

**DOCUMENTO TECNICO SULLE STRATEGIE DIAGNOSTICHE E
TERAPEUTICHE DEL PAZIENTE CON SOSPETTA O ACCERTATA
INFEZIONE DA COVID-19**

Il presente documento proviene da fonti di letteratura in continuo sviluppo ed è soggetto ad aggiornamenti in base alle evoluzioni epidemiche e alle criticità che potranno emergere durante le attività professionali.

Sommario

DOCUMENTO TECNICO SULLE STRATEGIE DIAGNOSTICHE E TERAPEUTICHE DEL PAZIENTE CON SOSPETTA O ACCERTATA INFEZIONE DA COVID-19	1
Inquadramento della patologia e Gestione Clinico Terapeutica del paziente con infezione sospetta o accertata	3
STEP 1 (Colore Bianco) caratterizzata da intensa replicazione virale con una sintomatologia simil influenzale	5
a) Paziente Asintomatico	5
b) Paziente Paucisintomatico	5
c) Paziente Sintomatico	5
Tabella esami ematochimici Valutazione paziente affetto da COVID 19 per stadi	6
Tabella n°1 Risk Levels for drug associated QT prolongation.....	8
Tabella n°2 Risk Score for Drug Associated QTc Prolongation	8
Tabella n°3 Farmaci che prolungano il tratto QT	8
Tabella n°4 Interazioni farmacologiche relative ad idrossiclorochina.....	9
Step 2 (Colore Giallo) paziente COVID-positivo in seguito a diagnosi clinica e laboratoristica	10
a) Paziente Sintomatico con sintomi respiratori e insufficienza respiratoria modesta	10
b) Paziente con polmonite ingravescente, con sintomi respiratori e quadro clinico instabile ma non critico	11
Tabella esami ematochimici Valutazione paziente affetto da COVID 19 per stadi	12
Delucidazioni sull'impiego del consenso informato	14
SCALA MEWS	15
Semeiotica TAC – Linee Guida SIMIT 01.03.2020.....	15
Bibliografia	17

Inquadramento della patologia e Gestione Clinico Terapeutica del paziente con infezione sospetta o accertata

Nelle malattie infettive all'azione dell'agente patogeno fa seguito una risposta immunitaria più o meno appropriata, per cui, anche, nell'infezione da COVID-19 si può sintetizzare in 3 fasi principali l'evoluzione della malattia, con conseguente suddivisione dei pazienti in differenti step sulla base del progressivo impegno clinico rilevabile da:

- ✓ Valutazione virologica
- ✓ Valutazione clinico epidemiologica
- ✓ Valutazione obiettiva (parametri quali PA, FC, FR, TC)
- ✓ Valutazione comorbidità (età, pluripatologie, interazioni farmacologiche)

