitations and Disability*. *Respiron* 2021 September; doi: 10.1159/000518854.
45. Kamal M, Omirah MA, Hussein A, *et al.* *Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations*. *Int J Clin Pract*. 2021; 75(3):e13746. doi: 10.1111/ijcp.13746.
46. World Health Organisation. *Don't let tobacco take your breath away. 2019*. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312260/WHO-NMH-PND-2019.3-eng.pdf> [Accessed 25 September 2021].
47. Reddy R, Charles W, Dutt A, *et al.* *The effect of smoking on COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis*. *J Med Virol*. 2020 Aug; 10.1002/jmv.26389.
48. Pizarro-Pennarolli C, Sanchez-Rojas C, Torres-Castro R, *et al.* *Assessment of activities of daily living in patients post COVID-19: a systematic review*. *PeerJ*. 2021; 9: e11026. doi: 10.7717/peerj.11026.
49. Saverino A, Zsirai E, Sonabend R, *et al.* *Health related quality of life in COVID-19 survivors discharged from acute hospitals: results of a short-form 36-item survey*. *F1000Research* 2021; 10:282. <https://doi.org/10.12688/f1000research.50781.1>.
50. Jenkins S, Cecins N, Camarri B, *et al.* *Regression equations to predict 6-minute walk distance in middle-aged and elderly adults*. *Physiother Theory Pract*. 2009 Oct; 25(7): 516–522.
51. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. *ATS statement: guidelines for the six-minute walk test*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jul; 166(1): 111–117.

52. Torres-Castro R, Castillo L, Solis-Navarro L, *et al.* *Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis.* *Pulmonology* 2021 Aug; 27(4): 328–337.
53. Wu X, Liu X, Zhou Y, *et al.* *3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study.* *Lancet Respir Med* 2021; 9(7):747–754. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00174-0.
54. Parry AH, Wani AH, Shah NN, *et al.* *Medium-term chest computed tomography (CT) follow-up of COVID-19 pneumonia patients after recovery to assess the rate of resolution and determine the potential predictors of persistent lung changes.* *Egyptian J Radiol Nuclear Med.* 2021 February; 52: 55–63.
55. Bernheim A, Mei X, Huang M, *et al.* *Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection.* *Radiology* 2020; 20: 200463.
56. Chikhanie Y, Veale D, Pepin JL, *et al.* *Effectiveness of pulmonary rehabilitation in COVID-19 respiratory failure patients post-ICU.* *Respir Physiol Neurobiol.* 2021 May; 287: 103639.
57. Holland AE, Cox NS. *Telerehabilitation for people with chronic lung disease.* Available from: <https://www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/pr/quarterly-bite>.
58. [/telerehabilitation-for-people-with-chronic-lung-disease.php](https://www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/pr/quarterly-bite) [Accessed 25 September 2021].
59. World Health Organisation. *Telemedicine: opportunities and developments in Member States: report on the second global survey on eHealth 2009.* Available from: https://www.who.int/goe/publications/goe_telemedicine_2010.pdf [Accessed 25 September 2021].
60. Nasser AA, Alzahrani RM, Fellah CA, *et al.* *Measuring the Patients' Satisfaction About Telemedicine Used in Saudi Arabia During COVID-19 Pandemic.* *Cureus.* 2021; 13(2): e13382. doi: 10.7759/cureus.13382.
61. Holland AE, Malaguti C, Hoffman M, *et al.* *Home-based or remote exercise testing in chronic respiratory disease, during the COVID-19 pandemic and beyond: A rapid review.* *Chron Respir Dis.* 2020 Dec; 17:1479973120952418.
62. Bernocchi P, Vitacca M, La Rovere MT, *et al.* *Home-based telerehabilitation in older patients with chronic obstructive pulmonary disease and heart failure: a randomised controlled trial.* *Age Ageing.* 2018; 47(1):82–8. doi: 10.1093/ageing/afx146.
63. Vasilopoulou M, Papaioannou AI, Kaltsakas G, *et al.* *Home-based maintenance tele-rehabilitation reduces the risk for acute exacerbations of COPD, hospitalisations and emergency department visits.* *Eur Respir J.* 2017; 49(5):1602129. doi: 10.1183/13993003.02129-2016.
64. Bermejo-Gil BM, Perez-Robledo F, Llamas-Ramos R, *et al.* *RespiraConNosotros: A Viable Home-Based Telerehabilitation System for Respiratory Patients.* *Sensors (Basel).* 2021 May; 21(10): 3318.
65. Gloeckl R, Leitl D, Jarosch I, *et al.* *Pulmonary rehabilitation in long COVID: more than just natural recovery!?.* *ERJ Open Research* 2021; 7: 00454-2021; doi: 10.1183/23120541.00454-2021.
66. Vaish H. *Is Digital Technology the Solution for Pulmonary Rehabilitation in Developing Countries During the COVID-19 Pandemic?* *Turk Thorac J.* 2021 Mar; 22(2): 186–187. doi: 10.5152/TurkThoracJ.2021.20224.
67. Colombo V, Aliverti A, Sacco M. *Virtual reality for COPD rehabilitation: a technological perspective.* *Pulmonology* 2020 December; S2531-0437(20)30257-9. doi: 10.1016/j.pulmoe.2020.11.010.

68. Cerritelli F, Chiera M, Abbro M, *et al.* *The Challenges and Perspectives of the Integration Between Virtual and Augmented Reality and Manual Therapies.* *Front. Neurol.* 2021 June; doi: 10.3389/fneur.2021.700211.
69. Rutkowsky S, Rutkowska A, Kiper P, *et al.* *Virtual Reality Rehabilitation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Trial.* *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020 Jan; 15:117-124. doi: 10.2147/COPD.S223592.
70. Condon C, Tung Lam W, Mosley C, *et al.* *A systematic review and meta-analysis of the effectiveness of virtual reality as an exercise intervention for individuals with a respiratory condition.* *Adv Simul (Lond).* 2020 Nov; 5: 33. doi: 10.1186/s41077-020-00151-z.
71. Gupta R, Lall M. *COVID-19 pandemic and artificial intelligence possibilities: A healthcare perspective.* *Med J Armed Forces India.* 2021 Jul; 77(Suppl 2): S242–S244. doi: 10.1016/j.mjafi.2021.06.001.
72. Bullock J, Luccioni A, Pham KH, *et al.* *Mapping the landscape of artificial intelligence applications against COVID-19.* *ArXiv* 2020 Nov. <https://arxiv.org/abs/2003.11336v1>.
73. Raza K. *Artificial Intelligence Against COVID-19: A Meta-analysis of Current Research.* Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-55258-9_10. [Accessed 25 September 2021].

PANDEMIA DEZINFORMĂRII.

RAPORT PRIVIND ACȚIUNILE DE DEZINFORMARE DIN ROMÂNIA ȘI A NARAȚIUNILOR RUSIEI ȘI CHINEI PRIVIND PANDEMIA DE CORONAVIRUS*



DAN DUNGACIU, DARIE CRISTEA, LUCIAN DUMITRESCU

INTRODUCERE

OGLINDA UNUI PREZENT PE CARE NU ÎL VOM UITA NICIODATĂ

Nu poți vedea elefantul cu microscopul. Așa cum nu poți desluși până la capăt resorturile și reverberațiile unei crize medicale precum cea prin care am trecut. Ești prea aproape de fenomen, prea implicat, prea „de acolo”.

Căci despre pandemie nici măcar nu putem vorbi la trecut.

*

Pandemiile sunt, cum ar spune sociologii, „fenomene sociale totale”, în sensul în care afectează viața societăților pe toate palierele lor: claustrarea prelungită va duce la o creștere semnificativă a ratei divorțurilor, dar și al căsătoriilor; criza medicală va genera criză economică, care va da naștere, fatal, unor perturbări politice; iar, în final, peste toate acestea, vom fi martorii unor redesenări strategice la nivel global.

Nimic nu va rămânea neafectat. „Tot ce e fix se prăbușește, tot ce e stabil sare în aer”, cum ar fi spus Marx despre acidul capitalist răspândit în secolul XIX peste lume. Pandemia, păstrând proporțiile, a făcut asta, chiar dacă nu a inventat chiar totul: a fost, de multe ori, o perfectă hârtie de turnesol care ne-a relevat și mai acut

* Acest material este o versiune a „Raportului privind acțiunile de dezinformare și a efectelor acestora în România – Pandemia este o nouă scenă a confruntării strategice a Chinei și a Federației Ruse cu Occidentul”, întocmit în cadrul proiectului de cercetare al Laboratorului de Analiză a Războiului Informațional și Comunicare Strategică (LARICS), intitulat STOP CORONAVIRUS DISINFORMATION, finanțat de Departamentul de Stat al Statelor Unite ale Americii, perioada septembrie 2020 – septembrie 2021 (https://larics.ro/wp-content/uploads/2021/09/Raport-de-cercetare-STOP-CORONAVIRUS-DISINFORMATION_ISPRI.pdf).

crizele lumii, tensiunile ei, pe care, o parte din ele, le-a acutizat până la incandescență (relația SUA – China, nevoia de reformă a UE etc.).

*

Să pretinzi că ai „analizat” criza, că ai răspuns la toate provocările acesteia nu este doar pernicios, este și ridicol. Suntem în *timpul* crizei, dacă prin criză înțelegem toate componentele „pandemiei”, adică de la cele individuale la cele strategice, trecând prin economie și politică. În realitate, nici palierul medical nu e lămurit deplin, nici răspunsurile nu sunt, deocamdată, unitare sau coerente, ca să nu mai vorbim despre reacțiile populației.

Nu știm ce se va petrece nici cu reperele mentale/sociale/economice/politice ale vieții noastre – până mai ieri – firești: *globalizarea* – este inevitabilă o formă de de-globalizare, fără însă ca globalizarea, ea însăși, să poată fi eliminată; *rolul statului în economie și nu numai* – ce se va întâmpla cu statul, astăzi actor decisiv, după ce criza medicală va trece?; relația dintre *libertate și securitate* – suntem dispuși să cedăm multe astăzi în numele „sănătății” noastre și a celor din jur; cum se da desena politic relația dintre libertate de expresie și *cenzură publică*; care va fi raportul dintre *națiune, economie și protecționism*?; cum vor ieși *bisericile* din această criză?; dar *încălzirea globală*?; se reia paradigma *conflictului între civilizații*; care va mai fi raportul dintre *munca de acasă și munca la birou* (care va mai fi statutul *birourilor*, mâine?); plata cu cardul sau plata cash?; ce se va întâmpla cu *cardurile noastre de sănătate* – devin mai importante decât cărțile de identitate?; ne îndreptăm spre un *big data medical*?

Și întrebările pot continua nestingherit.

E bine că le punem și suntem obligați să o facem. Dar atmosfera trebuie bine cumpănită, căci alunecarea spre excese e lesne de făcut în aceste momente. Dar nerecomandabilă. A sugera că această criză a adus un soi de Apocalipsă de care am scăpat razant și ca prin minune, e cel puțin exagerat. Am mai trecut prin crize; mai mari sau mai mici, de la crize medicale la războaie, de la recesiuni economice la prăbușiri de mari sisteme considerate inexpugnabile. Am mers mai departe, lumea și-a găsit echilibre noi, ne-am modificat habitus-urile, dar ne-am și întors, uneori cu voluptate, la obiceiurile vechi.

Ne vom schimba, cu siguranță, dar nu vom deveni de recunoscut.

*

Un rol important însă în modul cum vom reacționa la criză și, mai ales, la cum vom ieși din ea, îl vor juca *narațiunile și percepțiile* despre criză. Pandemia de coronavirus a covârșit toată agenda europeană, a schilodit-o și a pus Europa – și lumea! – în fața unor decizii majore; dar, alături de ea, a apărut o altă pandemie, corolar: *pandemia dezinformării și, concomitant, a neîncrederii*. De aici și opțiunea noastră de a încerca, la început, să ne dumirim cu ceea ce petrece sub ochii noștri. A apărut ideea acestui raport care să dea seama nu doar de evoluțiile crizei, ci și de starea noastră de spirit. Acest capitol vă vorbește și despre noi, dar despre noi raportați la criză, la provocările individuale, politice, economice și, în final, strategice.

Despre asta e vorba mai departe: asumarea acestor provocări și răspunsul la ele. Totul relatat la cald, sub imperiul momentului și al tensiunii, mărturia noastră în fața provocării COVID-19, care poate îmbolnăvi nu doar oamenii, ci și lumea.

*

Raportul își propune, într-o fază inițială, să prezinte trei chestiuni: prima ține de faptul că această criză COVID-19 a arătat cu rapiditate cât de real este și ce impact social poate avea fenomenul *fake news*. De la state și actori de alt tip care la începutul crizei au ascuns informații, la știri pseudomedicale absurde dar și intenționate, de la campanii ale unor grupări extremiste antisistem și antivaccin la bâlbâielile strategice și de comunicare ale guvernelor diferitelor țări ale lumii, pandemia de COVID-19 a trecut fenomenul *fake news* prin toată gama lui de manifestări.

În al doilea rând, raportul preliminar își propune să arate că atât Federația Rusă cât și China au încercat să construiască un „excepționalism medical” în pandemia de coronavirus, care să releve de fapt un excepționalism administrativ. Adică reziliența unor sisteme politico-economice în pandemia de coronavirus. Probabil că nu vom ști vreodată care au fost costurile umane, psihologice și economice ale aparentei reziliențe a sistemelor politico-economice din Federația Rusă și China. Mai exact, nu vom ști dacă acestea chiar au fost reziliente. Raportul își propune să arate că Federația Rusă și China și-au confecționat propriul „excepționalism medical” recurgând la narațiuni de sănătate publică, care includ comportamente discursive și non-discursive. Adică reprezentări strategice și acțiuni de PR. Acest „excepționalism medical” constă din practici inclusive și practici exclusive prin care s-a construit performativitatea statelor aflate în analiză. Practicile inclusive au avut menirea de a demonstra reziliența sistemelor politico-economice din Rusia și din China față de cele democratice. Practicile exclusive fie au stigmatizat, fie au securizat modul în care lumea occidentală a acționat în pandemia de coronavirus. Într-o logică de tip *self/other*, astfel de discursuri strategice au vizat conferirea de legitimitate, internă și externă, regimurilor autoritare din Federația Rusă și din China.

În al treilea rând, raportul va trage câteva concluzii de etapă, pentru fiecare secțiune în parte.

INFORMARE ȘI CORONAVIRUS ÎN ERA *FAKE NEWS*. O ANALIZĂ SOCIOLOGICĂ CANTITATIVĂ ȘI CALITATIVĂ

***FAKE NEWS* ÎN VREMEA PANDEMIEI. ROLUL PUBLICULUI**

Criza COVID-19 a arătat cu rapiditate cât de real este și ce impact social poate avea fenomenul *fake news*. De la state și actori de alt tip care la începutul crizei au ascuns informații, la știri pseudomedicale absurde dar și intenționate, de la campanii ale unor grupări extremiste antisistem și antivaccin la bâlbâielile

strategice și de comunicare ale guvernelor diferitelor țări ale lumii, pandemia de COVID-19 a trecut fenomenul *fake news* prin toată gama lui de manifestări.

Desigur, pentru ochiul sociologului, criza medicală actuală nu a arătat doar cât de grav e fenomenul *fake news* într-un asemenea context, ci și cât de gravă este proasta lui definire și neînțelegere. Cei mai mulți analiști se concentrează exclusiv pe *fake news*-ul voit strategic, având la capăt forțe instituționale care lansează mesaje în scopul dezinformării sau manipulării opiniei publice. Procedând așa se ratează probabil cea mai mare masă de manifestări ale fenomenului și se neagă accesul la esența acestuia, chiar la modul lui de funcționare, care nu implică doar emițătorul, ci și canalul/tehnologia de comunicare, dar mai ales modul în care publicul se raportează la informație și cum o fructifică.

Cum identificarea tuturor surselor de *fake news* și chiar a tuturor nuanțelor fenomenului este dincolo de posibilitățile reale și chiar juridice de acțiune ale statului, și cum canalele de comunicare sunt tot mai greu de controlat (și nici nu prea este dezirabil acest control dincolo de o anumită măsură într-o societate democratică), întrebarea fundamentală la care trebuie răspuns nu este doar *ce fac știrile false din public?*, ci și *ce face publicul din știrile false?* Vom încerca să analizăm cât de vulnerabilă este informarea publică sub aspectul credibilității și care sunt sursele instituționale de încredere în contextul informației despre pandemia de SARS-CoV-2, utilizând măsurători sociologice existente pe subiect până la acest moment.

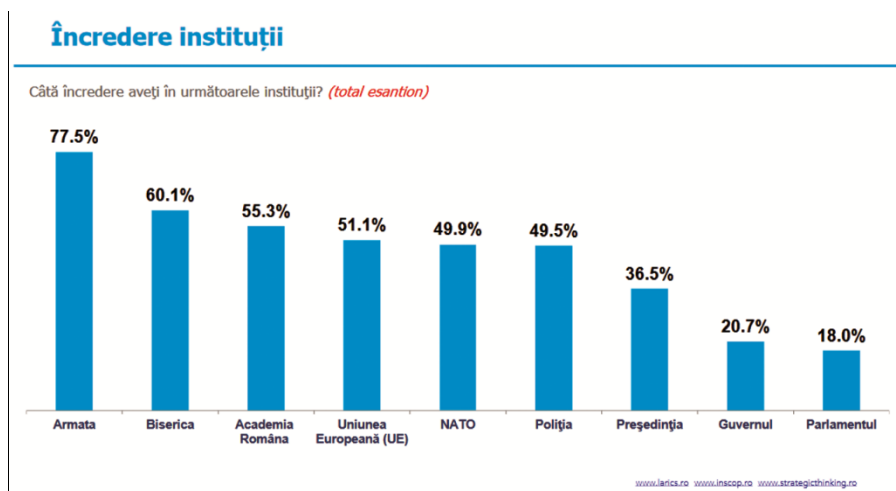
UNIUNEA EUROPEANĂ ȘI ROMÂNIA. OPINIA PUBLICĂ, ÎNTRE RESTRICȚII, ÎNCREDERE ȘI OPTIMISM

Timpul trecut din februarie–martie până în octombrie 2020, deci de la începutul vizibil al pandemiei în Europa până la momentul în care ne aflăm în timp ce redactăm prezentul raport, ne arată un lucru parțial îngrijorător. Deși s-a progresat mult în dotarea unităților spitalicești, în înțelegerea medicală a virusului, a testării, a eventualului tratament și a unui viitor vaccin, cele mai multe măsuri prin care guvernele (inclusiv – sau mai ales – cele europene) luptă cu virusul sunt sociale și de ordine publică.

Desigur, situația nu este neobișnuită având în vedere că o epidemie este și un fenomen social, nu doar unul medical. Dar accentul pus pe măsuri care în mod evident afectează grav viața de zi cu zi și libertățile cu care publicul este obișnuit, și aceasta pe o durată totuși lungă de timp și fără un punct terminus ușor de estimat, face ca reziliența publicului la *fake news*, încrederea în autorități, în sistemul medical, în buna credință a autorităților politice, administrative, de ordine publică și chiar medicale să devină variabile cheie în gestionarea pandemiei de la stat la stat, dacă nu chiar de la localitate la localitate în unele cazuri.

