



Dot. Primiano
Amatori PPOO
Strutture Sanitarie
Direttore Generale R. G. H.
Concesse
PC

Al Direttore Generale
Dr. Vincenzo D'Amato

Al Direttore Sanitario
dr. Ferdinando Primiano

ASL SALERNO

Prot. n° 136/COV

Scafati, 9 novembre 2020

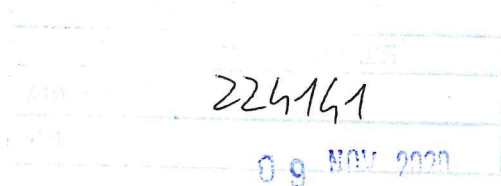
Oggetto: *Gestione Diagnostico-Terapeutica del paziente Covid 19.*

Al fine di far ben comprendere l'effettiva interpretazione delle definizioni di intensità di cure si ritiene opportuno inviare a tutti i direttori di PPOO e di strutture private accreditate (convenzionate per accogliere pazienti Covid) e di pubblicare sul sito dell'ASL il documento regionale in oggetto (che si allega) che definisce con precisione gli scenari clinici che gli operatori sanitari sono chiamati a gestire. Ogni altra interpretazione su parametri personali di inquadramento dei pazienti, non contenuti nel documento, devono essere considerati arbitrari e inaccettabili, soprattutto se utilizzati per indirizzare l'accoglienza dei pazienti.

Distinti saluti

Il sovrintendente EMERGENZA COVID-19

- prof. Mario Polverino -





Gestione Diagnostica-Terapeutica del paziente COVID19

Prima stesura: 24 Marzo 2020

Aggiornamento del 30 ottobre 2020

Componenti: E. Coscioni, A. Perrella, R. Conenna, G. Fiorentino, N. Galdieri, N. Carannante, D. Frangrizza, L. Monastra, R. Villani



Gestione Ospedaliera

Scenario 1 e 2: sono di gestione in regime di ricovero ordinario o sub-intensivo con terapie ventilatorie non invasive.

Scenario 3 e 4: sono di gestione sub-intensiva avanzata o intensivo/rianimatoria

Definizione Intensità di Cura

Bassa Intensità di cura: Scenario 1

Media Intensità di cura: Scenario 2

Media, Medio-Alta Intensità di cura: Scenario 3

Alta Intensità di cura: Scenario 4

Scenario Clinico 1

Paziente positivo per COVID-19 asintomatico o con sintomi lievi che richiedono ricovero:
(Febbre ($\geq 37,5$ °C da almeno 3 gg), tosse, sintomi da raffreddamento senza dispnea, Astenia, sintomi gastroenteritici età < 70 anni e senza fattori di rischio (BPCO, diabete, cardiopatia) e FR >24/min e SO₂ $\geq 90\%$ < 93% aa o < 95% aa se non gestibile a domicilio (3):

Monitoraggio cardiologico base con valutazione QT
Osservazione Clinica e terapia di supporto con attenta valutazione per insorgenza comorbidità cardiologiche no precedentemente rilevate

Valutazione:

SO₂ + EGA, Esami di laboratorio panel 1 Routine COVID19 (vedi Allegato1)

TC Torace

E.O. con ricerca inoltre dei fenomeni vasculitici

Ripetizione Routine COVID19 ogni 7gg – Diagnostica sulla base andamento clinico

Se non presentazioni altri sintomi o segni riconducibili a infezione da SARS-COV-2

Ripetizione 1° Tampone guarigione SARS-COV-2 dopo 7 gg con TC Torace

Se 1° tampone Negativo far afferire paziente a Domicilio con controlli e follow-up

Se 1° Tampone Positivo e TAC negativa o migliorata senza altri sintomi, considerare il paziente clinicamente guarito e instradarlo a domicilio con controllo MMG.

Scenario Clinico 2

Paziente positivo per COVID-19 con sintomi respiratori lievi con fattori di rischio (BPCO, diabete, cardiopatia) oppure asintomatico o con sintomi lievi (febbre > 37,5°C da almeno 3 gg, tosse, dispnea da lieve a moderata FR >26/min; SO2 <93% aa) e TC torace con quadro di polmonite (se già ospedalizzato):

Valutazione clinico-laboratoristica:

EGA, Esami di laboratorio panel 1 (vedi allegato 1)

Valutazione cardiologica base con QT

SE P/F tra 200 e 300 mmHg in aa

T0: Somministrare ossigeno terapia ai pazienti: iniziare con MASCHERA DI VENTURI tarare il flusso FINO A Fio2 60% (RIVALUTERE CON EGA A 2H O AD OGNI MODIFICA DEL QUADRO CLINICO) con controllo dei lattati e della frequenza respiratoria del paziente.