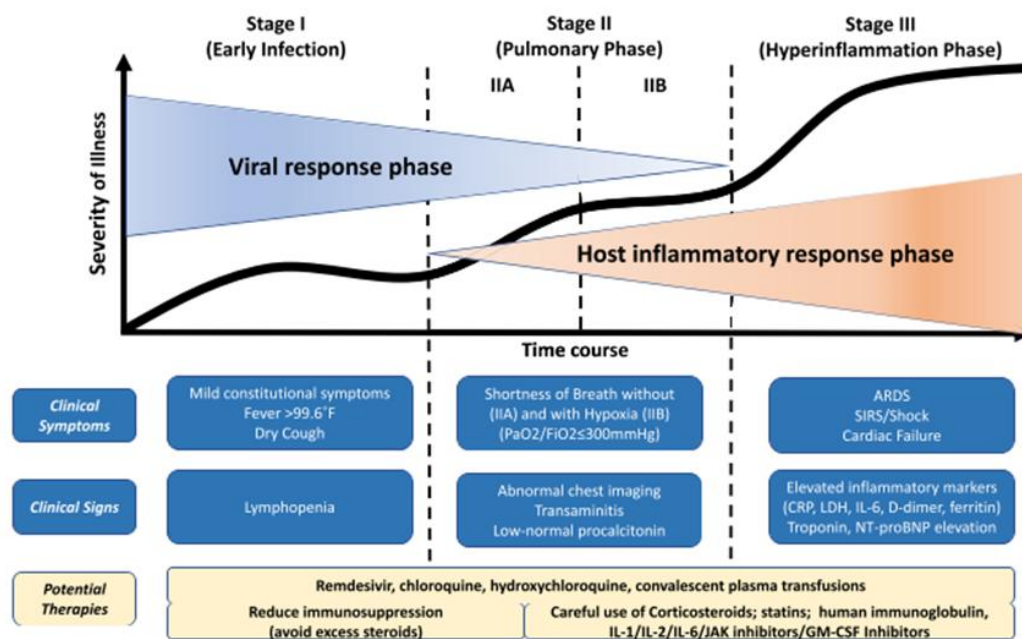
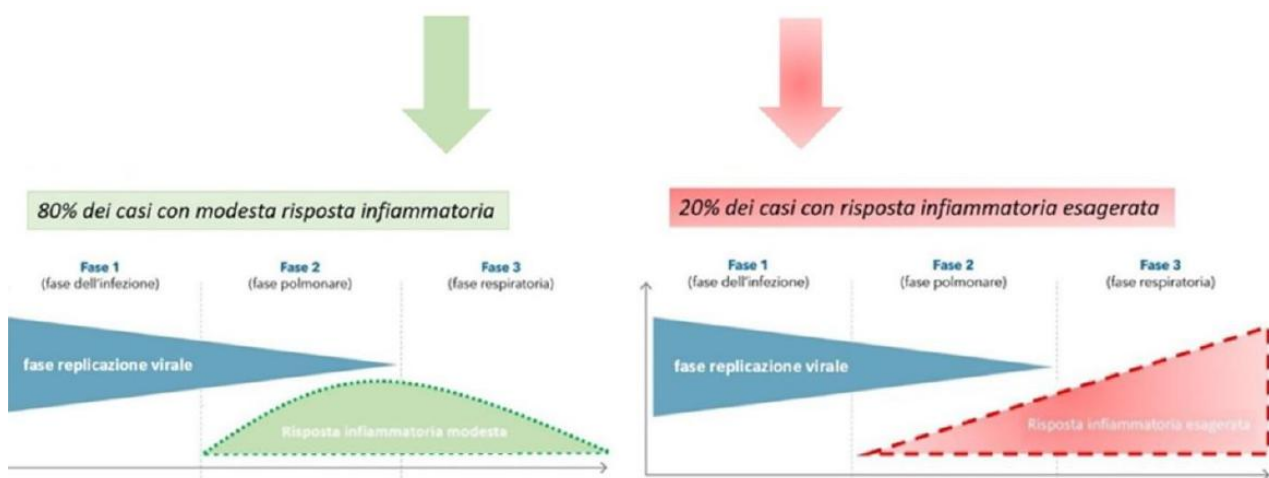


Figure 1 Classification of COVID-19 disease states and potential therapeutic targets. The figure illustrates 3 escalating phases of COVID-19 disease progression, with associated signs, symptoms, and potential phase-specific therapies. ARDS, acute respiratory distress syndrome; CRP, C-reactive protein; JAK, janus kinase; LDH, lactate dehydrogenase; NT-proBNP, N-terminal pro B-type natriuretic peptide; SIRS, systemic inflammatory response syndrome; GM-CSF, Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor.

Tratto da Hasan K. et Al. Apparirà in: Journal of Heart and Lung Transplantation.



Proposta procedure operative emergenza Covid-19 regione Molise

L'attuale paradigma assistenziale prevede un approccio territoriale nella gestione della patologia nella fase 1 (early infection) e nella fase 2 (pulmonary phase), per cui diviene fondamentale individuare i cardini di una presa in carico domiciliare sia sotto il profilo diagnostico che terapeutico, ottimizzando il trattamento dei pazienti sospetti, paucisintomatici, sospetti-sintomatici e sintomatici.

Le scelte terapeutiche della prima fase e della seconda fase iniziale (IIA) dovrebbero mirare al contenimento della crescita virale, nella seconda fase avanzata (IIB) e nella terza fase della malattia l'obiettivo dovrebbe essere il contenimento dell'iperinfiammazione e delle sue conseguenze utilizzando farmaci biologici che bloccano la cascata citochinica e il cortisone, le EBPM o le eparine non frazionate a dosi terapeutiche sfruttando le loro proprietà anticoagulanti e non solo. E' stato dimostrato che scelte terapeutiche tempestive possono migliorare l'esito clinico.