România este cunoscută ca o țară cu încredere scăzută în instituțiile politice interne, cu încredere foarte scăzută în legislativ și partide, scăzută în executiv și mai ridicată în instituțiile de ordine publică. Acest lucru nu poate încânta analiștii care își propun să studieze cultura politică democratică de la noi din țară, dar ne oferă ceva șanse de suport public în cazul măsurilor pe care statul trebuie să le ia în

cazul unei pandemii și instituțiile medicale și de ordine publică să le implementeze. Întrebarea cheie este cât ne putem baza pe bunăvoința și suportul publicului, mai ales că o criză de lungă durată presupune automat și acumularea de vicii de comunicare, erodare de încredere în vectorii de imagine cei mai expuși public etc. Deja este evident cum susținerea publică pentru măsurile sociale antipandemie s-a erodat în cam toată Europa.



Încredere în instituții – sondaj reprezentativ la nivel național, LARICS-INSCOP, iunie 2020

Cea mai plauzibilă ipoteză este că la capătul acestui fenomen nu avem un fake-news, ci mai degrabă faptul că, într-un fel, campania de comunicare strategică #staiacasa a fost mult defazată față de rezultatele așteptate de la cercetarea medicală. Ca și campanie socială menită să facă lumea să accepte restricții practic fără precedent, campania #staiacasa a afirmat că nu ți se cere vreun mare efort, a minimizat repercusiunile economice și chiar a sugerat că un *lockdown* în martie-aprilie poate reduce drastic efectele pandemiei.

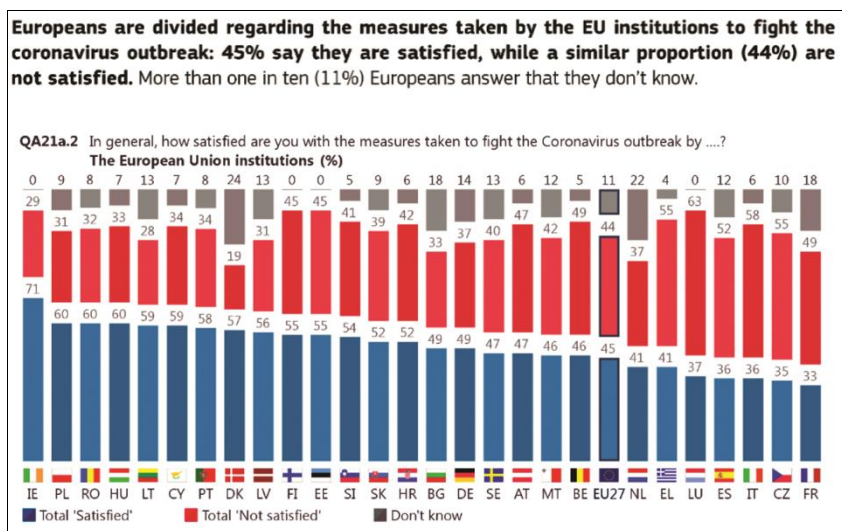
Campania a fost destul de bine primită de public, media, chiar și de mediul privat, în condițiile în care așteptările proiectate erau nerealiste. Medicii avertizau încă de la început că programul #staiacasa va reduce presiunea de pe sistemul spitalicesc și de urgență, va reduce galopul ratei de infectare, probabilitatea ca virusul să sufere mutații și mai grave (să ne amintim că în martie se știau foarte puține despre manifestările COVID-19), va permite statelor să facă achiziții de materiale și medicamente necesare, poate va lăsa timp cercetării să înțeleagă virusul, ne va feri de eventuala dezordine publică asociată cu pandemia. Dar lumea medicală nu se aștepta ca un *lockdown* de o lună sau două să rezolve problema. Era și absurd să speri așa ceva, în absența unui tratament sau a unui vaccin. Publicul a arătat însă oarecare bunăvoință față de *lockdown* inițial, tocmai pentru că părea un efort pe termen scurt, chiar dacă era un episod complet ieșit din tiparele politico-sociale uzuale, și chiar l-a investit cu prea mult optimism. Acest optimism a facilitat acceptarea de către public a măsurii impuse de autorități în mai toate statele occidentale, dar a și creat un orizont de așteptare care s-a dovedit dificil de

gestionat ulterior, lucru vizibil astăzi, la opt luni de la debutul pandemiei în Europa, când reîncepe seria de *lockdown*-uri, dar fără perspectiva optimistă din primăvară.

Acesta este, pe scurt, fondul, climatul de opinie asociat situației la acest moment.

Există însă și puncte de reziliență, nu doar în fața noului coronavirus, ci și în fața decalajului dintre așteptări și realitate și, de ce nu, în fața *fake news*-ului. Să nu uităm că una dintre cele mai abordate teme de către *fake news*-ul strategic (indiferent de unde provenea acesta) a fost aceea a Uniunii Europene care este complet incapabilă să dezvolte o reacție coerentă la întreaga situație.

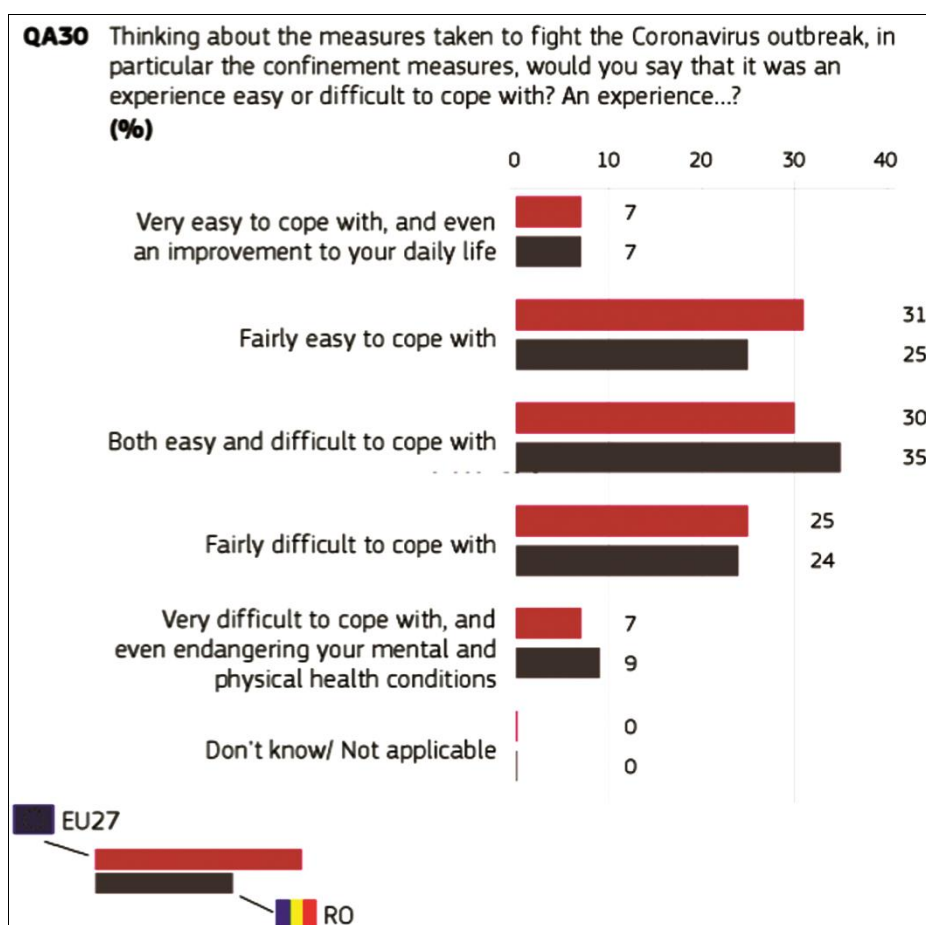
În ciuda acestui tip de paradigmă, și chiar în ciuda unor critici serioase dar cât se poate de rezonabile care pot fi aduse modului în care Europa a reușit sau nu „să se adune” în fața pandemiei, opinia publică este mai indulgentă decât ne-am fi așteptat. Sigur, trebuie ținut cont și de faptul că datele despre care discutăm sunt culese vara, într-o perioadă de maximă relaxare față de „standardul” din restul anului de până atunci. Ultimul Eurobarometru, publicat în octombrie pe siteul Comisiei Europene, *Eurobarometrul standard nr. 93, iulie–august 2020*, arată o egalitate la nivelul cetățenilor europeni între cei mulțumiți și cei nemulțumiți de modul în care UE s-a comportat până atunci în raport cu pandemia (45% mulțumiți, 44% nemulțumiți), cu țări precum Irlanda, Polonia, România, Ungaria, Portugalia, Danemarca în care impresia pozitivă lăsată în acest context de comunitatea europeană se învâрте în jurul cifrei de 60%. La polul opus, țări ca Italia, Franța, Spania, care au totuși un grad de mulțumire în jur de 35% cu reacția europeană în chestiune. Pare puțin, dar trebuie luat în calcul episodul pandemic dur prin care acestea au trecut în primăvară, și pentru care e cam greu să dai vina pe UE. Și să nu uităm că Uniunea nu are instrumente comparabile cu ale unui stat într-o asemenea situație.



Comisia Europeană, Eurobarometrul Standard 93, iulie–august 2020

(<https://ec.europa.eu/commission/communication/publicopinion/index.cfm/Survey/getSurveyDetail/instruments/STANDARD/surveyKy/2262>)

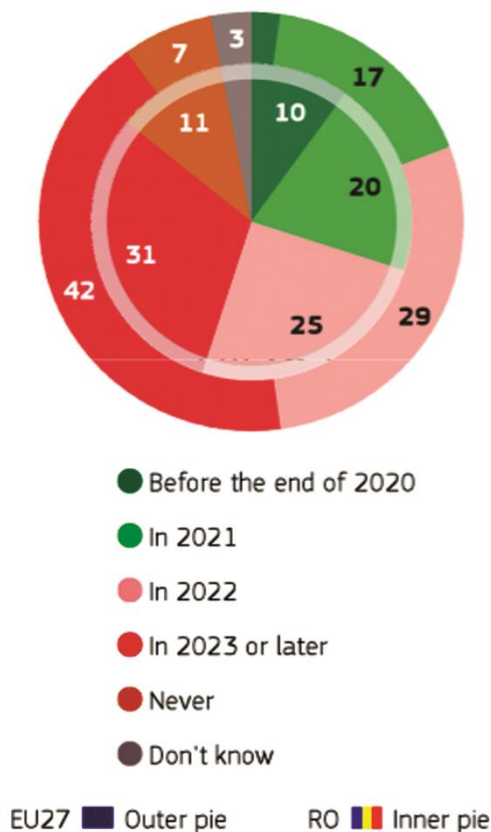
Dacă ne uităm pe aceeași sursă de date și facem o comparație strict cu cazul României, observăm că românii sunt mai degrabă indeciși dacă măsurile impuse de autorități pe perioada pandemiei sunt ușor sau dificil de respectat, distribuția opțiunilor fiind aproape gaussiană, și neexistând un pattern de țară care să încline spre evaluarea măsurilor ca fiind mai degrabă dificile sau ușoare. Din graficul de mai jos se vede și comparația cu patternul european de răspuns la acest item.



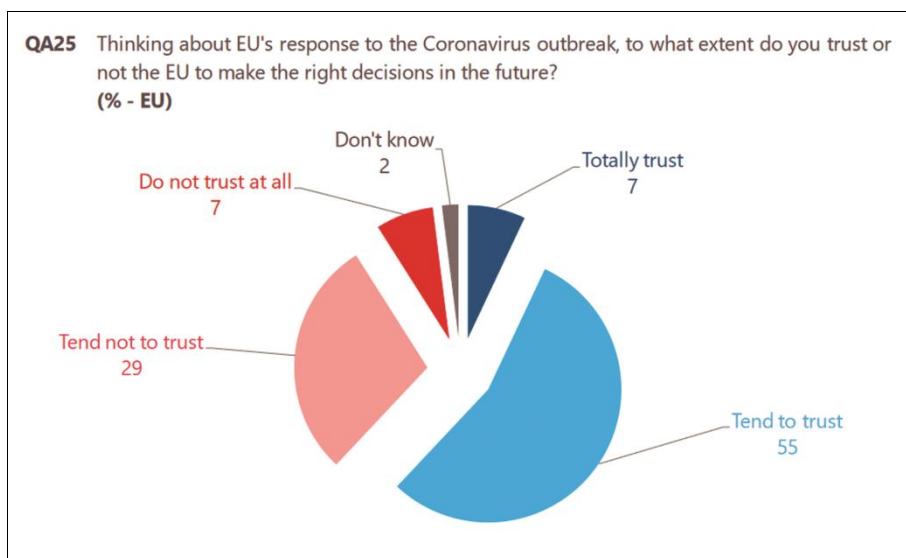
Comisia Europeană, Eurobarometrul Standard 93, iulie–august 2020

De asemenea, potrivit aceluiași date, publicul din România este sensibil mai optimist decât cel general european privind timpul necesar pentru revenirea economică post-pandemie, după cum se poate vedea mai jos.

QA28a When do you think (OUR COUNTRY)'s economy will recover from the adverse effects of the Coronavirus outbreak ?
(%)



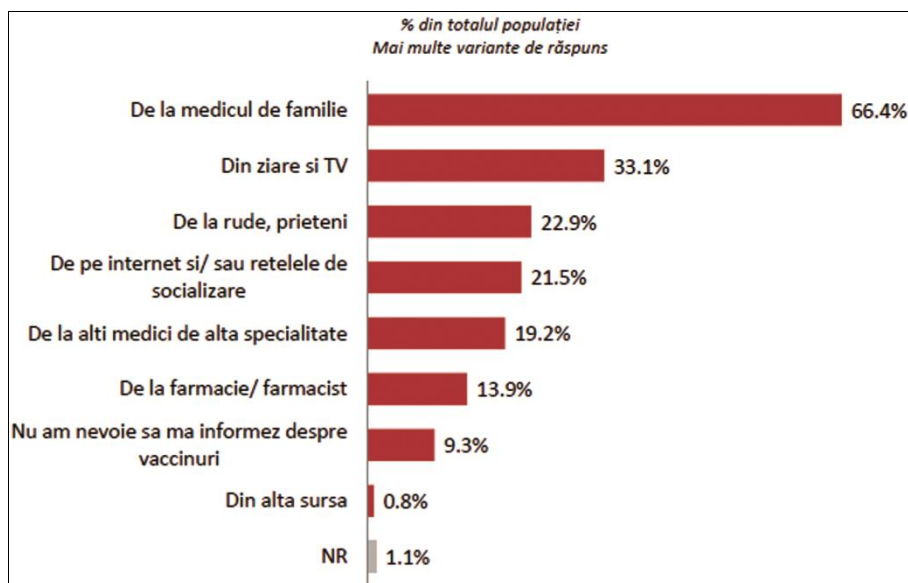
Cert este că UE pare a da semne de revenire după ce în perioada de început a manifestării pandemiei pe teritoriul său a fost portretizată ca inutilă, atât de concurenți, de unii aliați, dar și de unele țări membre care așteptau probabil o solidaritate mai consistentă. Conform eurobarometrului citat, 62% dintre europeni tind să aibă încredere că măsurile pe care Uniunea le va lua pe viitor împotriva pandemiei de coronavirus vor fi corecte. Deja vorbim despre o perioadă în care era clar că problema nu urma să dispară așa de repede, dar, cum spuneam, mult înainte de creșterea accelerată a numărului de cazuri și de redeschiderea discuțiilor privind un nou lockdown de un tip sau altul.



DE UNDE NE INFORMĂM PRIVIND CORONAVIRUSUL ȘI MĂSURILE AUTORITĂȚILOR?

Într-un studiu sociologic realizat anul trecut de INSCOP, Facultatea de Sociologie și Asistență Socială a Universității din București și Societatea Națională de Medicina Familiei, am ajuns la următoarea concluzie privind atât informarea publicului privind vaccinarea, dar și riscurile asociate cu lipsa de informare, cât și cu informarea din surse neconvenționale:

„Medicul de familie este pentru două treimi din populație sursa principală de informații și credibilitate pentru chestiuni legate de vaccinare. Acest lucru este pozitiv dar pune o presiune enormă pe medicii de familie în ceea ce privește împiedicarea atitudinilor antivaccinare și a fakenews-urilor privind vaccinul și vaccinarea. Următoarele surse de informație sunt mass-media (pentru o treime din populație), rudele și prietenii, internetul și social-media. Dacă mass-media încă mai păstrează o anumită atenție față de promovarea corectă a subiectului, celelalte două surse pot facilita și informări/atitudini nu tocmai favorabile vaccinării, conținuturile acestor comunicări neputând fi practic controlate pe acest subiect. Deci atenția acordată modului în care medicul de familie întreține pentru public „cultura vaccinării” și informațiilor pe care mass-media clasice le transmit pe acest subiect sunt extrem de relevante pentru menținerea unei atitudini publice favorabile vaccinării la cote înalte” (Darie Cristea, Gabriel Jderu, Diana Alexandra Petrescu, *Percepția vaccinării și comportamentele legate de vaccinare în România. Raport și recomandări*, INSCOP, București, 2019, pp. 17–18. Raportul vizează sondajul național *Atitudinea populației față de vaccinuri și vaccinare*, INSCOP-FSAS UB – SNMF, ianuarie–februarie 2019, din care este extras și graficul de mai jos).



Atitudinea populației față de vaccinuri și vaccinare, INSCOP-FSAS UB – SNMF, ianuarie-februarie 2019

Desigur că exemplul este doar parțial edificator dacă trecem de la problema vaccinării uzuale la cea a coronavirusului în general și eventual a vaccinării împotriva COVID-19. Dar, din punct de vedere al modului în care percepția publică funcționează, mecanismele sunt de multe ori similare, doar că în cazul COVID-19 avem pe de o parte un efort atât mondial cât și la nivelul fiecărui stat în parte de a informa publicul și-a câștiga încrederea acestuia, iar pe de altă parte un virus pe care încă nu îl înțelegem suficient nici din punct de vedere medical, ceea ce se va reflecta și în percepția de către public a tratamentelor, vaccinului și măsurilor propuse.

Criza coronavirusului a mutat atenția publicului de la medicii de familie la figuri centrale ale sistemelor medicale naționale și a încercat de asemenea să readucă în prim plan comunicarea unidirecțională cu cetățeanul, prin televiziune, în timpul carantinei. Aceasta tocmai în ideea de a oferi un reper stabil în condițiile în care internetul și social media puteau pune în discuție teme, nuanțe sau de-a dreptul știri false într-o manieră greu controlabilă, mai ales la nivelul retenției și chiar al punerii lor mai departe în circulație de către public.