Se possibile attuare pressione positiva a cicli in posizione prona e valutare se miglioramento del P/F

TC Torace

E.O. con ricerca inoltre dei fenomeni vasculitici.

EAB almeno una volta al giorno o in caso di variazioni di prolungate di saturazione

Ripetizione Routine COVID19 ogni 3gg

Se non presentazioni di altri sintomi o segni riconducibili a infezione da SARS-COV-2

Ripetizione 1° Tampone guarigione SARS-COV-2 dopo 12gg con contestuale TC Torace

Di controllo.

Ulteriore diagnostica sulla base andamento clinico

Se 1° tampone Negativo far afferire paziente a Domicilio con controlli e follow-up Panel 4

Se 1° Tampone Positivo e TAC negativa o migliorata senza altri sintomi, considerare il paziente clinicamente guarito e instradarlo in COVID19 HOTEL/ Struttura lieve intensità di curao domicilio con controllo MMG.

TERAPIA ANTIVIRALE ed ANTIBIOTICA

Previa valutazione accurata del paziente sulla base linee guida ed indicazioni: Remdesivir fiale 100 mg: 1° giorno 200 mg ev in non meno di 120 minuti dal secondo giorno per altri 4 gg 100 mg ev/die. In caso di necessità di ossigenoterapia o rapido peggioramento clinico: Valutazione anestesiologicala e cardiologica in presenza di manifestazioni.

Richiedere Remdesivir mediante procedura AIFA con valutazione Consulenza specialistica

Associare terapia Antibiotica laddove sia richiesto e terapia di supporto per altri sintomi quali, dopo valutazione medica caso per caso: Azitromicina 500mg/die, EPBM, DESAMETASONE

6mg/Ev/die

Altre terapie antibiotiche o di supporto, verranno valutate caso per caso in accordo a precedenti

Linee guida di indirizzo Regionale nell'antibioticoterapia in ambiente ospedaliero del 2018 o

comunque in base ad ufficiale Indicazione del farmaco e consulenza dello specialista infettivologo

nell'ambito dell'antimicrobial stewardship regionale

Scenario Clinico 3

Paziente positivo per COVID-19 con quadro di polmonite grave, ARDS Mild (FR >30/min; SO₂ <90% in O₂)

Valutazione clinico-laboratoristica:

EGA, Esami di laboratorio ROUTINE COVID19-2 (vedi allegato 1)

Monitoraggio cardiologico avanzato con attenta valutazione emodinamica con imaging

Monitoraggio cardiologico base con valutazione QT

SE P/F tra 200 e 100 mmHg

TO NIV (prevalentemente CPAP) con maschera o helmet (RIVALUTARE A OGNI ORA CON EGA SE RR >30 LAT > 3 PROCEDERE AD IOT) limitare le pressioni di utilizzo massimo a 16 cmH₂O e porre particolare attenzione nei pazienti tussigeni per possibilità di barotrauma.

IMPORTANTE: N.B.: la somministrazione alti flussi nasale (HFN) o la ventilazione non invasiva (NIV) dovrebbero essere utilizzati in paziente selezionati con insufficienza respiratoria ipossiémica con l'obiettivo di ossigenare meglio e ridurre la frequenza respiratoria non aggravando la capnia già presente in valori inferiori alla norma.

Nel caso degli alti flussi il ROx index (saturazione di ossigeno al pulsossimetro /FiO₂ per FR) può essere un utile e possibile sistema di monitoraggio.

Attuare pronazione del paziente specialmente con trattamento a pressione positiva e monitorare P/F. Il rischio di fallimento in caso d'insufficienza respiratoria da coronavirus è elevata.

In ogni caso queste metodiche di assistenza ventilatoria andrebbero presidiate DOVE POSSIBILE da personale in grado di gestire in modo definitivo le vie aeree. In altre condizioni valutare sempre, mediante consulenza rianimatoria, ventilazione meccanica invasiva

TERAPIA ANTIVIRALE ed ANTIBIOTICA

Previa valutazione accurata del paziente sulla base linee guida ed indicazioni: Remdesivir fiale 100 mg; 1° giorno 200 mg ev in non meno di 120 minuti dal secondo giorno per altri 4 gg 100 mg ev/die. Associare terapia Antibiotica laddove sia richiesto e terapia di supporto per altri sintomi quali, dopo valutazione medica caso per caso: Azitromicina 500mg/die, EPBM, DESAMETASONE 6mg/Ev/die

TC Torace o diagnostiche necessarie Total Body

E.O. con ricerca inoltre dei fenomeni vasculitici.