STEP 1 (Colore Bianco) caratterizzata da intensa replicazione virale con una sintomatologia simil influenzale

a) **Paziente Asintomatico:** Anamnesi positiva per contatto, o scoperta casuale della positività: osservazione

b) Paziente Paucisintomatico

SINTOMI	DIAGNOSTICA	TERAPIA	ATTIVITA' USCA
Febbre $\geq 37,5^\circ$ Tosse, Anosmia, Ageusia Congiuntivite Cefalea Astenia Diarrea lieve	Anamnesi positiva per contatto. Entro i 3 giorni di sintomi esecuzione tampone. Tampone positivo PA E FC nella norma Pulsossimetria normale Verifica parametri ematochimici secondo tabella seguente	Paracetamolo 1000mg Antiossidanti Post esami ematochimici con sintomatologia persistente individuazione delle categorie a rischio e terapia mirata.	Monitoraggio telefonico per i primi giorni ed eventuale attivazione USCA, con valutazione parametri vitali (frequenza, saturazione) con accesso domiciliare e indagini ematochimiche

c) Paziente Sintomatico

SINTOMI	DIAGNOSTICA	TERAPIA	ATTIVITA' USCA
Febbre $\geq 37,5^\circ$ Tosse intensa Sintomi respiratori e /o sistemici	Entro i 3 giorni di sintomi esecuzione tampone. Tampone positivo PA E FC nella norma Pulsossimetria normale La TC e l'ecografia polmonare (opzionale) spesso sono poco o per niente significative (in quanto è assente un interessamento polmonare, che si riscontra nelle fasi più avanzate e in un numero limitato di pazienti); Verifica parametri ematochimici secondo tabella seguente E' verosimile:	Terapia sintomatica: Paracetamolo 1000mg Antiossidanti (vit. C, Acetilcisteina) Terapia Antivirale : l'AIFA ha sospeso l'autorizzazione all'utilizzo off-label del farmaco al di fuori degli studi clinici Arruolamento del paziente in Studio Clinico Precauzioni: <ol style="list-style-type: none"> Monitoraggio cardiovascolare QT lungo, aritmie IR IE Particolari precauzioni con farmaci metabolizzati dal CYP2D6 DURATA TERAPIA: 5-7 GIORNI	Monitoraggio telefonico per i primi giorni ed eventuale attivazione USCA, con valutazione parametri vitali(frequenza, saturazione) con accesso domiciliare e indagini ematochimiche Valutazione Domiciliare con calcolo MEWS Valore MEWS < 3

	<i>leucopenia linfopenia piastrinopenia aumento PT,D-Dimero aumento PCR aumento LDH</i>	Conditio sine qua non: <i>In base ai valori di PCR e dei parametri di flogosi : Se con ridotta mobilità v'è prevista la Eparina a Basso Peso Molecolare:</i> Enoxaparina <i>100UI/Kg x 1 vv al dì</i> Terapia Cortisonica - <i>Metilprednisolone 0,5mg/die x 5giorni e poi a scalare</i>	
--	--	---	--

La descrizione precedente corrisponde alle caratteristiche del paziente con Fenotipo I (indicato nelle LINEE GUIDA SIMIT 01.03.2020)

Quadro clinico : paziente con febbre non necessariamente sintomi respiratori, no ipossia da EGA, Rx negativo.
 Vedi documento Linee Guida SIMIT del 1/03/2020 .

Tabella esami ematochimici Valutazione paziente affetto da COVID 19 per stadi

Markers	Fase asintomatica	Fase paucisintomatica (Febbre, tosse secca, sintomi lievi)
PCR <i>Rappresenta un marker precoce di prognosi e monitoraggio severità</i>	NA	Normale/lievemente elevata
Albumina Glasgow prognostic score rapporto PCR/albumina	NA NA	NA NA
IL-6 Valori elevati predittivi di evoluzione da ARDS a decesso	NA	NA
Ferritina Valori elevati predittivi di evoluzione in ARDS	NA	NA
Sideremia	NA	NA
Emoglobina	Normale	Normale
Conta assoluta dei linfociti *Conta linfociti assoluta <20% al giorno 10-12 e Conta linfociti assoluta < 5% al giorno 17-19 sono predittivi di prognosi negativa	Normale	Normale
Numero assoluto neutrofilo Neutrofilia correla con sviluppo ARDS e con la progressione da ARDS a decesso	Normale	Normale
Conta piastrinica e rapporto piastrine/linfociti	NA	NA
Fibrinogeno	NA	Normale