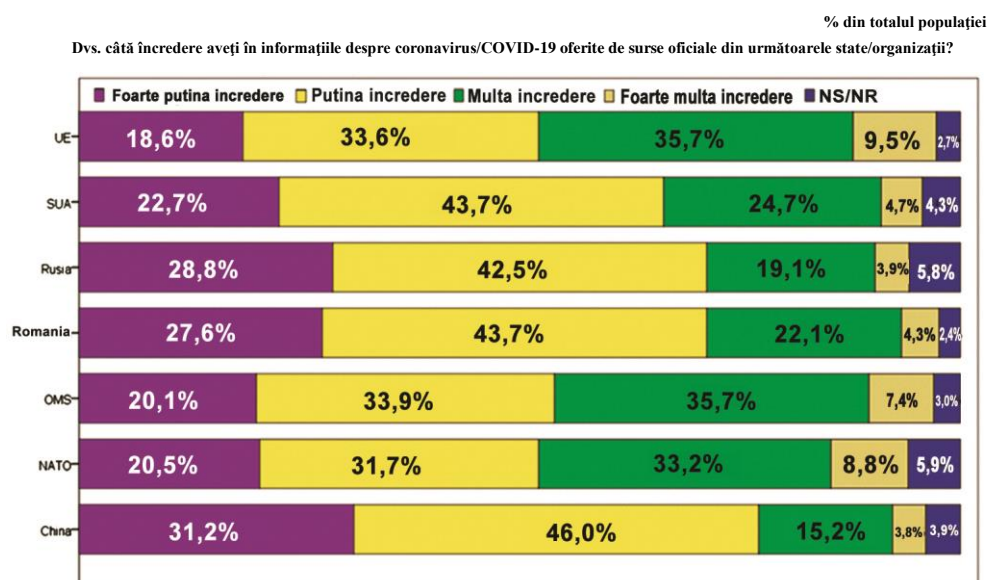
O altă întrebare este dacă oamenii percep corect care media (fie tradițională, fie de ultimă generație) au, prin natura lor sau prin modul în care sunt utilizate, potențial mai mare de a „infecța” informarea publică prin transmiterea sau circularea de *fake news*. Sunt uimitor de puține studii care caută să evalueze modul în care publicul se raportează sau este capabil să recunoască *fake news*-ul în acest context al pandemiei de COVID-19 și probabil problema ar ține mai degrabă de resortul unui studiu calitativ, fiind greu de crezut că marele public poate simți diferitele grade de neadevăr din informația care, intenționat sau prin mecanismele zvonului, circulă pe această problemă de cert interes general.

Unul dintre cele mai recente studii de percepție a sectorului de sănătate publică, realizat chiar în faza actuală a acestei pandemii și conținând indicatori relevanți pentru raportarea la aceasta îl reprezintă sondajul național *Barometru de sănătate publică*, realizat de LARICS și ARPIM (Asociația Română a Producătorilor Internaționali de Medicamente) în septembrie–octombrie 2020. Următoarea secțiune va trata indicatorii din raport care ne explică modalitatea în care se informează publicul despre evoluția crizei sanitare cauzate de coronavirus.

UNDE „CITIM” DESPRE CORONAVIRUS?

Prima concluzie a datelor pe care le analizăm este simplă și percutantă. Cel mai probabil, nu doar *fake news*-ul deformează modul în care publicul percepe realitatea. *Fake news*-ul își face loc și pentru că sursele oficiale de informație sunt greoaie, inaccesibile, nu răspund așteptărilor dar, mai ales, nu prezintă destulă încredere. *Fake news*-ul apare pe un deficit cronic de încredere în sursele sau în versiunea oficială a știrilor, indiferent cât de rațională ar fi aceasta.

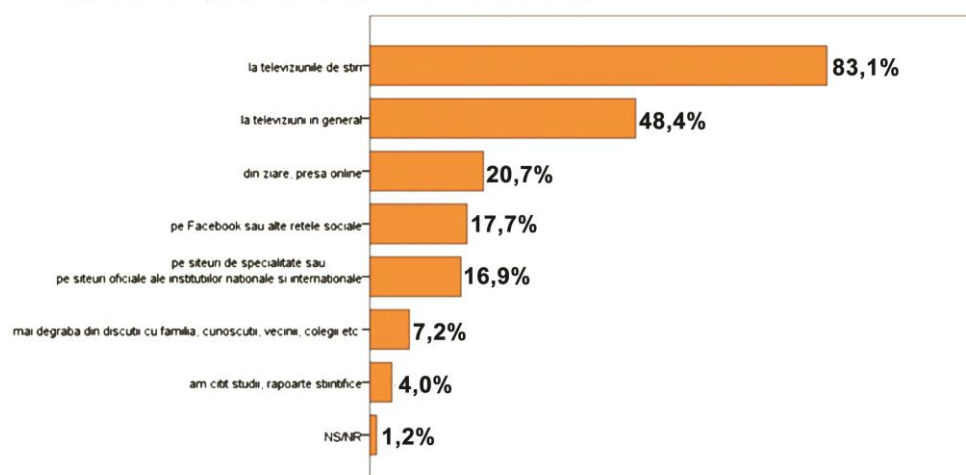
Graficul de mai jos arată câtă (ne)încredere investesc românii în informația oficială despre coronavirus oferită de diferite state și instituții: UE, SUA, România, OMS, NATO, Rusia, China. Dacă Rusia și mai ales China sunt, logic, în partea de jos a grilei de credibilitate, nu este de neglijat faptul că nici unul din actorii menționați nu trece peste 50% credibilitate în această problemă, iar actorii statali stau extrem de prost (nu trec de 30% credibilitate). Pe termen scurt, adevărata problemă nu este *fake news*-ul strategic rusesc, care etichetat ca atare nici nu ajunge la prea mulți români, ci mai degrabă lipsa de încredere în propriile instituții.



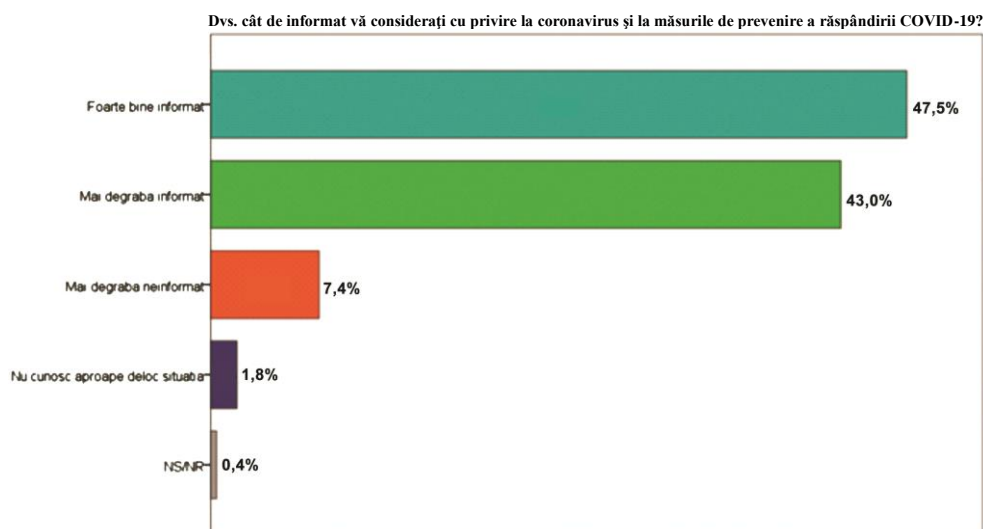
De remarcat de asemenea că, deși la începutul pandemiei efortul de comunicare era mai degrabă național, UE găsiindu-și mai greu locul în eforturile de gestionare a pandemiei și, oricum, fiind mai puțin vizibilă pentru populație, informația din această sursă este mai credibilă decât cea națională. NATO, UE, OMS sunt mai credibile decât țările puse în discuție.

Desigur, restricțiile sunt luate de țări, responsabilitatea merge spre ele, în timp ce organizațiile internaționale sunt expresia cooperării dar, chiar și așa, observația este de reținut. Cel puțin pentru publicul din România, starea de urgență și nevoia de informații oficiale a readus televizorul în prim plan: 83% dintre români au urmărit „pandemia” mai degrabă la televiziunile de știri, care au mediat inclusiv relația cu discursul medical, tradiționalele sfaturi cu medicul de familie sau cu farmacistul din cartier nemaexistând în primăvara aceasta în aceeași măsură ca de obicei. Acest lucru pune presiune pe comunicarea oficială de criză, pentru că orice imprecizie sau schimbare de discurs de la o lună la alta este taxată prin îndreptarea către internet și Facebook.

De când a început pandemia de coronavirus, unde ați urmărit/aflat cele mai multe informații despre coronavirus, despre situația medicală din țară și din lume, despre măsurile luate de autorități?

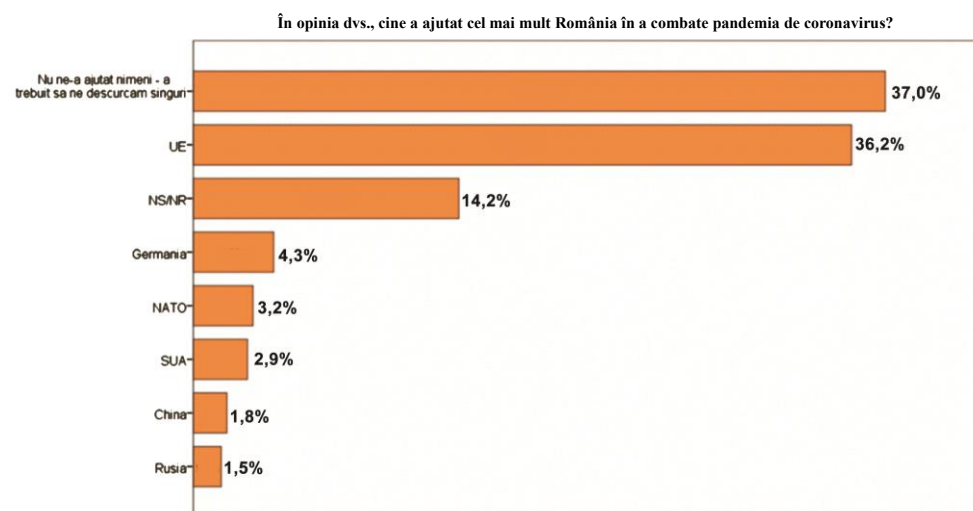


Caracterul cert de opinie publică al problemei, recuperarea de către stat a funcției de emițător al televiziunii etc. duc la o proporție de aproximativ 90% din populație care se consideră foarte bine informată sau mai degrabă informată în chestiunea coronavirusului. Paradigma *cu televizorul ați mințit poporul!*, de la Revoluția din Decembrie '89, nu pare a se mai verifica, totuși, deși, până mai ieri, televizorul nu părea să mai fie regele mijloacelor de informare în masă.



În baza acestui bombardament informațional, inclusiv oficial, publicul are propria evaluare asupra frecvenței știrilor false: 68% dintre români pretind că au identificat știri false despre coronavirus în această perioadă în fiecare săptămână sau chiar mai des. Sigur că observația nu este neapărat obiectivă, dar atenția acordată conceptului de *știri false* este certă în acest context.

În ceea ce privește percepția ajutorului pe care l-a primit România în pandemie, opțiunile cele mai întâlnite sunt aceea că nu ne-a ajutat nimeni și ne-am descurcat singuri (37%), secondată de aprecierea ajutorului dat de UE (35%), la mare distanță de oricare alții. În mod cert, deși unii se temeau de compromiterea brandului UE după această pandemie, cel mai probabil, UE rămâne o etichetă instituțională pozitivă la noi în țară.



MIZE ȘI EFECTE ALE RĂZBOIULUI INFORMAȚIONAL PE TEMA VACCINĂRII ÎMPOTRIVA COVID-19 (TOAMNA 2020 – VARA 2021)

După relaxarea din vara lui 2020, în toamnă reîncep gradual restricțiile. În cazul României, ele sunt mai prietenoase cu populația (să nu uităm că în toamna lui 2020 au fost alegeri parlamentare în țara noastră) decât în alte țări europene și s-a mers inclusiv pe ideea carantinelor locale, acolo unde s-a depășit un anumit nivel al indicatorilor privind infectarea cu COVID-19.

După cum am scris și cu alte ocazii, marele paradox al acestei pandemii este următorul: deși virusul a adus nu doar boala, ci și restricții nemaiîntâlnite de generații, acest lucru **nu a crescut neapărat apetitul publicului față de vaccinare**. Cumva, era de așteptat ca vaccinarea, singura soluție pentru eliminarea sau controlul unui asemenea virus, singura soluție pentru revenirea vieții globale la normal (de altfel, indisponibilă în primul an al pandemiei – 2020), să devină foarte atractivă pentru cetățenii dornici ca societatea să depășească atât pandemia, cât și restricțiile pe care statele le-au impus pentru gestionarea acesteia.

Surpriza iernii 2020–2021 este aceea că, în toată lumea, deși vaccinul mult așteptat abia apăruse, **focusul campaniilor de dezinformare se mută** de la contestarea virusului, a măsurilor luate de autorități și de la presupuse tratamente alternative care rezolvă noua gripă, **la contestarea vaccinării anti-COVID**. Acest flux de informație are un impact destul de bun din moment ce **refuzul și ezitarea în fața vaccinării anti-COVID cuprind segmente mai mari de populație decât cele atinse de refuzul și ezitarea în fața vaccinării în general**.

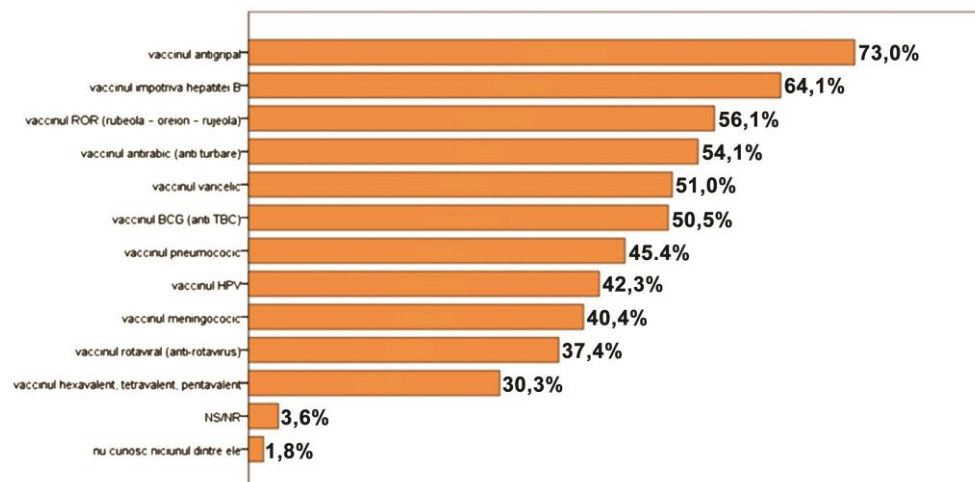
Inclusiv protestele desfășurate pe parcursul anului 2021 (cele din primăvară, în cazul României), capătă o puternică dimensiune antivaccin, nu doar antirestricții. Atragem atenția asupra următoarelor teme care pot fi punctate în acest context: vaccinarea înainte și după apariția noului virus; vaccinul rusesc și vaccinurile chinezești; stadiile diferite de percepție a vaccinării în interiorul pandemiei; cazul Astra-Zeneca.

DE LA NEVOIA DE VACCIN LA VACCINE REFUSAL ȘI VACCINE HESITANCY

Este destul de greu să compari refuzul vaccinării în general cu refuzul unui vaccin dezvoltat pentru o situație precum pandemia pe care o traversăm încă. Ezitarea și refuzul în fața vaccinării, în condiții, să le spunem, normale, deci nu în situații pandemice, pot fi citite și în funcție de la ce vaccin ne referim: dacă vaccinul antigripal, de exemplu, este acceptat ca idee de majoritatea populației, doar în jur de 20% din populația României îl face în fiecare sezon. Vaccinurile din schema națională de vaccinare a copiilor au un grad de acceptare foarte mare la noi în țară – teoretic, ele nu sunt obligatorii dar, *de facto*, o parte din ele sunt importante pentru acceptarea copiilor în comunitățile școlare.

Vaccinuri mai noi, precum cel anti-HPV generează un grad mai mare de ezitare, dar sunt și mai necunoscute publicului.

Mai jos avem o listă cu tipurile de vaccin care există astăzi. Vă rugăm să indicați despre care dintre ele ați auzit:



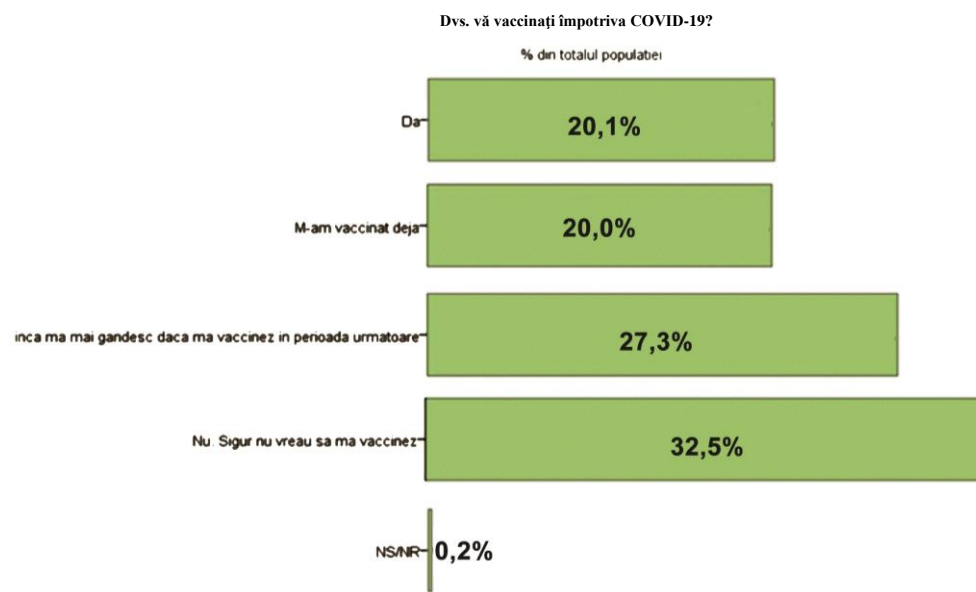
Notorietatea diferitelor tipuri de vaccin. LARICS-ARPIM, octombrie 2020

Cel puțin pentru cazul României, procentul persoanelor care respingeau orice formă de vaccinare (deci cei care apăreau ca antivacciniști la toți indicatorii din sondaje) nu depășea 5% din populația adultă

În cazul vaccinului anti-COVID, principala temere a populației a fost legată de ideea că este un vaccin nou, „experimental”, efectele pe termen lung sunt necunoscute, teama de efecte secundare etc. Teama de virus a fost repede înlocuită de teama de vaccin la o parte a populației. Desigur, și iminența vaccinării a contribuit la acest peisaj: una este să vorbești în general despre vaccinarea antigripală, cu care poți fi de acord fără să existe o presiune foarte mare să te vaccinezi, de fapt; alta este să vorbești despre vaccinarea anti-COVID, unde un întreg mecanism statal e pus în funcțiune pentru a încuraja și facilita vaccinarea într-un timp relativ scurt, într-un context cu restricții sociale etc.

Cert este că, înainte de apariția propriu-zisă a vaccinului, în vara-toamna lui 2020, procentul românilor care refuzau vaccinarea anti-COVID mergea chiar spre 40%. Vorbim despre refuz, nu ezitare.

O dată începută campania de vaccinare, procentul de refuz scade spre 30%, chiar 25% după unele studii (și pe măsură ce se vede că vaccinarea merge fără mari probleme). Cea mai mare problemă întâmpinată în campania de vaccinare la mijlocul primăverii lui 2021 este, în fapt, cea legată de discuțiile din jurul efectelor secundare ale vaccinului Astra Zeneca.