Ripetizione Routine COVID19 ogni 3gg

Se non presentazioni di altri sintomi o segni riconducibili a infezione da SARS-COV-2

Ripetizione 1° Tampone guarigione SARS-COV-2 dopo 12gg con contestuale TC Torace

Di controllo. Ulteriore diagnostica sulla base andamento clinico

Se 1° tampone Negativo far afferire paziente a Reparto Degenza e/o Domicilio (laddove la condizione clinica consenta) con controlli e follow-up ROUTINE COVID19

Se 1° Tampone Positivo e TAC negativa o migliorativa senza altri sintomi, considerare il paziente clinicamente guarito e instradarlo a regime di cura inferiore (Degenza ordinaria o riabilitativa).

Altre terapie antibiotiche o di supporto, verranno valutate caso per caso in accordo a precedenti Linee guida di indirizzo Regionale nell'antibioticoterapia in ambiente ospedaliero del 2018 o comunque in base ad ufficiale Indicazione del farmaco e consulenza dello specialista infettivologo nell'ambito dell'antimicrobialstewardship regionale

Scenario Clinico 4

Paziente positivo per COVID-19 con quadro di ARDS severa o insufficienza respiratoria globale, scompenso emodinamico, insufficienza multiorgano, necessità di ventilazione meccanica (4):

Valutazione clinico-laboratoristica:

EGA, Esami di laboratorio ROUTINE COVID19-3 (vedi allegato 1)

Monitoraggio cardiologico avanzato con attenta valutazione emodinamica con imaging

Monitoraggio cardiologico base con valutazione QT per possibili interazioni farmaci in uso

SE P/F < 100 mmHg:

dopo trial di niv inferiore ad 1 ora presso subintensiva esperta se PF permane inferiore a 100 valutare rianimazione. Da utilizzare anche semintensiva se non posti disponibile in terapia intensiva previo stretto minitoraggio clinico funzionale.

PROCEDERE AD IOT E VENTILAZIONE MECCANICA. (PRATICARE INTUBAZIONE SECONDO LINEE GUIDA SIAARTI):

RSI(RAPID SEQUENCE INTUBATION) IN TUTTI I PAZIENTI, LIMITARE VENTILAZIONE IN MASCHERA SE NON INDISPENSABILE PREFERIRE OCHIALINI NASALI 3 LT/MIN NELLA FASE APNOICA NO DESAT. USARE SE POSSIBILE LARINGOSCOPIA VIDEOASSISTITA.

SE DIFFICOLTA' AD INTUBARE PASSARE DOPO 1° LARINGOSCOPIA A PRESIDII SOPRAGLOTTICI SIGILLARE VIE AEREE PRIMA POSSIBILE.

POSIZIONARE TUBO ARMATO PER EVENTUALE NECESSITA' DI PRONAZIONE ED EVITARE SOSTITUZIONE PRESIDIO

INIZIARE VAM IN VENTILAZIONE PROTETTIVA BASSI VOLUMI UTILIZZARE

CRITERI ARDSNET PREFERIBILMENTE HIGHER PEEP/LOWER FIO2:

OXYGENATION GOAL: PaO₂ 55-80 mmHg or SpO₂ 88-95%

Use a minimum PEEP of 5 cm H₂O. Consider use of incremental FIO₂/PEEP combinations such as shown below (not required) to achieve goal.

Lower PEEP/higher FIO2

FIO ₂	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12

FIO ₂	0.7	0.8	0.9	0.9	0.9	1.0
PEEP	14	14	14	16	18	18-24

Higher PEEP/lower FIO2

FIO ₂	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.5
PEEP	5	8	10	12	14	14	16	16

FIO ₂	0.5	0.5-0.8	0.8	0.9	1.0	1.0
PEEP	18	20	22	22	22	24

PLATEAU PRESSURE GOAL: ≤ 30 cm H₂O

Check Pplat (0.5 second inspiratory pause), at least q 4h and after each change in PEEP or V_T.

If Pplat > 30 cm H₂O: decrease V_T by 1ml/kg steps (minimum = 4 ml/kg).

If Pplat < 25 cm H₂O and V_T < 6 ml/kg, increase V_T by 1 ml/kg until Pplat > 25 cm H₂O or V_T = 6 ml/kg.

If Pplat < 30 and breath stacking or dys-synchrony occurs: may increase V_T in 1ml/kg increments to 7 or 8 ml/kg if Pplat remains ≤ 30 cm H₂O.



Gestione Clinica avanzata

1. Il miglioramento del milieu acido base del paziente: miglioramento della PO_2 e contenimento della CO_2 in quanto ipossia ed ipercapnia sostengono il tono vascolare polmonare.

Questo anche a costo di usare sistemi extracorporei come la Decapneizzazione.