ATSSardegna
Azienda Tutela Salute

D-dimero	NA	NA
Antitrombina III	NA	NA
Tempo di protrombina	NA	NA
Tempo di tromboplastina parziale attivata	NA	NA
AST	NA	NA
LDH	NA	NA
Procalcitonina	NA	NA

In caso di terapia con idrossiclorochina(che secondo le indicazioni rilasciate da AIFA può avvenire con arruolamento in studio clinico) si dovranno assumere particolari precauzioni nei pazienti con patologie cardiovascolari (QT lungo, aritmie cardiovascolari in particolar modo se associato a farmaci che incrementano il QT), nonché in presenza di pazienti con insufficienza renale, epatica o disturbi elettrolitici. In questi casi si invita ad una corretta valutazione ai sensi delle indicazioni presenti nella tabelle seguenti:

Tabella n°1 Risk Levels for drug associated QT prolongation

Risks Levels for drug associated QT prolongation		
Rischio Basso	< 6 punti	ECG preliminare non obbligatoria
Rischio Moderato	7-10 punti	ECG preliminare obbligatoria per verifica intervallo QT
Rischio Alto	> 10 punti	Evitare l'associazione Azitromicina-idrossiclorochina

Tabella n°2 Risk Score for Drug Associated QTc Prolongation

Risk Factors	Points
Age ≥68 y	1
Female sex	1
Loop diuretic	1
Serum K ⁺ ≤3.5 mEq/L	2
Admission QTc ≥450 ms	2
Acute MI	2
≥2 QTc-prolonging drugs	3
sepsis	3
Heart failure	3
One QTc-prolonging drug	3
Maximum Risk Score	21

+ Indicates potassium; and MI, myocardial infarction.

Tabella n°3 Farmaci che prolungano il tratto QT

Farmaci che prolungano il QT		
Antipsicotici	aloperidolo, ziprasidone, quetiapina, olanzapina, risperidone	Somministrare con cautela per limitare rischio di insorgenza di aritmie in particolar modo se usati in associazione tra loro in politerapie
Antiaritmici	amiodarone, sotalolo, procainamide, chinidina, flecainide	
Antibiotici	macrolidi (eritromicina > claritromicina > roxitromicina > azitromicina), fluorochinoloni	
Antidepressivi	amitriptilina, imipramina, citalopram, fluoxetina, sertralina, venlafaxina	
Antifungini	itraconazolo, fluconazolo	
Antistaminici	terfenadina, fexofenadina	
Antiemetici	ondansetron	

Farzam K, Tivakaran VS <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534864/>; Lu Z K et al. Expert Opin Drug Saf 2015; 14: 295–303; Yap YG, Camm AJ. Heart 2003; 89: 1363–1372

Tabella n°4 Interazioni farmacologiche relative ad idrossiclorochina

Interazioni farmacologiche	
Farmaci che interferiscono con il metabolismo dell'idrossiclorochina	
Idrocodone	Somministrare con particolare cautela per il rischio di aggravamento reazioni avverse
Metadone	
Rifabutina	
Itraconazolo	
Fluconazolo	
Voriconazolo	
Ciclosporina	
Digossina	
Amiodarone	Controindicazioni
Rifampicina	
Ketoconazolo	

<http://www.covid19-druginteractions.org/>

È inoltre importante ricordare che nel caso si sospetti un deficit della glucosio-6-fosfato deidrogenasi deve essere assunta particolare cautela.

Step 2 (Colore Giallo) paziente COVID-positivo in seguito a diagnosi clinica e laboratoristica

a) Paziente Sintomatico con sintomi respiratori e insufficienza respiratoria modesta