Intenție vaccinare – România – LARICS, aprilie 2021
(campania de vaccinare națională deja se adresa publicului larg)

Ce este cumva mai interesant, este că studiile sociologice privind vaccinarea anti-COVID arată o creștere a neîncrederii în vaccinare în general pe fondul discuțiilor privind vaccinarea împotriva noului virus. Această neîncredere oscilează între 20%, la începutul anului și banda 5–10% ulterior.

Practic, în loc să se extindă la vaccinul anti-COVID o relativă încredere pe care românii o aveau înainte de pandemie în vaccinare, s-a extins teama de efectele secundare ale vaccinului anti-COVID în percepția vaccinării în general, sperăm, pe un termen relativ scurt.

Oricum, elementul central inclusiv al narațiunilor antivaccinare în această perioadă este **tripleta teama de efecte secundare/ ideea că vaccinul e obținut prea repede/ lipsa de încredere în eficacitatea lui**, potențată și de episodul Astra-Zeneca din primăvară. Să nu uităm un alt mic paradox: în toamna anului trecut, o parte a publicului, sceptică în privința tehnologiei ARN mesager, aștepta vaccinul Astra Zeneca drept o soluție clasică de vaccinare anti-COVID.

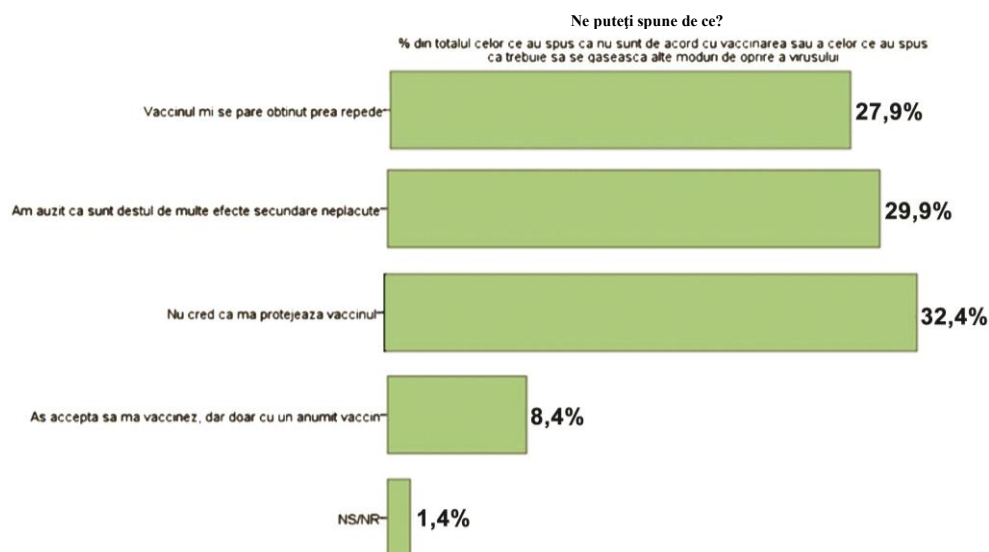
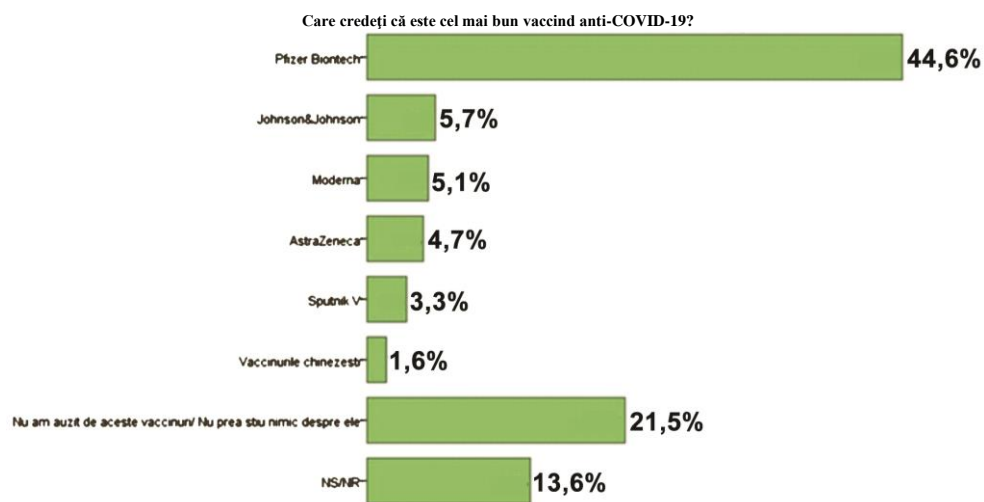


Foto: LARICS – aprilie 2021

Din păcate, inclusiv autoritățile și mass-media s-au raportat nu foarte fericit la temerile publicului privind efectele secundare ale Astra-Zeneca și cumva s-a creat impresia că problema este mai gravă decât era de fapt.

Dealtfel, campania „Ce conține vaccinul?”, o campanie menită să stimuleze rata de vaccinare după blocajul de la începutul lui iunie, deși stilistic este o campanie interesantă, se adresează unei îngrijorări care la această dată era mai puțin actuală decât cea privind *efectele secundare*. Marea întrebare nu este, pentru public, *ce conține vaccinul, ci ce facem cu efectele secundare...* Să nu uităm că, la sfârșitul anului trecut, întrebarea era *cum s-a făcut vaccinul așa de repede* (și de aici sursele de neîncredere de atunci) sau că, în primele două luni de pandemie și restricții dure impuse brusc, întrebarea era *de ce nu avem vaccin pentru așa ceva*

Nici concurența dintre vaccinuri nu a ajutat foarte mult, probabil. Dincolo de normele specifice diferitelor spații, de calitatea diferitelor tipuri de vaccin sau de concurența geopolitică pentru dezvoltarea vaccinului, este posibil ca publicul să fi transportat discuțiile de tipul „Pfizer dă mai puține efecte secundare decât Astra Zeneca” sau cele de tipul „vaccinurile europene și americane sunt mai sigure și mai eficiente decât Sputnik V și cele chinezești” într-un registru al ezitării. Registrul „unele vaccinuri sunt mai bune și mai sigure decât altele” a relativizat foarte mult încrederea în dezvoltarea vaccinului.



Ierarhia vaccinurilor, în percepția publicului din România – aprilie 2021 (LARICS). Desigur, percepțiile sunt modelate de discuțiile din spațiul public, mass-media etc.

CONCLUZII. CUM COMUNICĂM, CUM RĂSPUNDEM ȘI CUM COMBATEM ȘTIRILE FALSE

După un an și jumătate de comunicare de criză și luptă împotriva fake-news-ului, fie el intenționat sau spontan, actuala etapă a pandemiei, raportat la profilul ei social și medical (atât național, cât și global), are anumite caracteristici care trebuie avute în vedere în continuarea campaniei de comunicare.

SOLUȚII DE COMUNICARE PRIVIND ACTUALA FAZĂ A PANDEMIEI

Cele trei comandamente ale comunicării ar trebui să fie:

- Instituțiile implicate în gestionarea comunicării în această etapă trebuie să revadă obiectivele acestei comunicări, în acord cu momentul pe care îl traversăm și cu modificările mediului de informare și ale climatului de opinie publică față de contextele specifice valurilor 1–3 ale pandemiei.
- Riscurile privind coerența discursului: traversarea pandemiei a însemnat și progrese privind înțelegerea virusului, ce echipamente și medicamente ajută, elaborarea vaccinului, ce restricții sunt mai utile (puse în balanță cu imposibilitatea prelungirii la nesfârșit a aspectelor de *lockdown*, având în vedere că efectele asupra vieții economice și sociale ar fi aproape iremediabile). De aceea, anumite mesaje, de înțeles, dacă ne raportăm la ce se știa la început despre COVID-19, sau dacă ne gândim la necesitățile impunerii unor măsuri de carantinare practic nemaîntâlnite de zeci de ani

în lumea occidentală, sau la faptul că nu se cunoștea atunci durata pandemiei, acum sunt depășite.

- Elementele prin care discursul conspirativist caută să deconstruiască eforturile instituționale în combaterea pandemiei: modul în care sunt atacate diferite măsuri de restricționare sau de carantinare; modul în care este atacată campania de vaccinare etc. Aici trebuie să se discearnă între îngrijorări reale și nevoia reală de dezbateri și informare a populației și gonflarea artificială a unor disfuncționalități în cadrul măsurilor (medicale, de ordine publică, de comunicare etc.) luate de autorități pentru validarea prin această practică a teoriilor conspirației de către o serie de cercuri interesate, în scopul reducerii încrederii în eforturile instituționale de gestionare a pandemiei, în scopul demobilizării populației din acest efort etc.

TIPURI DE RĂSPUNS COMUNICAȚIONAL ADECVAT CONTEXTULUI PANDEMIC ACTUAL

Noile obiective de comunicare ar fi:

1. Asigurarea publicului că statul va aborda doar restricțiile absolut necesare pentru controlul pandemiei.
2. Publicului trebuie să i se explice că incoerențele între măsurile medicale și de ordine publică luate la începutul pandemiei, respectiv în momentul actual vin de fapt din evoluția cunoașterii asupra virusului și pandemiei – pe măsură ce cunoaștem mai bine situația și avem mai multe instrumente medicale, putem acționa mai focalizat și cu mai multă eficiență.
3. Explicarea faptului că vaccinurile sunt într-o continuă perfecționare, în ideea de a acoperi alte mutații posibile ale virusului.
4. Un obiectiv important al comunicării ține de explicarea faptului că vaccinarea este eficientă dacă se vaccinează un procent foarte mare de populație într-o perioadă limitată de timp, doar astfel asigurându-se stoparea circulației/înmulțirii virusului. Vaccinarea este o soluție colectivă, nu una individuală.

COMBATAREA *FAKE NEWS*ULUI PRIVIND GESTIONAREA PANDEMIEI, CU ATENȚIE LA URMĂTOARELE COMPONENTE:

- Campanii de dezinformare/manipulare versus fake news spontan
- Atenție la știrile false sau elementele de știri false care speculează imprecizii, lacune, greșeli de comunicare sau lipsă de transparență din partea autorităților. Acestea trebuie abordate imediat, acest lucru putând restaura ușor încrederea publicului în efortul antipandemic.

- Analiza de conținut asupra narațiunilor critice la adresa programului de gestionare a pandemiei. Aceasta va permite identificarea punctelor slabe ale comunicării publice în vederea pregătirii răspunsului.
- Organizarea de cercetări sociologice (cantitative/calitative) pentru identificarea prezenței în opinia publică a narațiunilor conspiraționiste în legătură cu percepția întregii situații legate de pandemie, cu ce alte variabile se asociază acestea etc. Acestea vor permite inclusiv identificarea punctelor în care efortul de comunicare al autorităților nu a dat rezultatele scontate, a fost interpretabil, perceput ca netransparent etc.

Exploatarea diferențelor dintre măsurile autorităților din diferite momente ale pandemiei este una dintre principalele arme ale inițiatorilor discursului conspirativist. Propagarea acestor mesaje, pe bună dreptate, poate induce în public întrebări privind profesionalismul celor care gestionează pandemia, sau buna lor credință.

Trebuie reținut că discursul critic, deconstructiv, conspiraționist are avantajul de a nu fi coerent: urmărirea modului în care el se manifestă ne va arăta că persoane care nu sunt de acord cu portul măștii nu sunt de acord nici cu vaccinarea, persoane care la începutul pandemiei considerau suspect faptul că nu apare mai repede un vaccin, astăzi se opun vaccinării, persoane care spuneau că virusul nu există critică insuficienta dotare a spitalelor cu ventilatoare la ATI, sau cei care se declară împotriva vaccinării critică statul că nu a cumpărat și alte vaccinuri decât cele occidentale. Și exemple sunt mult mai multe.

Autoritățile trebuie să emită mesaje prin care să explice publicului că pe măsură ce căpătăm experiență și avem mai multe instrumente pentru gestionarea pandemiei reușim să impunem restricții focalizate, să evităm blocarea spitalelor, pe scurt, să avem un management mai bun al întregii situații, lucru care se întâmplă la fel la noi și în mediul internațional. Practic, aceasta nu este o probă de haos instituțional, ci una de bună credință, care arată că învățăm din experiență și ne centram pe soluții pe măsură ce ele sunt identificate.

NARAȚIUNILE DE SĂNĂTATE PUBLICĂ ALE FEDERAȚIEI RUSE ȘI ALE CHINEI SUNT PARTE A MARII STRATEGII A CELOR DOUĂ STATE ÎN CONFRUNTAREA CU OCCIDENTUL. MANUFACTURAREA REZILIENȚEI SISTEMICE A FEDERAȚIEI RUSE ȘI A CHINEI ÎN PANDEMIA DE CORONAVIRUS

DIFERENȚA DINTRE REZILIENȚĂ ȘI NARAȚIUNEA REZILIENȚEI. CONSTRUCȚIA PERFORMATIVĂ A STATULUI

În mod obișnuit, evenimentele care provoacă schimbarea socială rapidă, precum dezastrele naturale, crizele economice, revoluțiile, atacurile teroriste, pandemiile etc., au nevoie de gestionarea statului. În cazul acestor evenimente, care schimbă brusc rutina socială a milioane de indivizi, statele reziliente sunt cele care reușesc

să transforme „reziliența potențială” în „reziliență concretă”, de tip factual. Spre deosebire de „reziliența profesorilor”, aflată pe hârtie, reziliența factuală „permite serviciilor esențiale să funcționeze la minimum” după evenimentele care bulversează viața cotidiană. Variabila instituțională care transformă reziliența potențială în reziliență factuală este capacitatea statului. Asezonată cu leadership politic și cu niveluri ridicate de încredere socială, verticală și orizontală, capacitatea statului a permis gestionarea eficientă a pandemiei de coronavirus. Care a demonstrat că statele cu capacitate administrativă scăzută deja „și-au expus cetățenii și și-au vulnerabilizat economiile”.

De capacitatea statului depinde buna guvernare. Dacă ne uităm la impactul pandemiei de coronavirus e limpede că statele capabile de bună guvernare au fost și statele care au dovedit reziliență ridicată. Datele legate de rata mortalității, de numărul de medici infectați și cele legate de transformarea spitalelor în focare de coronavirus sunt elocvente în acest sens. În anii '80, cercetările din zona dezvoltării economice au evidențiat corelația dintre statele cu capacitate administrativă ridicată și creșterea economică. O decadă mai târziu, capacitatea statului a fost conexasă explicit cu buna guvernare sau cu guvernarea de bună calitate. În esență, prin capacitatea statului se înțelege capacitatea infrastructurală a bunei guvernări.

Narațiunile strategice utilizate de Federația Rusă și de China în pandemia de coronavirus au dorit să demonstreze că două sisteme autoritare cu caracteristici distincte pot fi mai reziliente în cazul unei schimbări sociale rapide decât democrația liberală. Factual, nu există suficiente date ca să știm dacă aceste sisteme chiar au fost reziliente. Poate că nici nu au fost, în sensul că au restabilit rutina socială cu costuri majore din punct de vedere uman, social și economic. Pentru acest text sunt importante discursurile prin care atât Federația Rusă cât și China au influențat percepțiile, atât interne cât internaționale, despre propria reziliență. Și, astfel, despre presupusa superioritate a unor modele autoritare în gestionarea pandemiei de coronavirus în comparația cu democrația liberală.

Se impune o precizare. Narațiunile strategice nu se reduc exclusiv la discursuri de securitate. Narațiunea strategică este o *construcție performativă a statului* ca actor de securitate, care include acțiuni discursive și non-discursive. Dacă privim statul doar dintr-o perspectivă realistă – capabilități militare, industriale, instituționale, teritoriale etc. – nu vom înțelege pe deplin statul ca actor performativ. Performativ, statul se manifestă și în „politici de securitate și în acțiuni de politică externă, în intervenții pentru rezolvarea diferitelor crize, în strategii de imigrație, în protocoale de semnare a tratatelor, în politica reprezentățională de la ONU”. Acțiunile discursive și non-discursive care construiesc statul ca actor performativ diferențiază un *sine* de o *alteritate*. Adică, în cazul acestui raport, sisteme politico-economice distincte. Textul prezintă practicile inclusive și practicile exclusive, adică fapte și discursuri, cu ajutorul cărora atât China cât și Federația Rusă și-au fabricat „exceptionalismul medical” în pandemia de coronavirus. Adică imaginea propriei reziliențe într-o perioadă dificilă, de schimbare socială rapidă. Și, implicit, imaginea unei presupuse superiorități a sistemelor politico-economice pe care le reprezintă.

Narațiunile strategice de sănătate publică nu sunt discursuri de securitate benigne. Ele au potențial malign, pentru că securizează. Precizează deci cine e vinovat de producerea unui eveniment de securitate, cu consecința transformării

respectivei entități într-o amenințare de securitate. Apoi, narațiunile strategice legitimează. Împrumută deci credibilitate actorului securizării. Pe scurt, narațiunile strategice au o acțiune simultană. Legitimează actorul securizării și demonizează obiectul amenințării de securitate, după logica *self/other*. Când vine vorba de narațiunile strategice ale statelor mari, competiția devine acerbă și se reduce la a cui poveste câștigă. Adică cine cucerește mai facil sufletele și mințile a cât mai multor oameni. În cazul narațiunilor de politică publică este vorba de o politică publică specifică, precum, de exemplu, lupta anticorupție sau protejarea mediului înconjurător. În cazul epidemiei de coronavirus, narațiunile strategice de sănătate publică ale Chinei și ale Federației Ruse au legitimat acțiunea politico-administrativă a acestor state simultan cu stigmatizarea sau demonizarea modelului occidental de gestionare a pandemiei. Pe scurt, au căutat să confere credibilitate unui anumit model de bună guvernare, atacând simultan modelul occidental de bună guvernare.

Dacă privim regimurile politice din Federația Rusă și China exclusiv printr-o lentilă liberală, lucrurile se simplifică foarte mult din perspectiva cercetării narațiunilor strategice de sănătate publică. Examinează liberal, atât Federația Rusă cât și China apar ca regimuri totalitare agresive în raport cu lumea occidentală. Drept urmare, accentul va cădea pe infodemie și pe potențialele atacuri informaționale concertate ale Federației Ruse, Chinei și Iranului împotriva lumii libere¹. Analizele de acest fel sunt oportune, după cum Federația Rusă și China sunt regimuri politice agresive în raport cu lumea occidentală. Ce vreau să spun e că normativul liberal va „înregistra” cu precădere securizările *hard* ale Chinei și Federației Ruse față de lumea occidentală. Dar poate rata „atacurile” mai subtile împotriva lumii occidentale, sub forma practicilor inclusive și securizărilor de tip *soft*. De asemenea, va pierde din vedere logica politică din spatele acestor securizări. Mă refer la faptul că există diferențe de raportare strategică ale Chinei și Rusiei față de lumea occidentală. În plus, deși sunt regimuri autoritare, Federația Rusă și China au propriile particularități politice. Aceste particularități politice se reflectă și în narațiunile strategice de sănătate publică. Pentru captarea acestor nuanțe, o grilă de analiză de tipul *modernităților multiple* poate fi mai utilă decât una liberală. O astfel de perspectivă nu pierde din vedere caracterul autoritar și agresiv al regimurilor politice din China și Federația Rusă. Pleacă însă de la premisa că, pentru supremație în relațiile internaționale, se confruntă traduceri cultural-politice distincte ale modernității. Desigur, grila modernităților multiple² este puțin compatibilă cu narațiunea strategică a hegemoniei

¹ https://adevarul.ro/international/in-lume/infodemie-trilaterala-pandemia-coronavirus-china-rusia-iranlu-mii-libere-1_5ea70e405163ec42712fa672/index.html.