2. Mantenere la pressione sistemica superiore alla pressione sistolica polmonare in modo da sostenere la perfusione della coronaria destra. La noradrenalina è il farmaco di scelta.
3. Adeguamento del preload del ventricolo destro: aumentarlo a tutti i costi spesso non determina una migliore funzione di pompa. A volte è necessario ridurre la pressione di riempimento di fine diastole del VD piuttosto che aumentarla, specie in presenza di segni di peggioramento della insufficienza tricuspidaica e comunque per valori medi ≥ 15 cmH₂O.
4. Favorire la riduzione dell'afterload del VD mediante l'impiego di vasodilatatori del circolo polmonare. A tale scopo, in presenza di ampie zone di consolidamento parenchimale, onde non incorrere nell'aumento dello shunt che si indurrebbe con l'impiego di vasodilatatori di qualunque tipo somministrati per via ev (a causa della inibizione della fisiologica vasocostrizione ipossica), è indicato esclusivamente l'utilizzo di vasodilatatori per via inalatoria in forma gassosa o di aerosol.
5. Il mantenimento di una perfusione coronarica adeguata e la corretta modulazione del pre e dell'afterload del VD dovrebbero essere sufficienti a consentirne un buon funzionamento. Laddove si dovesse rendere necessario l'impiego di un supporto inotropo la scelta della Adrenalina a basse dosi, 0.04 μ /kg/min, della Dobutamina piuttosto che di farmaci con caratteristiche di inodilatatori è legata alla esperienza degli operatori oltre che alle esigenze del quadro clinico del singolo paziente in esame.



Scenario clinico 4 continua

TERAPIA ANTIVIRALE ed ANTIBIOTICA

Altre Terapie sperimentali verranno somministrate sulla base delle indicazioni AIFA fornite caso per caso

Azitromicina 500mg/die, EPBM, DESAMETASONE 6mg/Ev/die

TC Torace o diagnostiche necessarie Total Body con mdc

E.O. generale e ricerca dei fenomeni vasculitici

Ripetizione Routine COVID19 ogni 3gg

Se non presentazioni di altri sintomi o segni riconducibili a infezione da SARS-COV-2

Ripetizione 1° Tampone guarigione SARS-COV-2 dopo 10gg con contestuale TC Torace di controllo. Ulteriore diagnostica sulla base andamento clinico

Se 1° tampone Negativo far afferire paziente a Reparto Degenza e/o Domicilio (laddove la condizione clinica consenta) con controlli e follow-up ROUTINE COVID19

Se 1° Tampone Positivo e TAC negativa o migliorativa senza altri sintomi, considerare il paziente clinicamente guarito e instradarlo a regime di cura inferiore (Degenza ordinaria o riabilitativa).

Altre terapie antibiotiche o di supporto, verranno valutate caso per caso in accordo a precedenti Linee guida di indirizzo Regionale nell'antibioticoterapia in ambiente ospedaliero del 2018 o comunque in base ad ufficiale Indicazione del farmaco e consulenza dello specialista infettivologo nell'ambito dell'antimicrobialstewardship regionale

Note:

Il monitoraggio del paziente, laddove non sia posizionato un catetere polmonare (che consentirebbe di valutare le variazioni della gittata cardiaca e della pressione polmonare in risposta alle modifiche del preload e del supporto farmacologico) dovrà tenere in considerazione, in caso di miglioramento, la riduzione del valore della pvc, oltre a quella del rigurgito tricuspidalico, il miglioramento della cinési del VD ed l'aumento del VTI a livello dell'outflow aortico questi ultimi parametri valutati all'ecocardio.

Laddove la gravità delle condizioni respiratorie si dimostrassero alla base anche di uno squilibrio emodinamico, qualora il paziente rientrasse nelle indicazioni ELSO per il supporto extracorporeo si potrebbe prevedere l'assistenza in ECMO.

IN VAM:

VENTILAZIONE:

- MANTENERE Pplat uguale a 25 cmH2O al massimo 27 cmH2O
- MANTENERE DRIVING PRESSURE inferiore a 13
- USARE GRIGLIE ARDSNET PEEP/FiO2



- USARE CAPNOMETRIA MONITORARE IPERCAPNIA PERMISSIVA FINO A PH 7.2 IN CASO DI FALLIMENTO AUMENTARE RR FINO A 35 E PACO₂ < 25, SE FALLIMENTO AUMENTARE VOLUME TIDALICO 1 ML/KG CON PRESSIONI P_{plat} > 30 cmH₂O somministrare NAHCO₃, SE FALLIMENTO VALUTARE TECNICHE EXTRACORPOREE (DECAP O ECMO)
- CICLI DI PRONAZIONE 12 H

EMODINAMICA:

- NON UTILIZZARE RIEMPIMENTO VOLEMICO PER RIEQUILIBRARE IL PAZIENTE
- MONITORAGGIO EMODINAMICO QUANDO E DOVE POSSIBILE (CI CO SVV ELWI)
- UTILIZZARE VASOPRESORI (noradrenalina FINO A 0.30 Y/KG/MIN) SE INSUFFICIENTE VALUTARE USO IDROCORTISONE 200 MG/DIE (100 MG X 2 O 50 MG X 4)

- Raccomandazioni dell' OMS per il SARI COVID 19:

<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/patient-management>

- BPC-PDTA GdS Seps e infezioni Siaarti (Società Italiana Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva)
- The NHLBI ARDS Network

Criteri per l'ARDS:

Mild ARDS: 200 mmHg < PaO₂/FiO₂ ≤ 300 mmHg, con PEEP or CPAP ≥ 5 cmH₂O, o non ventilati

Moderate ARDS: 100 mmHg < PaO₂/FiO₂ ≤ 200 mmHg con PEEP ≥ 5 cmH₂O o non ventilati

Severe ARDS: PaO₂/FiO₂ ≤ 100 mmHg con PEEP ≥ 5 cmH₂O o non ventilati

Quando la PaO₂ non è disponibile, SpO₂/FiO₂ ≤ 315 suggerisce la presenza dell' ARDS (incluso pazienti non ventilati).

Tutti gli schemi terapeutici suggerite negli scenari sono modificabile, sulla scorta dell'andamento clinico del paziente che dovesse richiedere incrementi di dosaggi o aggiunte terapeutiche e purchè praticate non fuori indicazioni AIFA



Allegato 1

Esami di Laboratorio COVID19 Emergenza e Routine

Panel 1 Urgenza/emergenza:

Emocromo, PCR, Funzione Epatica e Renale, Profilo Coagulativo incluso DDimero, LDH, Routine
Metabolica (Glicemia), Elettroliti, PCT

Panel 2 Routine COVID19 :

Emocromo, PCR, Funzione Epatica e Renale, Profilo Coagulativo, incluso DDimero, LDH, Routine
Metabolica(Glicemia, Acido Urico), PCT

Dosaggio IL-6, Ulteriori esami a giudizio Clinico

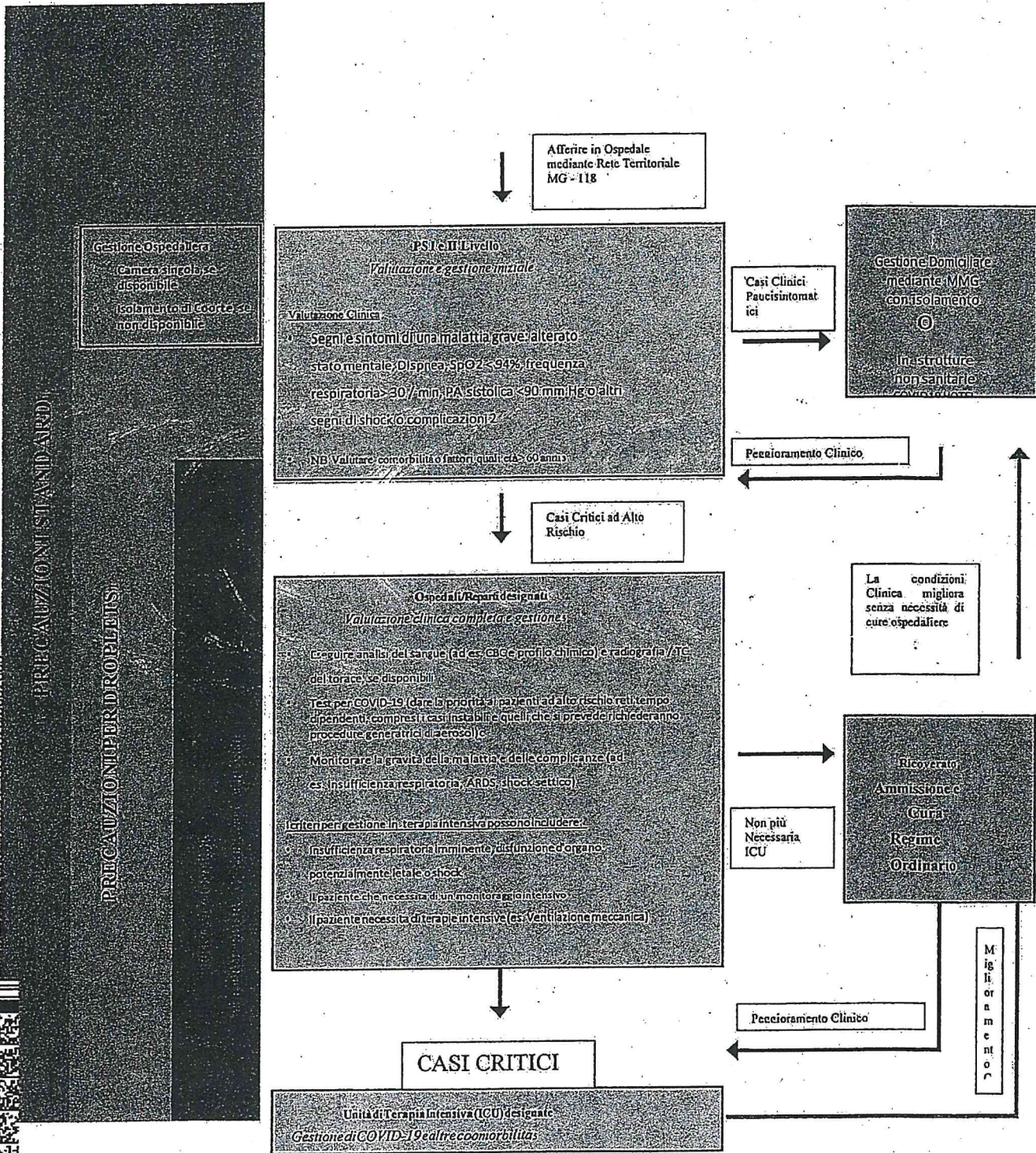
Panel 3 Routine - Specialistica:

Emocromo, PCR, Funzione Epatica e Renale, Profilo Coagulativo, PCT

Dosaggio IL-6, Ulteriori esami a giudizio Clinico



Algoritmo per il triage PS del paziente COVID-19



I.C. Ospedale S. Maria Goretti
 Data: 02/04/2020 14:15:26 IC/2020/0002863

Fonti:

1. Rilevazione e controllo delle infezioni durante l'assistenza sanitaria quando si sospetta un'infezione da nuovo coronavirus (nCoV). Ginevra: Organizzazione mondiale della sanità; 2020.
2. Liu WS, van der Eerden MM, Laking R, Boersma WG, Karalus N, Town GI et al. Definizione della gravità della polmonite acquisita in comunità sulla presentazione in ospedale: uno studio di derivazione e convalida internazionale. *Toraca*. 2020; 58 (5):377-82.
3. Zhou F, Yu Y, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Decorso clinico e fattori di rischio per la mortalità dei pazienti ricoverati adulti con COVID-19 a Wuhan, Cina: uno studio di coorte retrospettivo. *Lancetta*. 2020; pii: S0140-6736 (20) 30566-1.
4. Assistenza domiciliare per pazienti con COVID-19 che presentano sintomi lievi: gestione dei loro contatti. Ginevra: Organizzazione mondiale della sanità; 2020.
5. Gestione clinica dell'infezione respiratoria acuta grave (SARS) quando si sospetta la malattia da COVID-19. Ginevra: Organizzazione mondiale della sanità; 2020.



Timing Esami di Laboratorio e Strumentali

Procedure	Basale al momento del Ricovero	Periodo di ospedalizzazione		Dimissione	Follow-up Giorno 30
		Prima della eventuale somministrazione di Farmaci sperimentali o approvati con Registro AIFA	Ogni giorno durante il ricovero ospedaliero		
Esame fisico completo, incluso peso e altezza	X				
Anamnesi clinica (incluse patologie precedenti e concomitanti, e terapie mediche in uso)	X				
Emogas analysis ¹	X	X	X	X	
Valutazione dell'assistenza respiratoria	X	X	X	X	
Valutazioni di laboratorio ²	X	X	X	X	X
Livello IL-6 e PCR	X	X	X	X	
ECG	X	X	X	X	
Segni vitali	X	X	X	X	
Score SOFA ³	X	X	X	X	



Procedure	Basale al momento del Ricovero	Periodo di ospedalizzazione ¹		Dimissione	Follow-up
		4-7 gg dalla base dello scenario clinico o valutazione specialistica	All'atto del 1° Tamponone di guarigione		
TC o RX torace ⁴	X			X	Giorno 30
Diagnostica Specialistica se richiesta	X	X	X	X	X
Follow-up di sopravvivenza				X	X