SINTOMI	DIAGNOSTICA	TERAPIA	ATTIVITA' USCA
<p>Febbre > 38° Febbre da oltre 4 giorni Tosse intensa Dispnea da lieve a moderata Sintomi respiratori ed insufficienza respiratoria modesta con segni di interessamento polmonare</p>	<p>Quadro radiologico di polmonite accompagnato da segnali di insufficienza respiratoria modesta FR 24-30 atti/min SpO2 94-95% FC < 90 bpm PA max > 100</p>	<p>Terapia sintomatica: Paracetamolo 1000mg Antiossidanti (vit. C, Acetilcisteina)</p> <p>Terapia Antivirale : L'AIFA ha sospeso l'autorizzazione all'utilizzo off-label del farmaco al di fuori degli studi clinici Arruolamento del paziente in Studio Clinico con Idrossiclorochina</p> <p>Precauzioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Monitoraggio cardiovascolare QT lungo, aritmie - IR - IE - Particolari precauzioni con farmaci metabolizzati dal CYP2D6 <p>DURATA TERAPIA: 5-7 GIORNI</p> <p>Terapia antibiotica: Azitromicina 500mg (1 cpr /die) deve essere iniziata esclusivamente in presenza di una sovrapposizione batterica (fortemente sospetta o dimostrata con l'esame colturale) e seguendo le regole stabilite dalla stewardship locale</p> <p>In caso di allergia a Azitromicina o di controindicazioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cefixima 400 mg per 5 giorno <p>Conditio sine qua non: In base ai valori di PCR e dei parametri di flogosi :</p> <p>Trattamento con Eparina a Basso Peso Molecolare: Enoxaparina:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 100UI/Kg x 2 vv al dì - 150UI/kg 1 v al dì 	<p>Valutazione con calcolo MEWS Valore MEWS <3 Valutazione Domiciliare con calcolo MEWS</p> <p>Consulenza Specialista Ospedaliero per valutazione necessità di Ospedalizzazione</p>

		<p><i>Soprattutto se: Parametri ematochimici:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - PCR>1000 mcg/dl - Ferritina>1000 mcg/L - D-Dimero> 4-6 ULN <p>Inserire Terapia Cortisonica</p> <ul style="list-style-type: none"> - Metilprednisolone 1mg/Kg. al dì 5giorni e poi a scalare <p>Terapia Immunomodulante</p> <p><i>Farmaci (anti IL-1; anti IL-6, anti JAK, considerando:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - uso off label (vedi modalità previste) - Partecipazione a trial clinici approvati da AIFA <p>Ossigeno terapia: raccomandata nei pazienti con SpO2 < 94% e alle dosi sufficienti per mantenere una SpO2 tra 90% e 95% (SpO2 92-95% nelle pz gravide)</p>	
--	--	--	--

b) Paziente con polmonite ingravescente, con sintomi respiratori e quadro clinico instabile ma non critico

Il quadro corrisponde al fenotipo II della tabella allegata

SINTOMI	DIAGNOSTICA	TERAPIA	ATTIVITA' USCA
<p>Febbre > 38° Febbre da oltre 4 giorni Tosse intensa Dispnea da lieve a moderata Sintomi respiratori e insufficienza respiratoria con quadro clinico instabile ma non critico</p>	<p>Quadro radiologico di polmonite accompagnato da insufficienza respiratoria FR > 30 atti/min SpO2 < 94%</p> <p>Eco Polmonare: comparsa di linee B TC polmonare: immagini a vetro smerigliato bilateralmente</p>	<p>Ossigeno terapia: raccomandata nei pazienti con SpO2 < 94% e alle dosi sufficienti per mantenere una SpO2 tra 90% e 95% (SpO2 92-95% nelle pz gravide)</p>	<p>Attivazione 118 e Ricovero Ospedaliero</p>