² Perspectiva modernităților multiple poate ajuta la o înțelegere mai nuanțată a sensurilor bunei guvernări și, implicit, rezilienței. Ca de altfel și a specificului instituțional-politic al Chinei și Federației Ruse. Dintr-o perspectivă occidentală, buna guvernare se referă la „imparțialitate” sau la „universalism etic” administrativ. Egalitatea în fața legii este condiția fundamentală a statului de drept, adică a respectării drepturilor omului. Pentru China, buna guvernare înseamnă „cetățeni care trăiesc și muncesc în pace”. Buna guvernare se referă deci la prosperitate economică fără democratizare. „Modelul chinezesc” al bunei guvernări are ca reper modelul din Singapore: stat de drept, bună guvernare, democrație controlată. Dar când Partidul Comunist Chinez e omniprezent e greu să vorbești despre separația puterilor în stat, drepturile omului și stat de drept. De asta, Beijingul pune accent pe capacitatea statului când vine vorba de bună guvernare, dar lasă în plan secund drepturile

Statelor Unite susținută, de pildă, de Robert Kagan. Dar pentru Fareed Zakaria, Zbigniew Brzezinski și Charles Kupchan, care susțin teza angajamentului global al Statelor Unite, o astfel de grilă de lectură ar putea fi inteligibilă.

2. „EXCEPȚIONALISMUL MEDICAL” AL RUSIEI. NARAȚIUNILE STRATEGICE DE SĂNĂTATE PUBLICĂ CARE AU MANUFACTURAT REZILIENȚA „DEMOCRAȚIEI SUVERANE”

Anumiți autori susțin că nu se poate vorbi de sistem politic în Rusia din cauza managementului instituțional de tipul „hands-on”. În baza acestui management, președintele statului, administrația prezidențială și consilierii prezidențiali pot influența orice instituție politică, socială și economică din țară în orice moment. În aceste condiții, în care nu e clar unde începe și unde se termină puterea președintelui, nu se mai poate vorbi de existența unui sistem politic. Premisa existenței sistemului politic implică separarea diferitelor centre de putere publică. Perspectiva din care este evaluat „sistemul politic” din Rusia este una liberală. Adică net diferită de specificul politico-administrativ al unui stat neo-patrimonial, în care comportamentele legal-birocratice sunt net depășite de cele patrimonial-informale. Astfel de structuri birocratice au un potențial ridicat de instabilitate din pricina existenței birocrațiilor care se confundă cu instituția. Când astfel de birocrații dispar, dispar de fapt instituții. Ca atare, discursul civilizațional al lui Vladimir Putin, amorsat începând cu 2013, vine să camufleze numeroasele vulnerabilități ale

omului și statul de drept. În Federația Rusă, buna guvernare pare să însemne tentativa nereușită de modernizare și stabilizare a unui stat neopatrimonial. Cum bine puncta un savant rus, statul este principala cauză a problemelor de securitate din Federația Rusă. Problemele de securitate nu vin deci din exterior, de la adversarii deja tradiționali ai Federației Ruse, ci de la numeroasele vulnerabilități instituționale ale unui stat puternic oligarhizat, care împiedică dezvoltarea economică și reproducerea socială în Federația Rusă. Dincolo de modelul occidental al bunei guvernări, care pivotează în jurul statului de drept, au mai apărut tipologii de tipul autocrației comunale, autocrației paternaliste și autocrației tribale. Autocrația comunală se referă la China, adică la un model al bunei guvernări care se legitimează prin livrarea bunuri de consum și de servicii publice în schimbul unei decetățenizări politice. E de remarcat că, în octombrie 2019, administrația Xi Jinping a lansat al cincilea proces de modernizare în China. De data aceasta, modernizarea vizează problematica guvernării, după ce modernizările anterioare s-au referit la agricultură, apărare națională, știință și tehnologie. Pentru Partidul Comunist Chinez, cheia guvernării se referă mai ales la consolidarea dominației de stat și de partid într-o lume marcată de schimbarea rapidă. După cum spuneam, cheia democratizării și a drepturilor omului rămâne în cel mai bun caz secundară. Autocrația paternalistă se referă la Federația Rusă, unde clasa de mijloc, fermentul schimbării politice, se află într-un evident raport de subordonare cu puterea politică. Spre deosebire de autocrația comunală care permite o minimă inițiativă politică din partea clasei de mijloc, autoritatea autocrației paternaliste depinde de o populație mai degrabă pasivă și supusă. E de așteptat deci ca narațiunile de sănătate publică ale Federației Ruse în pandemia de coronavirus să fie mai abrazive decât cele ale Chinei în raport cu modelul occidental al bunei guvernări. Totodată, e de așteptat ca aceste narațiuni să aducă în prim plan „performanța administrativă” a regimului Putin. și, la fel ca cel culturalist-civilizațional amorsat din 2013 încoace, să mascheze numeroasele vulnerabilități instituționale ale birocrației neo-patrimoniale din Federația Rusă. În autocrațiile tribale, manifestate în zona Orientului Mijlociu, și pe care raportul nu le atinge, comunitatea politică este organizată mai puțin de stat și mai mult de interacțiuni de tip tribal sau de clan.

unui stat care provoacă dezordine. Vladimir Putin n-a reușit să implementeze reguli clare privind circulația elitelor și transferul puterii în Federația Rusă. Deci verticala puterii este un eșec instituțional din cauza patrimonializării-excesive a birocrăției de stat. Ceea ce înseamnă că nu e greșit a spune că narațiunile strategice de sănătate publică din Rusia au evidențiat atât reziliența puterii personale a lui Vladimir Putin cât și a „democrației suverane” în pandemia de coronavirus.

„Exceptionalismul medical” al Federației Ruse în 2020 s-a construit prin practici inclusive și prin practici exclusive. În cadrul practicilor inclusive am introdus faptele care subliniază reziliența Federației Ruse în pandemia de coronavirus. Și simultan preeminența unui model politico-economic printr-un contrast mai degrabă implicit, sugerat, cu lumea occidentală. Mai precis, practicile inclusive prin care Federația Rusă și-a construit „exceptionalismul medical” includ operațiunea *From Russia with love*, vaccinul Sputnik V și o așa-numită excelență administrativă legată de evitarea unui al doilea *lockdown* de către administrația Putin. În practicile exclusive, intră securizările *soft* și securizările *hard*. Securizările *soft* conțin discursul victimizant, prin care Federația Rusă interpretează ca un nou război rece împotriva umanității neîncrederea lumii occidentale în vaccinul Sputnik V. Din securizările *hard*, fac parte narațiunile dezvoltate de Federația Rusă împotriva vaccinurilor occidentale. Aceste narațiuni urmăresc să dezvolte comunitatea anitvaxxerilor dar mai ales să decredibilizeze tehnologia occidentală dezvoltată împotriva coronavirusului. Și, astfel, să erodeze reziliența democrațiilor liberale.

Operațiunea *From Russia with love* conține două componente. Este vorba de ajutorul medical acordat Italiei și de ajutorul medical acordat Statelor Unite ale Americii. Pe 22 martie 2020, armata Federației Ruse a început să livreze primele ajutoare medicale Italiei pe calea aerului. Ajutorul Federației Ruse a constat în doctori militari, echipamente de protecție și medicale³. Pe 1 aprilie, un avion militar al Federației Ruse a aterizat la New York aducând ventilatoare și echipamente de protecție medicală⁴. Au existat numeroase discuții despre utilitatea medicală a ajutorului medical acordat de Rusia Italiei. De asemenea, au apărut confuzii în legătură cu ce parte din ajutorul acordat Statelor Unite era donație⁵ și cât din acesta era plătit⁶. Dincolo de aceste interpretări, este evident că episoadele de mai sus fac parte dintr-un discurs strategic care își propune să evidențieze un așa-numit „exceptionalism medical” al Rusiei și, implicit, reziliența administrației Putin în pandemia de coronavirus. Reziliența are mai multe componente. Unul dintre acestea se referă la resurse. Probabil că nu vom ști niciodată lipsurile reale cu care s-au confruntat spitalele din Federația Rusă în pandemia de coronavirus. E limpede însă că operațiunea *From Russia with love* a dorit să evidențieze că Federația Rusă dispune de numeroase resurse în lupta cu pandemia de coronavirus, din moment ce își permite să ajute statele aflate în nevoie. Să ne amintim că în debutul primului val al epidemiei de coronavirus – februarie, martie, aprilie – marea majoritate a

³ <https://www.rt.com/news/484593-disinformation-russian-aid-italy-covid/>

⁴ <https://emerging-europe.com/voices/russias-covid-19-humanitarian-aid-comes-at-a-price/>

⁵ <https://www.rt.com/usa/484630-russiagaters-russia-us-coronavirus-supplies/>

⁶ <https://www.bbc.com/news/world-europe-52137908>

statelor s-a confruntat cu un deficit de resurse de bază: de la măști, echipamente de protecție și ventilatoare, până la personal medical și cunoștințe de specialitate legate de noul tip de virus. Când vine vorba de reziliență, resursele nu se referă doar la resurse fizice, ci și la resurse umane și de cunoaștere. Federația Rusă a dorit să arate că deține astfel de resurse într-o perioadă marcată de puținătatea acestor resurse. În plus, a dorit să demonstreze că poate livra astfel de resurse rapid, mai exact „la câteva zile” după discuția pe care Vladimir Putin a avut-o cu premierul italian Conte, respectiv cu președintele Trump⁷. Rapiditatea cu care se livrează resursele necesare într-un caz de schimbare socială rapidă e determinantă pentru rezolvarea situației, adică pentru revenirea la obișnuit. Pe scurt, rapiditatea este o altă componentă a rezilienței. Operațiunea *From Russia with love* a încercat să demonstreze că Federația Rusă are resurse pe care, cel puțin în timpul primului val al pandemiei de coronavirus, Occidentul nu părea să le dețină.

Vaccinul Sputnik V este un alt element al discursului strategic cu care s-a manufacturat reziliența administrației Putin în pandemia de coronavirus. Numele vaccinului este elocvent. Când lansa satelitul Sputnik în octombrie 1957, Uniunea Sovietică a dorit să afirme supremația tehnologică a modelului socialist de dezvoltare în raport cu cel capitalist. Deci din perspectiva competiției strategice cu Statele Unite, Uniunea Sovietică a dorit să indice că este principala putere militară și politică. Deznodământul Războiului Rece a demonstrat contrariul. Arogându-și meritul de a fi fabricat și lansat primul vaccin împotriva coronavirusului, Federația Rusă încearcă să evidențieze faptul că vulnerabilitatea sa tehnologică, care, pe fond, e una politică și socială, nu este chiar atât de mare. Dimpotrivă, Federația Rusă arată că are capacitatea de a produce tehnologie de ultimă oră, sub forma unui vaccin împotriva coronavirusului. Este o practică care dorește să reliefeze preeminența unui model politico-administrativ – al „democrației suverane” – față de modelul democrației liberale, dominat de statul de drept. Tehnologia nu ține însă loc de credibilitate. Puțini sunt cei care cred că Federația Rusă chiar a putut fabrica „glonțul de argint” împotriva coronavirusului. Peste 70% dintre cetățenii Federației Ruse sunt sceptici să se vaccineze cu Sputnik V⁸. Mai important e că peste 75% dintre medicii din Federația Rusă nu doresc să le fie administrat Sputnik V⁹. Din acest motiv vaccinul produce un efect pervers pentru reziliența Federației Ruse. Tehnologia e importantă. Dar mai importantă e credibilitatea sistemului politic care a produs-o. Și iată cum un element menit să ranforseze reziliența sistemică, precum vaccinul Sputnik V, evidențiază de fapt lipsa de reziliență a unui model politico-economic, care nu produce încredere nici pe plan intern și nici pe plan internațional¹⁰. E motivul pentru care *Russia Today* prezintă sistematic diferite „garanții” pentru Sputnik V. De la cele venite de la ministrul sănătății din Federația Rusă¹¹ și până la cele care vin de la Maradona¹², dar și de la o putere

⁷ <https://www.bbc.com/news/world-europe-52137908>

⁸ <https://www.rt.com/russia/502599-russians-not-want-covid-vaccine-survey/>

⁹ <https://www.nytimes.com/2020/08/23/world/europe/russia-coronavirus-vaccine.html>

¹⁰ <https://www.businessinsider.com/us-declines-russia-help-coronavirus-vaccine-no-trust-report-2020-8>

¹¹ <https://www.rt.com/russia/504355-covid19-vaccine-trial-performance/>

¹² <https://www.rt.com/sport/505122-diego-maradona-putin-covid-vaccine/>

regională ca India¹³. De asemenea, același canal de televiziune prezintă vaccinul în discuție și ca o excelentă afacere, în valoare de câteva miliarde de euro, pentru Federația Rusă¹⁴. Cu alte cuvinte, vaccinul este prezentat ca un succes în pofida a ceea ce spun „detractorii”. „Garanții de securitate” pentru Sputnik V vin și de la agenția Tass care menționează un potențial interes al Suediei pentru vaccin¹⁵.

O narațiune relativ recentă despre excepționalismul administrativ dovedit de Rusia în pandemia de coronavirus vizează evitarea unui al doilea *lockdown*. Președintele Putin a declarat în acest sens că economia trebuie să funcționeze și în pandemie¹⁶. Încă se dezbate cât de funcțional s-a dovedit „modelul suedez” în pandemia de coronavirus. Modelul a fost totuși lăudat pentru că nu a afectat economia țării. E de urmărit dacă și cum va apărea tema carantinei generale într-o narațiune despre excepționalismul administrativ al Federației Ruse, al cărei guvern care nu va mai închide țara, în timp ce democrațiile europene o fac. Un articol recent al *Russia Today* interpretează carantina impusă în Franța ca o cedare de suveranitate a Parisului față de Uniunea Europeană. Va fi asociată evitarea celui de al doilea *lockdown* cu leadershipul politic? Și, implicit, cu superioritatea „democrației suverane”? E o temă care merită urmărită.

În ceea ce privește practicile exclusive, Federația Rusă a recurs la securizări *soft* și securizări *hard* ale lumii occidentale. În cadrul securizărilor *soft* includ discursul victimizării despre refuzul lumii occidentale de a utiliza Sputnik V. Din această perspectivă, *Russia Today* vorbește despre un război rece declanșat de Occident nu împotriva Federației Ruse, ci împotriva umanității. Semnatarul unui text subsumat acestei narațiuni este un expert suedez care citează un articol științific despre eficiența lui Sputnik V pe un lot de 100 de persoane¹⁷. Știm că în ultima fază de testare, vaccinurile occidentale se testează pe zeci de mii de subiecți. Alceva contează aici. Contează viziunea excepționalistă a Federației Ruse, care dorește să salveze umanitatea prin intermediul vaccinului Sputnik V. Nu contează deci intenția, altfel de apreciat. Contează că prin intermediul vaccinului Sputnik V, întocmai ca în cazul satelitului Sputnik, Federația Rusă dorește să evidențieze preeminența propriului sistem politico-economic mai ales în raport cu modelul democrației liberale. În cazul acesta, metoda aleasă este un discurs victimizant, adică o securizare *soft*, care stigmatizează lumea occidentală. În aceeași logică narativă intră și refuzul Uniunii Europene față de solicitarea premierului Viktor Orban de a utiliza Sputnik V în Ungaria. Bruxelles-ul a anunțat că statele membre ale Uniunii Europene pot utiliza doar vaccinurile aprobate de către instituțiile de specialitate ale Uniunii Europene¹⁸.

Dar Federația Rusă recurge și la securizări *hard*, care urmăresc decredibilizarea directă a vaccinurilor occidentale. În acest sens au fost difuzate reportaje care vorbesc despre faptul că, de pildă, vaccinul fabricat și testat de

¹³ <https://www.rt.com/russia/504934-india-sputnik-coronavirus-vaccine/>

¹⁴ <https://www.rt.com/russia/497809-russia-targets-covid19-vaccine-market/>

¹⁵ <https://tass.com/world/1211731>

¹⁶ <https://www.rt.com/russia/504961-putin-covid19-economic-situation/>

¹⁷ <https://www.rt.com/op-ed/500981-sputnik-v-cold-war-covid/>

¹⁸ <https://www.rt.com/news/505107-eu-hungary-covid-vaccine/>

Universitatea Oxford transformă subiecții în maimuțe¹⁹. Povestea se bazează pe faptul că vaccinul dezvoltat de AstraZeneca în colaborare cu Universitatea din Oxford conține un virus al gripei luat de la cimpanzei. Științific, chestiunea nu este deloc o noutate. În mod obișnuit, vaccinurile conțin acest virus al gripei care provine fie de la oameni, fie de la cimpanzei. Dincolo de faptul că Sputnik V se bazează pe același virus, conține adică un virus al gripei luat de la cimpanzei, organismul uman nu face nicio diferență între virusul care are origini umane sau animale. Reportajele difuzate la televiziunile rusești care prezintă maimuțe îmbrăcate în halate ale AstraZeneca nu sunt un fapt izolat. Securizările de tip *hard* au început încă din luna august, când un site apropiat Kremlinului publica un raport despre un vaccin american testat în Ucraina care deja ar fi produs victime în rândul subiecților²⁰. Raportul, care pretindea că cinci ucrainieni au sucombat după ce au primit vaccinul experimental, a ajuns pe mii de grupuri de Facebook. Narațiunea în discuție apărea la puțin timp după ce aproximativ 30.000 de voluntari din Statele Unite se înrolaseră pentru testarea unui vaccin american împotriva coronavirusului. Dincolo de faptul că voluntarii nu muriseră, narațiunea avea evidente conotații politice. Discredita atât guvernul de la Kiev cât și Statele Unite, o putere puțin preocupată de cetățenii ucrainieni, așa cum reiese din narațiune. Acestea sunt însă efecte secundare. Efectul principal pe care îl urmărea narațiunea în cauză viza înmulțirea comunității anti-vaxxerilor atât din Ucraina cât și din Statele Unite. Nu e vorba deci doar de diminuarea încrederii în potențialul antidot al coronavirusului. Aceasta este o contra-narațiune de sănătate publică, care vizează erodarea rezilienței statelor care fie au instituționalizat valorile democrației liberale, fie încearcă să le internalizeze, ca în cazul Ucrainei.

„EXCEPTIONALISMUL MEDICAL” AL CHINEI. CUM A FOST FABRICATĂ REZILIENȚA ADMINISTRAȚIEI XI JINPING

La fel ca și Federația Rusă, China a recurs la practici inclusive și la practici exclusive pentru a-și manufactura propriul „exceptionalism medical”. La capitolul *practici inclusive*, am inclus ajutorul medical acordat de China unui număr de state într-un moment în care ideea de „solidaritate internațională” părea compromisă definitiv. *Practicile exclusive* constau în reprezentări strategice care fie stigmatizează, fie securizează Statele Unite ale Americii, pentru ca simultan să evidențieze reziliența administrației Xi Jinping, care este astfel legitimată. Cele mai multe dintre „imaginile” prezentate de cotidianul *Global Times*, un cotidian care difuzează propagandă guvernamentală în China, despre Statele Unite sunt mai degrabă *soft*.