¹ due volte al giorno

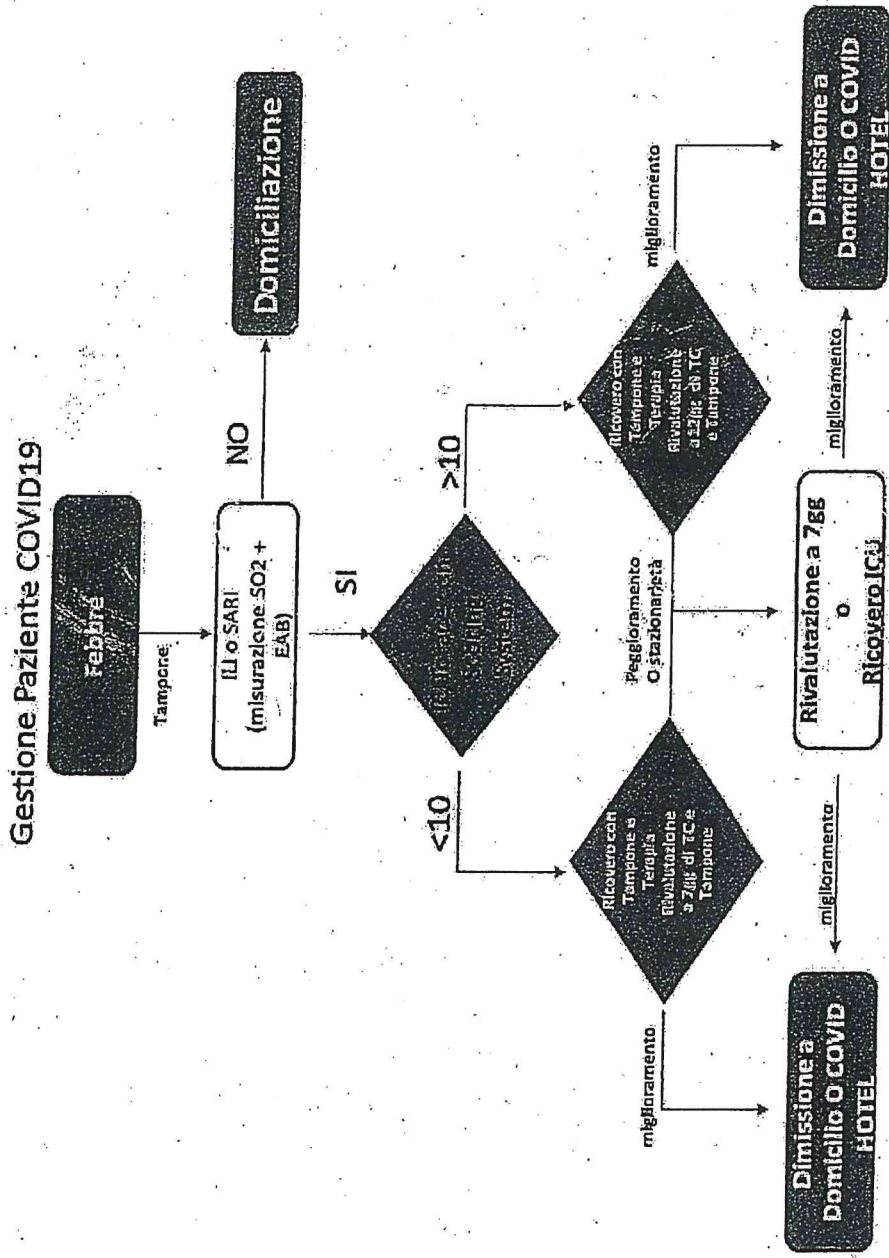
² Esami minimi: emocromo, bilirubina, AST, ALT, creatinina, PT, PTT, LDH, D-dimero Vedi Allegato Panel Routine COVID19

³ Lo score SOFA è calcolato considerando PaO₂/FiO₂, scala dal coma di Glasgow, pressione arteriosa media, e livelli di bilirubina, piastrine e creatinina.