Tabella esami ematochimici Valutazione paziente affetto da COVID 19 per stadi

Markers	Fase sintomatica	Forma sintomatica severa
	Polmonite e presenza di sintomi respiratori con dispnea senza ipossia (IIIA) o con ipossia (IIIB)	
PCR <i>Rappresenta un marker precoce di prognosi e monitoraggio severità</i>	Elevata Mediana 23.4 mg/L (6.7-57.8)	PCR molto elevata Mediana 69.2 mg/L (27-121)
Albumina	Normale o lievemente diminuita Mediana 3.13 g/L (2.7-3.42)	Normale o lievemente diminuita Mediana 3.13 g/L (2.7-3.42)
Glasgow prognostic score rapporto PCR/albumina	Aumentata	Aumentato
IL-6 Valori elevati predittivi di evoluzione da ARDS a decesso	Aumentata	Elevata
Ferritina Valori elevati predittivi di evoluzione in ARDS	Normale/Elevata (>300 microg/l) mediana 458 microg/L (224-703)	Elevata >300 nel 71% Mediana 853 (330-1980)
Sideremia	Normale	Normale/diminuita
Emoglobina	Normale / diminuita??	Bassa
Conta assoluta dei linfociti *Conta linfociti assoluta <20% al giorno 10-12 e Conta linfociti assoluta < 5% al giorno 17-19 sono predittivi di prognosi negativa	Linfocitopenia lieve Mediana 1080 (720-1450) <800/mcrl nel 26% dei casi	Linfocitopenia Mediana 800 (560-1170) <800/microl nel 40% dei casi
Numero assoluto neutrofilii Neutrofilia correla con sviluppo ARDS e con la progressione da ARDS a decesso	Normale	Neutrofilia
Neutrophil/lymphocyte ratio Da valutare da subito	Neutrophil/lymphocyte ratio $\geq 3,13$ rischio di sviluppare forma severa	Elevato ratio neutrofilii/linfociti
Conta piastrinica e rapporto piastrine/linfociti	Normali??	Normali??
Fibrinogeno	Elevato	Elevato
D-dimero	Normale/Elevato >1 microg/ml nel 24% Mediana 0.5 (0.33-0.93)	Normale/Elevato
Antitrombina III	Normale	Diminuita
Tempo di protrombina	Normale o diminuita (>16 solo nel 3%)	Normale/diminuita(aumentato>16 solo nel 6-13% dei casi)
Tempo di tromboplastina parziale attivata	Normale	Normale/aumentato
Prodotti di degradazione della fibrina	Aumentati	Aumentati
AST	Normale	Aumentate (>40 U/l) nel 31%
LDH	Normale/ lievemente elevato	Elevato (>245 U/l) nel 67% Mediana 349 (293-416 U/l)
Procalcitonina	Raramente elevata	Normale/elevata >0.5 ng/ml Se elevata indicativa di infezione batterica secondaria