¹⁹ https://www.eureporter.co/health/coronavirus/2020/10/16/105350/?cf_chl_jschl_tk_=afdeb318ede42ab18203e21013a2ae2fccef18ea-1604312621-0_Aeo9MC7ZvzZI2_t9YEbbCEL6KTD4IPnvw3G_c8JXmrbg4youxVII AVtprx2DCs5b496zCZBtyklnk7OJz24PCfjpvwjJqcFiA61_H7r61aVCjmB5hS1aBD9p_m_IgkqxdV7wlfVoRCiG1wWOPsrFiuAfXbeZFxNFME1jraEd8mLcos_NbDjbPje3algqOyBOSVhCA7XtKV-YT6R0qndtReAhRT9pfb-5yOBK_QT-nIOcr3qNax7dL3n1MfrrrLIBaZHA_Y_OEd7Va_DidJOr9Do9QQxyVY7VUmCNPd7tXhKQUPBoxz0nuJQpfUNiG9ObLP_Q

²⁰ <https://apnews.com/article/ap-top-news-understanding-the-outbreak-technology-media-social-media-28db6199af343432d0e19b29c9738cc4>

Reprezentările sunt preponderent ideologice și evidențiază mai multe incoerențe ale democrației americane, precum vulnerabilități ale sistemului de sănătate publică din Statele Unite, preeminența viziunii economice asupra celei de sănătate publică, nerespectarea drepturilor omului, erori de gestionare a epidemiei de coronavirus, toate acestea fiind incompatibile cu excepționalismul american etc. Aceste „reprezentări strategice negative” nu sunt false. Ele prezintă însă sistematic insuccesele administrației Trump în gestionarea pandemiei de coronavirus. Succesele sunt trecute sub tăcere. Ce contează însă pentru acest raport e că „reprezentările strategice negative” vehiculate de *Global Times* în legătură cu Statele Unite sunt dispuse sistematic în contrast cu performanța administrației Xi Jinping. Logica self/other e evidentă. Stigmatizând și securizând modelul politico-economic american, aceste reprezentări legitimează modelul politico-economic al Chinei. Din acest motiv, aceste reprezentări pot fi considerate strategice. Funcția lor este aceea de a securiza și legitima simultan. În ceea ce privește practicile exclusive care securizează America, *Global Times* vehiculează – o serie de reprezentări despre despre laboratoarele medicale ale armatei americane, fie de pe teritoriul Statelor Unite, fie din bazele militare aflate pe teritoriul altor state. Aflate la granița cu *fake news*-ul sau fiind chiar *fake news*, aceste reprezentări prezintă Statele Unite ca amenințare de securitate globală.

Practicile inclusive prin care a fost construit excepționalismul medical al Chinei se referă mai ales la susținerea unor experți internaționali pentru „modelul chinezesc” de gestionare a coronavirusului, precum și la mediatizarea travaliului prin care Beijingul a trimis materiale sanitare în toată lumea. O lume care începea să conștientizeze dependența sa masivă față de China în raport cu echipamente medicale relativ banale, dar care se dovedeau esențiale în pandemia de coronavirus. Ce legătură are propaganda cu acest exercițiu umanitar? Legătura e destul de evidentă. Pe de o parte, efortul umanitar al Chinei a fost unul puternic mediatizat. Iar pe de altă parte, acest efort a fost legat de succesele majore ale Chinei, care este zugrăvită ca „națiune indispensabilă”. Implicarea experților chinezi în lupta cu coronavirusul din Asia de Sud-Est, Orientul Mijlociu și Africa²¹, precum și ajutorul medical oferit de China unor state din Uniunea Europeană, Balcanii de Vest și America de Sud relevă anvergura mondială a Chinei²². În timp ce publicul chinez lua cunoștință de faptul că „China este mai mare decât lumea”, televiziunile chineze vehiculau imagini cu misiunea spațială a Chinei pe Lună, o misiune lansată în decembrie 2018²³. E destul de limpede discursul triumfalist al Beijingului care promovează „modelul chinezesc” de gestionare a modelului de coronavirus. Adică o formulă de bună guvernare care se bazează pe intervenția masivă a statului în societate. Logica acestui model de bună guvernare este de tip cantitativ: nu contează drepturile omului, contează rezultatul obținut. Deloc surprinzător,

²¹ <https://www.globaltimes.cn/content/1183034.shtml>,
<https://www.globaltimes.cn/content/1183033.shtml>,
<https://www.globaltimes.cn/content/1183026.shtml>

²² <https://brazilian.report/latin-america/2020/04/12/china-latin-america-medical-aid-fight-coronavirus/>

²³ http://www.xinhuanet.com/english/2020-04/01/c_138937851.htm

strategia de sănătate publică a Chinei în timpul pandemiei de coronavirus a fost „garantată” de experți internaționali. În acest sens, *Global Times* publică un interviu lui Richard Horton, redactorul șef al revistei britanice *The Lancet*²⁴. Horton subliniază că măsurile luate de China la Wuhan au fost corecte și oportune, motiv pentru care comunitatea internațională ar trebui să-i mulțumească Beijingului. Mai important însă, pentru legitimarea excepționalismului medical al Chinei, este faptul că Horton exclude posibilitatea ca virusul să fi fost scăpat accidental din laboratorul din Wuhan. „China nu e responsabilă pentru pandemie”²⁵, afirmă acesta. Nu trebuie uitat că „modelul chinezesc” de gestionare a pandemiei de coronavirus a fost cauționat de experții și de funcționarii de rang înalt ai Organizației Mondiale a Sănătății.

„Excepționalismul medical” al Chinei a fost manufacturat și printr-o serie de *practici exclusive* care au cuprins reprezentări strategice negative despre Statele Unite. Astfel, după o declarație a vice-președintelui Pence care remarca, în martie 2020, penuria de teste în Statele Unite, *Global Times* discuta despre capacitatea companiei Vazyme Biotech din Nanjing. Această companie ar fi produs peste un milion de kituri de testare în mai puțin de o lună și jumătate²⁶. Articolul în discuție includea și o depoziție a Ministrului Industriei și Tehnologiei Informației, care discuta despre capacitatea Chinei de a produce peste 350.000 de kituri de testare pe zi. Se preciza totodată că multe dintre aceste kituri de testare deja fuseseră trimise în peste douăzeci și șase de țări, inclusiv în state cu alură de putere regională, precum India și Japonia. În acel moment deci, China nu numai că dispunea de resurse pe care America le deținea. Dar le deținea din abundență, în sensul că le putea distribui și altor state, dintre care unele, precum Japonia, ar fi așteptat asistență medicală mai degrabă din partea Washingtonului decât a Beijingului. Alte text din *Global Times* prezintă superioritatea sistemului de sănătate publică din China față de cel din Statele Unite. Argumentul oferit este gratuitatea atât a testării cât și a tratamentului pentru pacienții infectați cu noul coronavirus²⁷. Acest fapt, coroborat cu respingerea de către Washington a informațiilor furnizate de Beijing în legătură cu noul coronavirus, ar fi dus la declanșarea unei veritabile „crize umanitare” în Statele Unite, susține *Global Times*. Cotidianul clamează deci superioritatea Chinei în toate domeniile luptei cu coronavirusul: de la capacitate de testare, la sistem de sistem de sănătate publică și până la măsurile administrative dispuse de autoritățile din China. Reprezentările difuzate de *Global Times* susțin în mod evident „excepționalismul medical” al Chinei în contrast cu ce se întâmpla în Statele Unite în debutul pandemiei. Tot pe modelul deja încetățenit al logicii de tipul self/other sau in group/out group, *Global Times* prezintă și un caz de încălcare a drepturilor omului din Statele Unite. Este vorba de cazul Amyiahei Cohoon, o liceancă din Wisconsin, care ar fi avut simptome de coronavirus după o vacanță petrecută în Florida²⁸. Amyiah a mers la un spital local, unde doctorii i-au confirmat că ar fi putut fi infectată cu coronavirus, dar că, la momentul controlului

²⁴ <https://www.globaltimes.cn/content/1187265.shtml>

²⁵ <https://www.globaltimes.cn/content/1187265.shtml>

²⁶ <https://www.globaltimes.cn/content/1181827.shtml>

²⁷ <https://www.globaltimes.cn/content/1186328.shtml>

²⁸ <https://www.globaltimes.cn/content/1187259.shtml>

medical, nu ar mai fi avut virusul. Ceea ce vrea să sugereze *Global Times* este un caz de discriminare la adresa unei adolescente din Statele Unite. Potrivit cotidianului din China, Amyiah Cohoon și-ar fi împărtășit experiența infectării cu noul coronavirus pe Twitter. După postările cu pricina, aceasta a fost vizitată de un echipaj al poliției locale care ar fi somat-o să șteargă postările de pe Twitter. Motivul? Acela de a nu genera panică în comunitate. Drept urmare, părinții adolescentei l-au acționat pe șeriful local în judecată. Concluzia textului e una politică. Sunt de fapt două concluzii. Administrația Trump s-a dovedit incompetentă în gestionarea pandemiei de coronavirus, iar aceasta este explicația pentru discriminarea celor care au luat virusul. În al doilea rând, Statele Unite critică China pentru nerespectarea drepturilor omului, dar face același lucru pe propriul teritoriu. Un alt text publicat de *Global Times* discută ce se află de fapt în spatele contestării de către administrația Trump a datelor oferite de Beijing în legătură cu pandemia de coronavirus²⁹. În primul rând, ar fi vorba de populism. Mai exact, găsirea unui țap ispășitor precum China are menirea de a masca stângăciile Washingtonului în timpul crizei generate de coronavirus. În al doilea rând, fără un țap ispășitor precum China, jurnaliștii chinezi consideră că președintele Trump are șanse mari să piardă scrutinul prezidențial din această toamnă. În al treilea rând, discursul abraziv al Casei Albe față de China e văzut ca o tehnică de manipulare prin intermediul căreia Washingtonul dorește să convingă publicul american de necesitatea diminuării dependenței economice și tehnologice față de China. Alt text prezintă așa-numitele „minciuni” ale administrației Trump în legătură cu China³⁰. Este vorba mai exact de „virusul chinezesc”, „mușamalizarea” epidemiei de coronavirus de către autoritățile de la Beijing și chestiunea donațiilor făcute Chinei de guvernul Statelor Unite. Mesajul de fond al textului este de tip securizant: administrația Trump este mai degrabă preocupată de salvarea piețelor financiare decât de protejarea cetățenilor americani față de pandemia de coronavirus. Ca atare, administrația Trump este zugrăvită ca o amenințare directă de securitate pentru cetățenii americani.

În privința practicilor exclusive prin intermediul cărora *Global Times* manufacturează „excepționalismul medical” al Chinei intră reprezentări strategice care sunt fie *fake news*, fie frizează *fake newsul*. Aceste practici exclusive contribuie la o securizare de tip *hard* a Statelor Unite. Mai exact, America este prezentată ca o amenințare de securitate globală. În comparația cu practicile exclusive care contribuie la securizări *soft*, adică la stigmatizări prin evidențierea unor vulnerabilități instituțional-politice ale unui model politico-economic, securizările *hard* demonizează acel model. În categoria securizărilor *hard* de tip *fake news* intră în primul rând acuzația lansată de purtătorul de cuvânt al Ministerului Afacerilor Externe din China. Zhao Lijian a afirmat că noul coronavirus ar fi fost adus în China de militarii americani care participaseră, în octombrie 2019, la Jocurile Militare Mondiale desfășurate la Wuhan³¹. Tot în categoria securizării de tip *hard*

²⁹ <https://www.globaltimes.cn/content/1183776.shtml>

³⁰ <https://www.globaltimes.cn/content/1183464.shtml>

³¹ <https://www.military.com/daily-news/2020/03/12/chinese-official-says-us-army-may-have-brought-epidemic-wuhan.html>

intră acuzațiile lansate de *Global Times* în legătură cu închiderea, în iunie 2019, a laboratorului de cercetare biologică al armatei americane de la Fort Detrick. Jurnaliștii chinezi pretind că închiderea laboratorului ar fi fost legată de apariția unui „număr ridicat de persoane care au acuzat simptome respiratorii, de la tuse la pneumonie, în două spitale dintr-o regiune învecinată în Virginia”³². Acuzația este „garată” de cifre. E vorba de 215 cazuri de pneumonie severă raportate, în august, de Centrul pentru Prevenirea și Controlul Bolilor (CPCB). Cazuri care, potrivit autorităților americane cărora autorul articolului nu le acordă credit, ar fi fost cauzate de *vaping*, adică de utilizare țigaretelor electronice. În septembrie erau raportate alte 805 cazuri în patruzeci și șase de state americane. Articolul aduce în discuție și o petiție lansată pe site-ul Casei Albe, care solicită guvernului american să ofere informații despre motivele care au condus la închiderea laboratorului militar de la Fort Detrick. Precum și dacă la acel laborator s-au desfășurat cercetări în legătură cu noul tip de coronavirus. Textul e imprecis în legătură cu presupusa legătură dintre închiderea laboratorului de la Fort Detrick și pneumoniile severe raportate de CPCB în august, respectiv septembrie 2019. Textul lansează și alte acuzații. Este vorba despre presupuse laboratoare de cercetare medicală pe care armata Statelor Unite le-ar fi înființat în Pakistan, Afganistan, Kazahstan, Kirghizstan, Uzbekistan și Georgia. Jurnalistul pretinde că existența acestora i-a fost confirmată de un purtător de cuvânt al Ministerului de Externe al Federației Ruse³³. Informațiile vehiculate de articolul în discuție sunt cel mai probabil *fake news*. Contează însă mai mult imaginea sau reprezentările strategice pe care le degajă textul în discuție. Imaginea este aceea a unei Americi care constituie o amenințare de securitate nu numai pentru propriii cetățeni ori pentru cetățenii Federației Ruse sau ai Chinei. Securizarea *hard* conținută de articol transformă Statele Unite într-o amenințare de securitate globală.

CUM ÎNȚELEM PROPAGANDA CHINEI ȘI RUSIEI ÎN PANDEMIA DE CORONAVIRUS? UN CADRU CONCEPTUAL MAI AMPLU

DE LA CHINA DREAM LA STRATEGIA ASIMETRICĂ A FEDERAȚIEI RUSE

Narațiunile strategice de sănătate publică, prin intermediul cărora atât Republica Populară Chineză cât și Federația Rusă au încercat să-și manufactureze un „ex-cepționalism medical” în pandemia de coronavirus, par a fi descifrate de experții în dezinformare din România doar pe componenta *hard* a acestora, dar nu și pe componenta *soft*. Lipsesc, de asemenea, abordările contextualizate, de natură să verifice dacă aceste narațiuni strategice de sănătate publică nu fac parte cumva dintr-un proiect strategic mai larg. Adică dacă acestea sunt resursele informaționale –

³² <https://www.globaltimes.cn/content/1187243.shtml>

³³ <https://www.globaltimes.cn/content/1187243.shtml>

alături de resurse militare, diplomatice, economice – prin intermediul cărora atât administrația Xi Jinping cât și administrația Putin încearcă, pe de o parte, să-și consolideze legitimitatea internă, iar, pe de altă parte, să și-o ranforseze pe cea externă. Pe parcursul anului 2021, cea mai consistentă parte a narațiunilor strategice de sănătate publică atât din China cât și din Federația Rusă s-a concentrat pe discreditarea vaccinurilor occidentale și, simultan, pe promovarea propriilor seruri împotriva noului coronavirus. Cazurile unor jurnale importante atât din China cât și din Federația Rusă care securizează serurile occidentale au fost prezentate pe *larics.ro*. Raportul de față nu-și propune să contabilizeze și alte cazuri de acest gen. Își propune în schimb să vină cu o perspectivă mai cuprinzătoare, care să conexeze câteva componente ale narațiunilor strategice lansate de China și Federația Rusă în pandemia de coronavirus cu o conceptualizare strategică. Bunăoară, „excepționalismul medical” pe care Beijingul l-a demonstrat mai ales în prima parte a anului 2020, când multe dintre statele occidentale abia își amorsau capacitățile de mobilizare și extracție pentru a gestiona criza, a fost explicat de mai mulți experți în studii de securitate ca un Plan Marshall al Beijingului. Abordarea nu e greșită. Simultan, însă, nu e nici completă. Acest „excepționalism medical”, manifest mai ales ca formă și mai puțin ca fond, poate fi conexas cu viziunea *China Dream*, o direcție developmentalistă a doctrinei Xi Jinping, din care face parte și *Belt and Road Initiative*, precum și noua conceptualizare a Beijingului în materie de bună guvernare. În ceea ce privește „excepționalismul medical” pe care Federația Rusă s-a străduit să-l demonstreze în pandemia de coronavirus, acesta e mai dificil de legat de „democrația suverană”, un concept mai degrabă imprecis. El poate fi însă integrat în strategia asimetrică a Federației Ruse, asumată de Kremlin în contextul crizei din Ucraina din 2014. Pe scurt, ceea ce textul de față își propune să discute e dacă ceea ce în România e de regulă definit – într-o manieră neacademică – drept „propagandă chineză” sau „propagandă rusă” constituie de fapt narațiuni strategice de sănătate publică care pot fi incluse într-o strategie mai amplă. În cazul Chinei, narațiunile strategice medicale pot fi văzute ca parte a unui efort ideologic din ce în ce mai pregnant al Beijingului de a propune standarde politico-economice care intră în coliziune cu cele occidentale. Iar acest efort este specific doctrinei Xi Jinping. În cazul Federației Ruse, narațiunile în discuție sunt parte integrantă a unei *strategii asimetrice* menite să producă incoerență în diferite state, mai ales în cadrul celor occidentale.

EXCEPȚIONALISMUL MEDICAL AL CHINEI, UN *BELT AND ROAD INITIATIVE* MEDICAL?

Prima parte a raportului a prezentat *practicile inclusive* prin intermediul cărora Beijingul și-a construit „excepționalismul medical” în pandemia de coronavirus în anul 2020. Am inclus în rândul acestor practici mai ales ajutorul medical acordat de China unui număr important de state, atât din periferia cât și din metropola sistemului mondial modern. *Practicile exclusive*, utilizate de Beijing tot pentru confecționarea propriului „excepționalism medical”, au inclus o serie de clișee

strategice care fie stigmatizează, fie securizează Statele Unite ale Americii, pentru a legitima simultan administrația Xi Jinping. Am discutat, din această perspectivă, reprezentările strategice difuzate de cotidianul *Global Times* care evidențiază diferite incoerențe ale democrației americane, precum vulnerabilități ale sistemului de sănătate publică din Statele Unite, preeminența viziunii economice asupra celei de sănătate publică, o așa-zisă nerespectare a drepturilor omului, erori de gestionare a epidemiei de coronavirus etc. Nu numai că aceste clișee strategice au menirea de a discredita „excepționalismul american”, adică sistemul de guvernare democratic. Totodată, ele securizează (demonizează) diferite instituții și practici discursive și non-discursive specifice democrației din Statele Unite, pentru a legitima prin ricoșeu administrația Xi Jinping și, implicit, sistemul de guvernare din China. Întrebarea e dacă aceste practici nu fac parte dintr-un efort strategic mai amplu al Chinei, de a-și augmenta influența strategică la nivel regional și internațional. Cred că răspunsul la interogația de mai devreme este pozitiv. Cu alte cuvinte, practicile inclusive și exclusive utilizate de administrația Xi Jinping în timpul pandemiei de coronavirus pot fi conexe cu câteva practici ale marii strategii *China Dream*. Prima dintre aceste practici este construirea de standarde ideologice adaptate la realitățile politico-economice din China. Prin intermediul acestor standarde, Beijingul intenționează să-și legitimeze ascensiunea geostrategică nu numai pe plan intern, ci și pe plan internațional. O altă practică, direct conexată cu strategia *China Dream*, este *Belt and Road Initiative*. Din această perspectivă, ajutorul umanitar acordat de Beijing anul trecut nu e neapărat un Plan Marshall chinezesc, cum s-a spus deja. Ci mai degrabă o altă fațetă a *Belt and Road Initiative*, o prima manifestare clară a „globalizării chinezești”. Nu în ultimul rând, consider că atât practicile inclusive cât și cele exclusive diseminate de Beijing în pandemia de coronavirus pot fi explicate direct de asertivitatea crescută a doctrinei Xi Jinping.