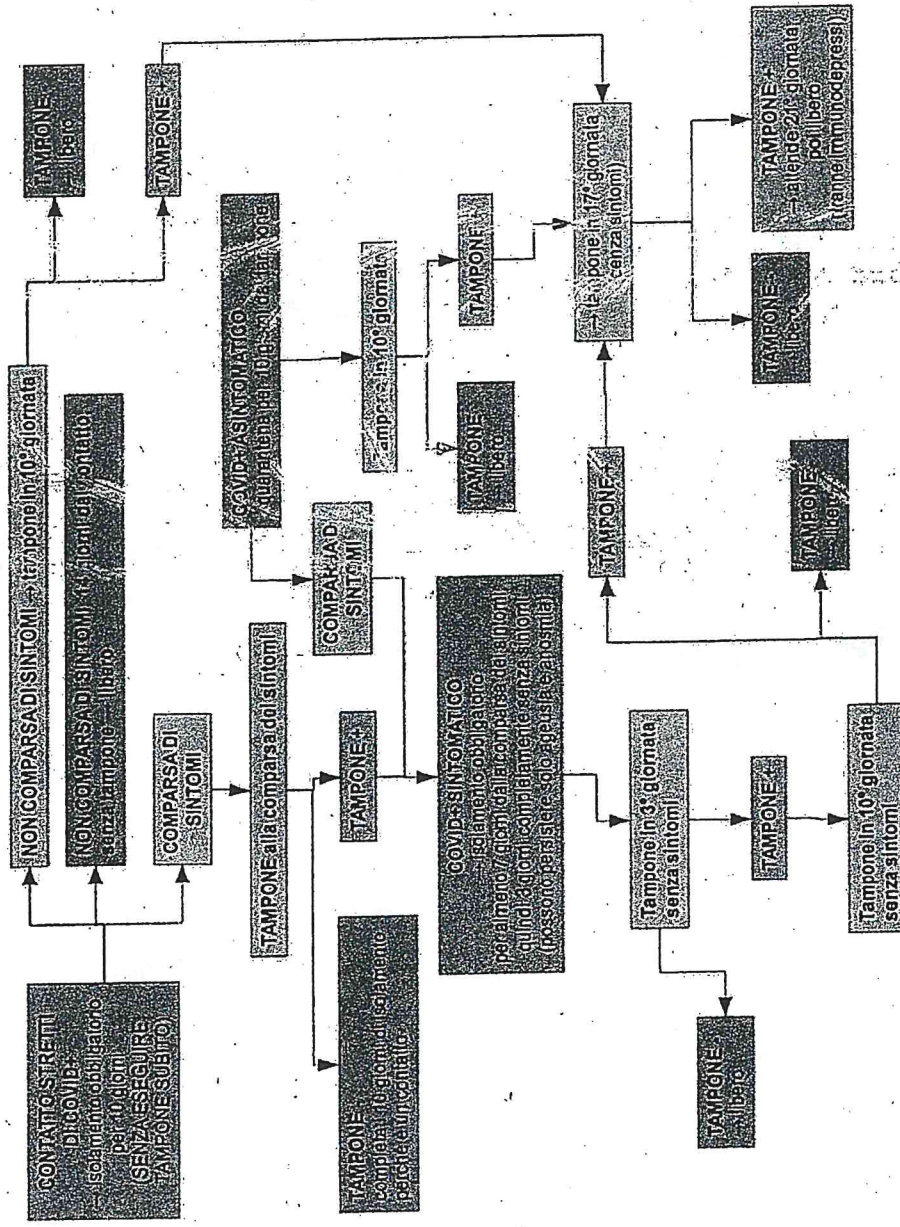
⁴ La valutazione radiologica è facoltativa. Se è presente la valutazione basale (TC o RX) è

prevista una rivalutazione al giorno 7 e successivamente se clinicamente indicata o con timing trattato dalla condizioni cliniche del paziente caso per caso.

Flow-chart Gestione COVID19



Gestione Contatti Stretti soggetti COVID19 e valutazione Ite diagnostico (da Protezione Civile 11/10/20)



Referenze

1. (Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. Vital surveillances: the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) — China, 2020. China CDC Weekly. Accessed February 20, 2020. <http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51>)
2. (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. Published online February 24, 2020).
3. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (2019-nCoV) Infection is suspected: Interim Guidance. 28 January 2020. [WHO/nCoV/Clinical/2020.3](https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/2019-nCoV-clinical/2020.3)).
4. Arabi YM, Assiri AM, Aziz Jokhdar HA, Alotthman A, Balkhy HH, et al.; and the Saudi Critical Care Trials group Treatment of Middle East respiratory syndrome with a combination of lopinavir/ritonavir and interferon-β1b (MIRACLE trial): statistical analysis plan for a recursive two-stage group sequential randomized controlled trial. *Trials*. 2020 Jan 3;21(1):8.
5. H.A. Rothan and S.N. Byrareddy The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J of Autoimmunity* <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
6. Huang C, Wang Y, Li X et al (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
7. SIMIT - Linee guida sulla gestione terapeutica e di supporto per pazienti con infezione da coronavirus COVID-19 Regione Campania – Ottobre 2020
8. SIARTI - GESTIONE DEL PAZIENTE CRITICO AFFETTO DA CORONAVIRUS: RACCOMANDAZIONI PER LA GESTIONE LOCALE
9. World Health Organization (2020). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Available online at: <https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
10. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32074550>
11. World Health Organization (2020). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Available online at: <https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
12. Kragholm K, Gerds TA, Fosbøl E, Porsborg Andersen M, Phelps M, Butt JH, Østergaard L, Bang CN, Pallisgaard J, Gislason G, Schou M, Køber L, Torp-Pedersen C. Association Between Prescribed Ibuprofen and Severe COVID-19 Infection: A Nationwide Register-Based Cohort Study. *Clin Transl Sci*. 2020 Sep 24
13. Vaja R, Chan JSK, Ferreira P, Harky A, Rogers LJ, Gashaw HH, Kirkby NS, Mitchell JA. The COVID-19 ibuprofen controversy: A systematic review of NSAIDs in adult acute lower respiratory tract infections. *Br J Clin Pharmacol*. 2020 Aug 17.