Discutăm mai întâi despre standardele ideologice pe care China le confecționează. Prin amploarea sa, ajutorul medical internațional acordat de China anul trecut poate fi văzut ca încercarea Beijingului de a propune un nou reper în materie de asistență medicală în vremuri de criză. Are vreo legătură efortul umanitar al Chinei din pandemia de coronavirus cu un sens chinezesc al bunei guvernări? Pentru științele politice occidentale, buna guvernare se referă la „imparțialitate” (Rothstein și Varrach 2017), „universalism etic” (Mugiu-Pippidi și Johnston 2020) sau „reguli aplicate universal” (Fukuyama 2014). În mod obișnuit, buna guvernare apare la joncțiunea dintre procesul de dezvoltare a capacităților statului, atât a celor administrative cât și a celor politice, și procesul de democratizare. În China, buna guvernare implică doar unul dintre elementele de mai sus. Este vorba despre dezvoltarea capacităților statului. Cu alte cuvinte, într-o accepțiune larg răspândită în China, buna guvernare înseamnă dezvoltarea capacităților statului, dezvoltare economică în baza acestora, dar nu și democratizare (Li 2020). Noutatea adusă de președintele Xi Jinping în materie de bună guvernare a fost enunțată la cea de-a patra plenară, din 2019, al celui de al XIX-lea Comitet Central al Partidului Comunist Chinez (PCC). Cu această ocazie a fost definit cel de al cincilea val al modernizării în China. Dacă primele patru valuri s-au ocupat cu modernizarea agriculturii, a apărării naționale, a științei și, respectiv, tehnologiei, cea de a cincea

modernizare a Chinei lansată de președintele Xi Jinping vizează modernizarea guvernării. Motivul? „Până la urmă, competiția dintre națiuni este competiția dintre sisteme de guvernare” (Li 2020, 2). În acest condiții, „excepționalismul medical” pe care China s-a străduit să-l demonstreze în legătură cu pandemia de coronavirus, mai ales pe parcursul anului 2020, ar putea să facă parte dintr-o strategie a Beijingului, care a dorit să sublinieze reziliența distinctă într-o situație de criză a unor sisteme diferite de guvernare.

Esența bunei guvernări cu sens chinezesc este stabilitatea politică. Ca atare, tranziția Chinei către economia de piață implică, pe de o parte, o reformare incrementală, din interior, a PCC, iar, pe de altă parte, un sistem legal mai eficient. E de observat că pentru știința politică occidentală, buna guvernare are ca fundament statul de drept. Iar statul de drept are, la rândul-i, drept suport capacități administrative și politice dezvoltate. Democratizarea acestora produce bună guvernare. În China, democrația electorală, este doar un epifenomen al bunei guvernări. Buna guvernare e o chestiune de rezultate social-economice, iar asta depinde de modul în care un guvern are grijă de propria populație. Un minim control politic al populației asupra propriului guvern iese din discuție. Dar inovațiile conceptuale pe care le propune Beijingul nu se opresc aici. Zhang Weiwei discută, de pildă, despre *economia umanistă*, care este opusă ideilor economice occidentale. Cum? Spre deosebire de *economia de piață*, *economia umanistă* nu vizează doar maximizarea profitului, care ar putea produce inegalitate socială accelerată. *Economia umanistă* are o componentă politică accentuată, care corelează creșterea calității vieții cu performanța guvernamentală și, implicit, cu stabilitatea politică (Weiwei 2012, 65). În pofida acestei conceptualizări alternative, concepția *economiei umaniste* e departe de a fi diminuat inegalitatea socială din China, semn că fie n-a fost implementată, fie are coerență doar la nivel doctrinar, dar nu și la nivel practic. Coeficientul Gini, în China anului 2020, era de 0,48, cu peste 50% mai ridicat decât media Uniunii Europene. Și cu aproape 70% mai ridicat decât coeficientul Gini din Germania, o altă țară care a construit o economie de piață cu profil social. O altă noutate conceptuală este modelul de dezvoltare din China, unul evident developmentalist. Acesta se bazează pe un stat puternic, pune accent pe stabilitate politică și pe reformă graduală, și abia în ultimul rând pe „deschiderea spre lumea exterioară” (Weiwei 2012, 90). He Li discută despre obsesia Beijingului față de modelul developmentalist al statului Singapore, care combină capitalismul de stat eficient cu guvernanta eficientă (2020, 9). Ce nu spune Li e că tehnologia statală din Singapore a beneficiat de sprijin occidental, în contextul în care amenințările de securitate ale Chinei și Coreei de Nord asupra Taiwanului, Coreei de Sud și Japoniei păreau iminente în anii '60 (Lee 2019). E foarte probabil ca modelul de dezvoltare din China promovat de administrația Xi Jinping să nu se inspire deloc din cel occidental. Ci mai degrabă să preia elemente din modelul statului Singapore (stat de drept, bună guvernare, democrația controlată) și din modelul Hong-Kongului (stat de drept, bună guvernare, libertăți de bază, economie deschisă). De ce e importantă o dezbatere, chiar și pe scurt, despre modul în care China definește buna guvernare? Dincolo de faptul că China, într-un mod mai elaborat decât Federația Rusă, își propune să șarjeze conceptualizarea occidentală a democrației liberale, acțiunile medicale ale Beijingului par să facă parte dintr-o misiune

civilizatoare, care-și propune să dovedească viabilitatea administrativă, și implicit politică, a unui model de guvernare autoritarist într-o situație de criză, precum pandemia de coronavirus. Această misiune civilizatoare, în care intră proiectul *Belt and Road Initiative*, constituie parte integrantă a proiectului *China Dream*, la rândul ei una dintre componentele semnificative ale doctrinei Xi Jinping.

Sloganul *China Dream* a fost lansat în 2012, la puțină vreme după ce Xi Jinping prelua funcția de Președinte al Republicii Populare Chineze (Karmazin și Hynek 2020). În esență, narațiunea *China Dream* pleacă de la narațiunea „umilinței naționale” (Corr 2018, 42). Potrivit acesteia din urmă, în cei peste o sută de ani cuprinși între Primul Război al Opiului din 1840 și Revoluția comunistă din 1948, China a traversat o perioadă de umilință națională cauzată preponderent de puterile occidentale. Având această premisă, narațiunea *China Dream* militează pentru transformarea secolului XXI într-unul dominat de China. Condiția pentru transformarea secolului actual într-unul dominat de Beijing este, potrivit narațiunii *China Dream*, mobilizarea națională, un cuprinzător proces de modernizare socială și economică, precum și redobândirea de către China a statutului de mare putere pe plan internațional. Drept urmare, narațiunea *China Dream* conexează devoltarea internă cu detenta internațională a Chinei. Karmazin și Hynek consideră că două elemente atrag atenția în cazul narațiunii *China Dream*. În primul rând, este vorba de tentativa de a schimba percepția cetățenilor chinezi în legătură cu percepția internațională a China. Mai exact, China ar trebui evaluată cu standardele proprii, nu cu standarde occidentale. În acest efort ideologic se înscrie și reconceptualizarea bunei guvernări din perspectiva Beijingului, menită să-i convingă de locul important ocupat de China în lume pe numeroși cetățeni chinezi care sunt sceptici în legătură cu acest aspect. De altfel, într-o lucrare deja cunoscută de cercetătorii din lumea occidentală – *The China Wave. Rise of a civilizational state* –, Zhang Weiwei consideră că una dintre vulnerabilitățile majore ale Chinei o constituie tocmai publicul intern pe care discursul (triumfalist) al Beijingului nu l-a convins. Pentru Weiwei, „mulți chinezi de acasă nu sunt încă capabili să înțeleagă și să aprecieze semnificația ascensiunii țării lor” (Weiwei 2012, 81). Nu e clar cine sunt acești cetățeni și în ce parte a Chinei locuiesc. Din cartea lui Weiwei aflăm că, potrivit Academiei Chineze de Științe Sociale, clasa de mijloc din China reprezintă aproximativ 23% din totalul populației, adică undeva în jur de 300.000.000 de cetățeni (Weiwei 2012, 35). Cam aceasta ar fi populația din zona de coastă a Chinei, fără ca asta să însemne că toată populația de aici să poată fi inclusă în clasa de mijloc din China. Totodată, e foarte probabil ca un procent mic din cetățenii care locuiesc în zonele centrale și de vest ale Chinei să între în clasa de mijloc. Și tocmai aceștia să fie cei care sunt mai degrabă reticenți față de o ascensiune internațională a Chinei care nu a produs încă efecte semnificative în privința calității vieții în regiunile în care locuiesc. Din acest motiv, al doilea pilon al strategiei *China Dream* lansată de Xi Jinping constă în construirea unor proiecte infrastructurale gigantice. *Belt and Road Initiative* este cea mai elocventă expresie a *China Dream*. *Belt and Road Initiative* este de fapt „concretizarea practică” (He 2018, 4) atât a *China Dream* cât și a doctrinei Xi Jinping. Inițiativa *Belt and Road Initiative* i-a permis lui Xi Jinping să-și prelungească mandatul politic dincolo de cele maxim două acceptate în mod tradițional de la Deng Xiaoping înapoi.

Cum citim *Belt and Road Initiative*? După cum arătam mai sus, *Belt and Road Initiative* e ipostazierea practică a doctrinei *China Dream*. Acest lucru nu ne spune prea multe. Dar dacă ne uităm la faptul că *China Dream* își propune să transforme secolul XXI într-unul dominat de China, în primul rând prin impunerea propriilor standarde civilizaționale, iar, în al doilea rând, prin modernizare internă, socială și economică, de natură să-i îmbunătățească statutul regional și internațional, înțelegem că *Belt and Road Initiative* e în primul rând un instrument de legitimare a administrației Xi Jinping. Dincolo de faptul că, în temeiul *Belt and Road Initiative* președintele Xi și-a prelungit numărul de mandate prezidențiale, legitimitatea externă pe care o produce inițiativa contribuie în mod direct la consolidarea legitimității interne. La Summitul *Belt and Road Initiative* din 2017 au participat 29 de șefi de state și 60 de reprezentanți ai organizațiilor internaționale. „O astfel de participare poate fi interpretată ca un simbol al refacerii importanței puterii Chinei” (He 2018, 4). E un lucru deja cunoscut că, în cazul Chinei, legitimitatea externă cântărește mai greu decât legitimitatea internă, asigurată de democrația electorală. *Belt and Road Initiative* poate fi considerat și un populism de politică externă, care are menirea de a propulsa revizionismul Chinei (Karmazin și Hynek 2020, 3), dar această e o perspectivă prea îngustă. *Belt and Road Initiative* are simultan un impact intern și internațional. Pe plan intern, contribuie la legitimarea administrației Xi Jinping, dar și la dezvoltarea Chinei în zona de vest, unde sunt mai multe provincii care au un indice al dezvoltării umane comparabil cu cel al Namibiei (He 2018). Simultan însă, *Belt and Road Initiative* are și o componentă internațională. În primul rând, e vorba de o balansare soft a Statelor Unite ale Americii în Marea Chinei de Sud. În special prin intermediul coridorului economic China-Pakistan și al coridorului economic Bangladesh-China-India-Myanmar, importurile de petrol din Africa și din Golful Persic vor putea ocoli Strâmtoarea Malacca, unde Statele Unite exercită influență strategică (Zhou și Esteban 2018, 492). De asemenea, proiecția geostrategică a Beijingului asupra Oceanului Indian se va îmbunătăți prin construirea porturilor din Hambantota (Sri Lanka), Gwadar (Pakistan) și Kyaukpyu (Myanmar). Din această perspectivă, *Belt and Road Initiative* e „pivotalul către Eurasia” al Beijingului, menit să contrabalanseze „pivotalul către Asia” al Washingtonului. Dincolo însă de componenta geostrategică, *Belt and Road Initiative* are și o dimensiune normativă, civilizațională. Când puterea relativă a unui stat crește, acesta va încerca să schimbe standardele internaționale. Vorbind despre esența mării strategii a Chinei, Weiwei afirmă că aceasta constă în elaborarea de către Beijing a propriului model de dezvoltare. Ce presupune acest model? „Să învățăm din punctele tari ale altora, să utilizăm atuurile Chinei, iar plecând de la această bază China se străduiește să treacă dincolo de standardele occidentale și să-și modeleze propriile standarde” (Weiwei 2012, 107). *Belt and Road Initiative* este un standard chinezesc în materie de infrastructură, prin intermediul căruia China își exhibă noul statut internațional. Nu este explicit o putere revizionistă, întrucât trage foloase importante de pe urma actualei ordini internaționale și nu are capacitățile necesare pentru a șarja Statele Unite (Zhou și Esteban 2018, 500). Dar China nu este nici o putere care să apere *status-quo*-ul, din moment ce Beijingul urmărește impunerea propriilor standarde politice și economice, adică civilizaționale, la nivel regional și internațional.

Dincolo de faptul că practicile propagandistice prin care a fost construit „excepționalismul medical” al Chinei ar putea avea legătură cu un nou standard (civilizațional) în materie de asistență umanitară, ca expresie a unui *Belt and Road Initiative* de tip medical, acestea ar putea fi legate și de asertivitatea mai crescută a doctrinei Xi Jinping. Doctrina Xi Jinping a adus câteva noutăți importante față de doctrina Deng Xiaoping, ultima fiind o doctrină de tipul mersului pe burtă (*keeping a low profile*) (Weiwei 2012). În primul rând, doctrina Xi vizează o șarjare doctrinară a conceptelor politico-economice deja clasice ale Occidentului. Am dat câteva exemple în acest sens legate de sensurile chinezești ale buneii guvernări, economiei umaniste și modelului de dezvoltare cu accente autoritariste. În al doilea rând, administrația Xi Jinping propune standarde civilizaționale proprii, iar un exemplu în acest sens este *Belt and Road Initiative*. Nu în ultimul rând, trebuie observată creșterea asertivității Beijingului în timpul administrației Xi Jinping. Două exemple sunt elocvente din acest punct de vedere. Sub președinții Jiang Zemin și Hu Jintao, Beijingul s-a focalizat pe dezvoltarea propriei economii. Din acest motiv, investițiile externe ale Chinei au fost canalizate preponderent spre statele periferiale din Africa și din America Latină. În timpul administrației Xi Jinping, China a început să investească în statele metropolitane, din Uniunea Europeană. Dacă în Africa și America Latină, Beijingul a investit mai ales în domeniul materiilor prime și materialelor, în Uniunea Europeană investițiile chinezești au fost canalizate spre energie, 38%, echipamente auto 13%, imobiliare 11%, agricultura și industria alimentară 11% (Le Corre și Sepulchre 2016). Acțiunile din Marea Chinei de Sud sunt un alt exemplu al creșterii asertivității geostrategice a Beijingului. În timpul administrației Xi Jinping, pe lista core interests s-a adăugat Marea Chinei de Est. În 2015, China termina de construit în Marea Chinei de Sud ceea ce anumiți autori au numit „Zidul lui Xi” (Corr 2018, 42). Este vorba despre șapte insule artificiale, construite pe recifurile din arhipelagul Spratly din sudul Mării Chinei de Sud. Pe aceste insule artificiale deja există aerodromuri pe care poate ateriza orice tip de avion aflat în dotarea armatei Republicii Populare Chineze (RPC). Inclusiv bombardiere strategice. După cum există și porturi, la care vasele marinei militare a RPC pot acosta. E limpede deci că, prin intermediul celor șapte insule artificiale, proiecția strategică a Beijingului în Marea Chinei de Sud s-a îmbunătățit semnificativ. RPC își dispută drepturile teritoriale asupra Insulelor Paracel, Spratly și recifului Scarborough din Marea Chinei de Sud cu Taiwanul, Vietnamul, Filipine, Malaezia, Indonezia și Brunei. Din dorința de a nu escalada conflictele cu aceste state, precum și cu Statele Unite ale Americii, Beijingul a întrerupt lucrările la insulele artificiale din Marea Chinei de Sud în 2016 (Feng și He 2019).

DEZINFORMAREA FEDERAȚIEI RUSE ÎN PANDEMIA DE CORONAVIRUS. STRATEGIA ASIMETRICĂ A MOSCOVEI

Prima parte a raportului a abordat narațiunile de sănătate publică prin intermediul cărora administrația Vladimir Putin a încercat, pe parcursul anului 2020, să-și demonstreze reziliența în timpul pandemiei de coronavirus și, implicit, să-și consolideze legitimitatea internă. Ca și în cazul Republicii Populare Chineze,

am împărțit aceste narațiuni de sănătate publică în practici inclusive și practici exclusive. Practicile inclusive nu implică securizări directe, adică procese de alterizare (*othering*) identitar-politică a altor sisteme de guvernare. Am inclus în practicile inclusive operațiunea de ajutorare internațională *From Russia with love*, vaccinul Sputnik V, precum și o așa-zisă excelență administrativă legată de evitarea *lockdown*-ului în cazul celui de al doilea val al pandemiei de coronavirus. În practicile exclusive am inclus securizările soft și hard. Cele soft se referă mai ales la discursul victimizant al Moscovei, care, într-o primă fază, deplânge neîncrederea lumii occidentale în propriile seruri anti-coronavirus, pentru ca mai apoi să eticheteze această neîncredere ca fiind un război rece împotriva umanității. În securizările *hard* utilizate de Federația Rusă am inclus narațiunile împotriva serurilor occidentale. În esență, nu numai că aceste narațiuni decredibilizează serurile occidentale simultan cu promovarea celor rusești, dar intenționează să dezvolte comunitatea anti-vaxxerilor. Atât securizările soft cât și cele hard ale Federației Ruse au ca scop principal erodarea rezilienței democrațiilor liberale. Strategic vorbind, acesta este obiectivul strategiei asimetrice a Federației Ruse apărută încă din 2014, despre care voi discuta în continuare. Aici este de fapt diferența fundamentală dintre narațiunile strategice de sănătate publică utilizate de China și de Federația Rusă în pandemia de coronavirus. În cazul Chinei, aceste narațiuni au avut mai ales menirea de a legitima administrația Xi Jinping și, simultan, de a promova presupusa reziliență a unui sistem de guvernare de tip autoritar. În cazul Federației Ruse, narațiunile în discuție au avut rolul de a legitima pe plan intern și internațional regimul lui Vladimir Putin. Printr-o cercetare atentă, trebuie urmărit dacă nu cumva securizările hard sunt prevalente în raport cu cele soft. Pentru că dacă este așa, atunci narațiunile strategice ale Federației Ruse au avut mai ales rolul de a adânci faliile etno-religioase și instituționale, care apar în orice situație de criză, așa cum este și pandemia de coronavirus, din diferite state occidentale.

În contrast cu Republica Populară Chineză, practicile inclusive adoptate de Kremlin nu au părut să promoveze cu aceeași intensitate modelul „democrației suverane”. Probabil și pentru că vulnerabilitățile instituționale ale „verticalei puterii” sunt mult prea evidente. Andrei Tsygankov, profesor de relații internaționale în Statele Unite ale Americii și un statist declarat, consideră că „verticala puterii” e un eșec instituțional în Federația Rusă. Care nu a reușit să dezvolte capacitățile politice și administrative ale statului. Tsygankov precizează, de pildă, deteriorarea masivă a capacității fiscale a statului în anii '90. Spre finele ultimului mandat al lui Boris Elțin, capacitatea fiscală a statului din Federația Rusă nu depășea 10% din PIB. Asta s-a tradus în fonduri insuficiente pentru a furniza servicii publice minimale, printre care și ordinea publică. De asemenea, Tsygankov arată cum reformele instituționale ale lui Vladimir Putin sunt departe de a fi îmbunătățit capacitatea politică și administrativă a statului. Mai precis, administrațiile Putin n-au stabilit reguli clare pentru circulația elitelor și transferul puterii. Pe scurt, deschiderea politică din Federația Rusă contemporană a rămas la fel de restrânsă ca în debutul anilor '90. „Doar un stat care este atât responsabil cât și puternic din punct de vedere administrativ poate fi capabil să gestioneze formidabilele probleme ale Rusiei și simultan să prevină instabilitatea prelungită cu consecințe imprevizibile

pentru țară și conducerea acesteia” (Tsygankov 2016, 165). Că un astfel de stat, cu mari probleme de legitimitate internă, dar mai ales externă, investește masiv în război informațional nu e deloc o surpriză. Acest război informațional face parte dintr-o strategie asimetrică a Federației Ruse. Cred că liniile directoare ale acestei strategii asimetrice sunt utile pentru a citi și narațiunile strategice de sănătate publică ale Moscovei în pandemia de coronavirus. Să vedem la ce se referă această strategie asimetrică.

Federația Rusă s-a opus procesului de extindere a NATO, dar n-a reușit să-l împiedice din pricina numeroaselor sale vulnerabilități (Tsygankov 2018, 284). Diferitele slăbiciuni ale Federației Ruse – economice, tehnologice, instituționale, politice, chiar militare –, conștientizate de elita de la Kremlin, au stat la baza mării strategii asimetrice afirmată formal în 2014, după declanșarea crizei din Ucraina. Principiul central al strategiei asimetrice a Federației Ruse este „să joci bine o mână proastă” (Bechev 2017, 41). Mai multe detalii ne oferă Andrei Tsygankov, profesor de relații internaționale la Universitatea din Los Angeles. „Rusia caută să-și apere interesele, valorile și statutul bazându-se pe metode *low-cost*. (...) Metodele asimetrice la care recurge Rusia pot fi militare, economice, diplomatice ori narațiuni legate de valori și media” (Tsygankov 2019, 60). Prin intermediul narațiunilor strategice conservatoare, Federația Rusă încearcă să submineze valorile democrației liberale în Occident, în vreme ce acasă subliniază elementele istorice și culturale comune care ar solidariza spațiul eurasiatic. Controlând sistemul media din Federația Rusă, Kremlinul controlează spațiul discursiv național și-atunci îi este relativ ușor să respingă narațiunile occidentale despre Rusia. Astfel, discursurile occidentale despre dictatura regimului Putin sunt marginalizate de contra-narațiunile televiziunilor de stat și ale „fermelor de troli”, iar o majoritate importantă a cetățenilor Federației Ruse continuă să investească cu încredere regimul Putin. Pe lângă asta, cu excepția notabilă a lui A. Navalnii, marea majoritate a opozițivilor liberali ai regimului Putin din Federația Rusă deja a părăsit țara, cu consecința unei cvasi-hegemonii a Kremlinului nu doar asupra spațiului media, ci și asupra celui politic din Federația Rusă. Revenind, în baza strategiei asimetrice, Federația Rusă nu-și propune să intre în conflict militar cu statele occidentale, din pricina deficitului major de putere dintre cele două părți. Abordarea e mai degrabă specifică războiului de gherilă, care vizează vulnerabilitățile adversarului, dar nu pentru a-l distruge și a obține o victorie decisivă. Ci, mai degrabă, pentru „a-l pune în alertă și a-l dezorienta” (Tsygankov 2019, 8–9). Un alt nume pentru marea strategie asimetrică a Federației Ruse este doctrina Gerasimov. „(...) logica doctrinei Gerasimov este aceea de a afecta coerența internă a sistemului inamic, dar nu de a-l anihila” (Adamsky 2017, 49). Deși pare soft, doctrina Gerasimov nu trebuie subestimată. Costurile provocate de instabilitatea politică și de pierderea sau diminuarea credibilității interne și internaționale de către orice stat sunt inestimabile. Doctrina Gerasimov pretinde că a descoperit esența celei de a patra generații de război, în cadrul căreia bătălia se dă pentru influențarea percepțiilor dominante dintr-o țară. Fie vorba între noi, Karl Haushofer vorbea despre pericolul „penetrării silențioase a frontierelor” de către pan-ideile adversarului încă din perioada interbelică. Importanța percepțiilor este însă net superioară în epoca social media, adică epoca post-adevăr, când adevărul e echivalent cu dominația și numărul de susținători al unei idei/reprezentări

strategice/imagini. Pe scurt, adevărul a devenit o chestiune de PR (militar). Acesta e de altfel aspectul interesant al doctrinei Gerasimov. Potrivit acestuia, noua generație de război implică mijloace militare și non-militare, într-un raport de 1 la 4. Mijloacele non-militare sunt de natură diplomatică, informatică și informațională, cu precizarea importantă că tipul de coordonare e de fapt unul specific strategiei militare. Pentru generalul Gerasimov, a patra generație de război a debutat cu mult timp înainte de emergența doctrinei care-i poartă numele, în 2014. Astfel, după Gerasimov, revoluțiile colorate de la începutul anilor 2000 din Georgia, Ucraina și Kîrgîzstan, evenimentele politice ale Primăverii Arabe din 2011, precum și Euromaidanul din 2014 au fost tot atâtea concretizări ale celei de a patra generații a războiului. E de observat că „logica” doctrinei Gerasimov e una specifică „democrației suverane”. În această „logică”, orice protest al societății civile devine rapid asimilat cu o formă de război hibrid și, astfel, cu a patra generație a războiului informațional. Prin urmare, orice protest față de un regim politic devine automat nelegitim, în interpretarea propusă de Gerasimov. De aici, îndemnul de a citi printre rânduri doctrina Gerasimov, având adică în vedere tipul de subcultură strategică care a modelat viziunea generalului rus.

CONCLUZII. CUM ÎNȚELEM, CUM PROCEDĂM, CUM APLICĂM CE AM ÎNVĂȚAT APROPO DE NARAȚIUNILE STRATEGICE ALE CHINEI ȘI FEDERAȚIEI RUSE

PREMISE ORIENTATIVE

În perspectiva unui plan de acțiune coerent în confruntarea cu percepțiile publice ale efectelor pandemiei dar și a narațiunile strategice ale Rusiei și ale Chinei, putem trage trei premise orientative:

1. Nu suntem direct victimele războiului informațional promovat de state concurente ale Occidentului, ci indirect, filtrat prin ocaziile în care propriile noastre instituții nu reușesc să își mențină credibilitatea. Desigur, este mai ușor să decredibilizezi decât să rămâi credibil dar, până la urmă, de aceea există comunicare strategică.
2. Deși nu a avut o narațiune specifică, unitară și coerentă pe durata acestei pandemii (cel puțin până la acest moment), și deși a fost țintă a unor mesaje strategice de decredibilizare, UE rămâne un actor perceput pozitiv de către publicul din România în contextul acestei crize.
3. O concluzie a raportului este aceea că, dincolo de securizările de tip *hard* utilizate de Federația Rusă și de China față de lumea occidentală, modelul democrației liberale este delegitim și prin practici inclusive și securizări de tip soft, stigmatizante. Într-o perioadă de schimbare socială rapidă, când legitimitatea internă și internațională a statelor se diminuează, practicile inclusive și securizările soft menționate în acest raport se pot dovedi la fel de erodante pentru un model politic precum securizările de tip *hard*.

Simultan, aceste practici inclusive și exclusive consolidează percepțiile privind reziliența unor regimuri autoritare mai ales pentru publicurile interne.

CUM ÎNȚELEM ȘI CUM COMUNICĂM NARAȚIUNILE STRATEGICE
DE SĂNĂTATE PUBLICĂ DIN CHINA
ÎN PANDEMIA DE CORONAVIRUS. ABORDAREA CONTEXTUALĂ,
DE LA GENERAL LA PARTICULAR

Raportul propune o înțelegere strategică a narațiunilor de sănătate publică ale Chinei în pandemia de coronavirus. O astfel de înțelegere apare prin decriptarea acțiunilor discursive și non-discursive ale Beijingului din pandemia de coronavirus în raport cu doctrina *China Dream* lansată de administrația Xi Jinping. În esență, *China Dream* vizează transformarea secolului XXI într-unul dominat de China, deziderat care ar putea fi atins prin mobilizare națională, modernizare preponderent socială și economică și acțiuni strategice pe plan internațional de natură să mărească statutul internațional al Chinei.

În esență, orice doctrină de securitate este un instrument de nation building, adică de legitimare a administrației prezidențiale care o lansează. *Belt and Road Initiative* este cea mai elocventă ilustrare a doctrinei *China Dream*. Dincolo de dimensiunea sa geostrategică și geoeconomică, *Belt and Road Initiative* are menirea de a consolida legitimitatea internă și externă a administrației Xi Jinping.

Raportul a demonstrat că narațiunile de sănătate publică forjate de China în pandemia de coronavirus au avut menirea de a vinde atât pe plan intern cât și pe plan internațional „excepționalismul medical” al Chinei. În spatele acestui „excepționalism medical” se află modelul politic promovat de China, respectiv, **modernizare fără democratizare.**

Raportul a demonstrat că Beijingul a recurs la *practici inclusive* – o propagandă relativ benignă – pentru a-și promova excepționalismul medical și, concomitent, pe cel politic. Ajutorul sanitar acordat de China în prima parte a anului 2020, atât statelor metropolitane cât și acelor periferiale, face parte din aceste practici inclusive. După ce administrația Xi Jinping a început să investească economic în state din centrul sistemului modern – în contrast evident cu administrațiile anterioare concentrate exclusiv asupra zonelor periferiale și semiperiferiale – Beijingul acorda în 2020 și ajutor medical statelor considerate a fi în „metropolă”.

În ceea ce privește *practicile exclusive*, acestea au inclus atât securizări *soft* cât și securizări *hard* mai ales ale Statelor Unite ale Americii. Adică narațiuni care au arătat exclusiv partea goală a paharului în ceea ce privește gestionarea pandemiei de coronavirus în SUA. Simultan, narațiunile respective au subliniat reușitele administrației Xi Jinping. Logica clasică, de tip binar, a rețetelor propagandist-identitare e evidentă.

CUM ÎNȚELEM NARAȚIUNILE STRATEGICE DE SĂNĂTATE PUBLICĂ
DIN FEDERAȚIA RUSĂ ÎN PANDEMIA DE CORONAVIRUS.
ABORDAREA CONTEXTUALĂ, DE LA GENERAL LA PARTICULAR

Narațiunile de sănătate publică utilizate de Federația Rusă în pandemia de coronavirus nu par atât de asertive precum cele ale Chinei. Motivul? Diferența dintre viziunea *Russian World* și doctrina *China Dream* este că secunda este mai articulată din punct de vedere ideologic, la nivel de politici publice și mai ales pe partea de proiecte civilizaționale. *Podul din Crimeea* poate fi considerat un proiect civilizațional, dar nu are o anvergură similară cu *Belt and Road Initiative*.

Indiscutabil, narațiunile de sănătate publică ale Federației Ruse din pandemia de coronavirus au avut o componentă civilizațională. Moscova a dezvoltat practici inclusive, precum operațiunea de ajutorare internațională *From Russia with love*, vaccinul Sputnik V, precum și o așa-zisă excelență administrativă legată de evitarea *lockdown*ului în cazul celui de al doilea val al pandemiei de coronavirus. În practicile exclusive am inclus securizările *soft* și *hard*. Cele *soft* se referă mai ales la discursul victimizant al Moscovei, care, într-o primă fază, deplânge neîncrederea lumii occidentale în propriile seruri anti-coronavirus, pentru ca mai apoi să eticheteze această neîncredere ca fiind un război rece împotriva umanității.

În securizările *hard* utilizate de Federația Rusă am inclus narațiunile împotriva serurilor occidentale. În esență, nu numai că aceste narațiuni decredibilizează serurile occidentale simultan cu promovarea celor rusești, dar intenționează să dezvolte comunitatea anti-vaxxerilor. Atât securizările *soft* cât și cele *hard* ale Federației Ruse au ca scop principal erodarea rezilienței democrațiilor liberale. Strategic vorbind, acesta este obiectivul strategiei asimetrice a Federației Ruse apărută încă din 2014.

CE IMPACT POTENȚIAL AR PUTEA AVEA ASTFEL DE NARAȚIUNI
DE SĂNĂTATE PUBLICĂ ASUPRA ROMÂNIEI?

Dincolo de impactul pe termen scurt, de cultivare a comunității anti-vaxxerilor, narațiunile civilizaționale de tip autoritarist, precum cele diseminate de Federația Rusă și China, ar putea exploata cel puțin trei clivaje importante din România. În primul rând pe cel economico-social. România este a patra cea mai inegală țară din Uniunea Europeană, aspect cu efecte directe asupra solidarității sociale. Clivajele sociale au o importanță majoră mai ales în situațiile de criză – sau de schimbare social rapidă – când capacitatea statului de a mobiliza și direcționa resurse în punctele critice depinde de gradul de solidaritate socială, atât orizontală cât și verticală. În al doilea rând, România are niveluri ridicate de încredere particularizată, dublate de niveluri scăzute de încredere verticală, în instituțiile publice. Aceste clivaje dintre cetățeni, precum și dintre elite și cetățeni pot fi exploatare de narațiuni strategice autoritariste în cel puțin două moduri. Pe de o parte, afectarea capacității statului de a mobiliza resurse, altfel o trăsătură răspândită a statelor care au probleme de legitimitate sistemică. Pe de altă parte, astfel de narațiuni pot bloca procesul de democratizare prin promovarea unor

modele politice autoritariste. Acestea pot exploata *clivajul generațional* din România. Să nu uităm că pentru generația seniorilor din România sensul libertății nu e neapărat de tip negativ, în raport cu statul, ci mai degrabă colectiv. Adică în raport cu un alt stat sau organizație internațională. Narațiunile strategice ale Federației Ruse și ale Chinei valorifică sensul pozitiv – nu pe cel negativ, de tip occidental – al libertății.

DEZVOLTAREA REZILIENȚEI ADMINISTRATIV-POLITICE, PROBABIL CEA MAI BUNĂ METODĂ DE CONTRACARARE A PROPAGANDEI

Teoria spune că cea mai bună modalitate de a răspunde la propagandă este producerea de *local content*, adică de narațiuni cu conținut local. Chestiunea e problematică în România, o țară care n-a reușit încă să forjeze un naționalism *thin* (Kymlicka) și cu atât mai puțin un naționalism tehnocratic (Habermas) ori unul progressist (Habermas și Derrida). Din cauza abordării de tip *Realpolitik*, transferată dinspre politică în societate, iar de aici mai departe în zona științelor sociale, România nu a produs una sau mai multe comunități epistemice care să traducă localul într-un limbaj european și nici europeanul în termeni locali. Dacă acesta e un element de subdezvoltare politică trebuie discutat într-o analiză mai largă legată de starea capacităților *hard* (administrative) și *soft* (politice) ale statului din România, precum și a gradului de ancorare socială a acestuia, care să evite emergența unui Leviathan depotic pe plan local. Dar o astfel de dezbateră, de tip strategic, reclamă dezvoltarea domeniilor studiilor de securitate și relațiilor internaționale din România peste stadiul la care se află astăzi. Cert este că dezvoltarea instituțional-politică nu este doar un garant al dezvoltării și rezilienței economice. Este și un garant împotriva propagandei autoritariste, de tip iliberal.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Adamsky, Dmitry, „Russian campaign in Syria – change and continuity in strategic culture” în *Journal of Strategic Studies*, 2019, 1–21.
2. Bechev, Dimitar, *Rival Power, Russia in Southeast Europe*, New Haven Yale University Press, 2017.
3. Corr, Anders, *Great Powers, Grand Strategies. The New Game in the South China Sea*, Annapolis, Naval Institute Press, 2018.
4. Fukuyama, Francis, *Political Order and Political Decay. From the Industrial Revolution to the Globalization of Democracy*, New York: Farrar, Straus and Giroux, 2014.
5. German, Tracey, „Harnessing protest potential. Russian strategic culture and the coloured revolutions” în *Contemporary Security Policy*, 41 (4), 2020, 541–563.
6. He, Baogang, „The Domestic Politics of the Belt and Road Initiative and its Implications” în *Journal of Contemporary China*, 2018, pp. 1–16.
7. Karmazin, Aleș și Nik Hynek, „Russian, US and Chinese Revisionism: Bridging Domestic and Great Power Politics” în *Europe-Asia Studies*, 2020, pp. 1–21.
8. Lee, James, „US grand strategy and the origins of the developmental state” în *Journal of Strategic Studies*, 2019, pp. 1–25.

9. Li, He, „The Chinese Discourse on Good Governance: Content and Implications” în *Journal of Contemporary China*, 2020, pp. 1–14.
10. Mungiu-Pippidi, Alina and Michael Johnston (eds.), *Transition to Good Governance. Creating Virtuous Circles of Anti-Corruption*, Cheltenham: Edward Elgar Publishing, 2020.
11. Rothstein, Bo and Aiysha Varraich, *Making Sense of Corruption*, Cambridge: Cambridge University Press, 2017.
12. Summers, Tim, „Structural power and the financing of the Belt and Road Initiative” în *Eurasian Geography and Economics*, 2020, pp. 1–6.
13. Tsygankov, Andrei, *Russia's Foreign Policy. Change and Continuity in National Identity*, Lanham, Rowman&Littlefield, 2016.
14. Tsygankov, Andrei (ed.), *Routledge Handbook of Russian Foreign Policy*, New York, Routledge, 2018.
15. Tsygankov, Andrei P., *Russia and America. The Asymetric Rivalry*, Cambridge, Polity Press, 2019.
16. Zhou, Weifeng și Mario Esteban, „Beyond Balancing: China's approach towards the Belt and Road Initiative” în *Journal of Contemporary China*, 27 (112), 2018, 487–501.
17. Weiwei, Zhang, *The China Wave. Rise of a civilizational state*, Hackensack, World Century Publishing Corporation, 2012.