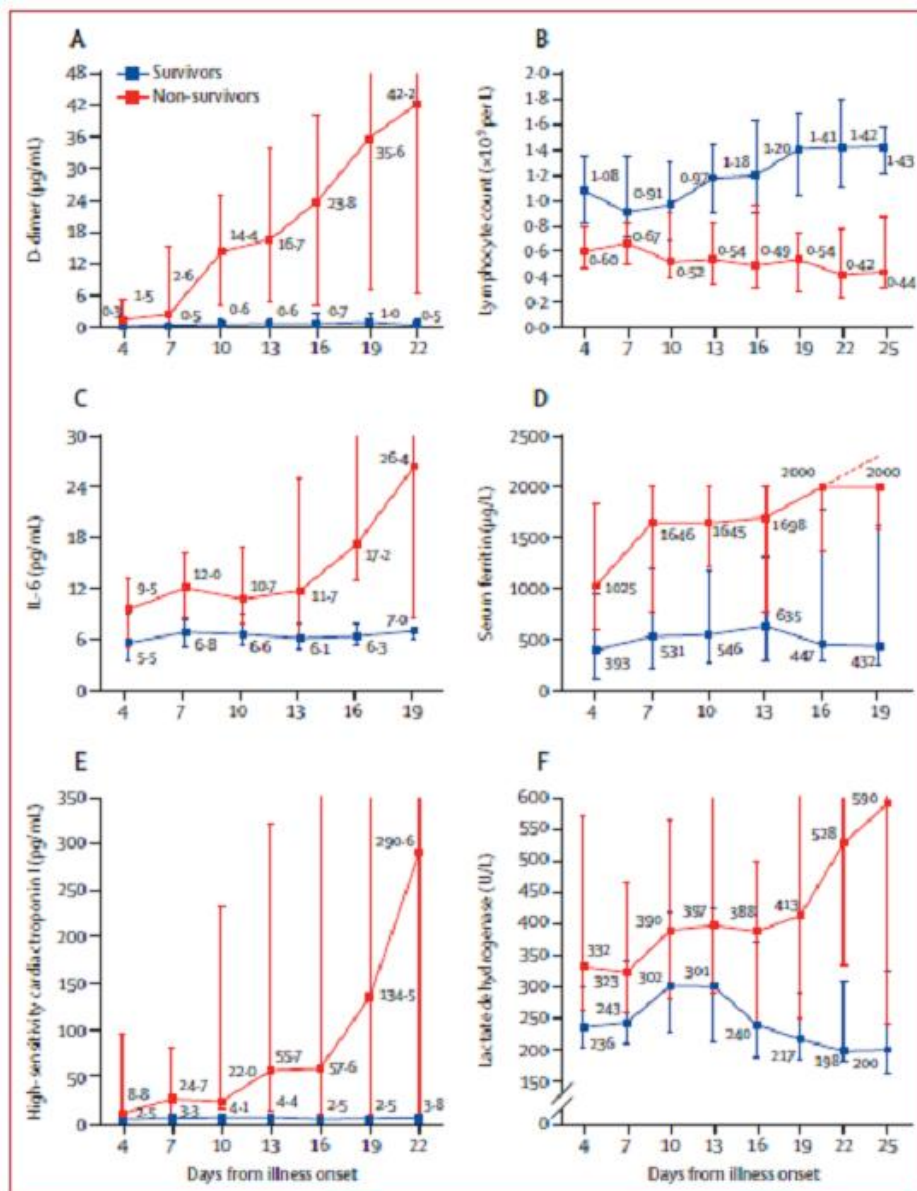


Figure 2: Temporal changes in laboratory markers from illness onset in patients hospitalised with COVID-19
Figure shows temporal changes in d-dimer (A), lymphocytes (B), IL-6 (C), serum ferritin (D), high-sensitivity cardiac troponin I (E), and lactate dehydrogenase (F). Differences between survivors and non-survivors were significant for all timepoints shown, except for day 4 after illness onset for d-dimer, IL-6, and high-sensitivity cardiac troponin I. For serum ferritin (D), the median values after day 16 exceeded the upper limit of detection, as indicated by the dashed line. COVID-19=coronavirus disease 2019. IL-6=interleukin-6.

Delucidazioni sull'impiego del consenso informato

Paziente la cui gravità clinica consente l'informazione e la firma del consenso

Gli impieghi di farmaci off-label, nelle sperimentazioni cliniche o negli usi compassionevoli richiedono necessariamente il consenso informato e scritto da parte del paziente vigile e lucido. In cartella clinica deve risultare che il consenso è stato chiesto e registrato per iscritto.

Paziente la cui gravità clinica NON consente l'informazione e la firma del consenso

Per gli usi approvati dal Comitato etico (studi clinici e usi compassionevoli) in nome della prioritaria esigenza di tutelare i diritti, la sicurezza ed il benessere del soggetto ammalato, qualora il paziente sia incapace di prestare validamente il proprio consenso informato e nell'assenza di un rappresentante legale, la richiesta del consenso potrà essere differita, giustificando la liceità della sperimentazione in situazioni di emergenza.

Per quanto riguarda l'formativa e il consenso per il trattamento dei dati personali, come prescritto dall'art. 82 del D.lgs 196/2003 come novellato dal D.Lgs 101/2018, le informazioni di cui agli articoli 13 e 14 del Regolamento Europeo sulla protezione dei dati personali n. 679/2016 (GDPR) possono parimenti essere rese senza ritardo, successivamente alla prestazione, nel caso di emergenza sanitaria o di igiene pubblica per la quale la competente autorità ha adottato un'ordinanza contingibile ed urgente ai sensi dell'articolo 117 del decreto legislativo 31 marzo 1998, n. 112.

Tali informazioni possono altresì essere rese, successivamente alla prestazione, in caso di:



- a) impossibilità fisica, incapacità di agire o incapacità di intendere o di volere dell'interessato, quando non è possibile rendere le informazioni, nei casi previsti, a chi esercita legalmente la rappresentanza, ovvero a un prossimo congiunto, a un familiare, a un convivente o unito civilmente ovvero a un fiduciario ai sensi dell'articolo 4 della legge 22 dicembre 2017, n. 219 o, in loro assenza, al responsabile della struttura presso cui dimora l'interessato;
- b) rischio grave, imminente ed irreparabile per la salute o l'incolumità fisica dell'interessato.

SCALA MEWS

	3	2	1	0	1	2	3	Punteggio
Pressione arteriosa sistolica (PAS)	≤70 mmHg	71-80 mmHg	81-100 mmHg	101-199 mmHg		≥200 mmHg		
Frequenza cardiaca (FC)		<40 b/m	41/50 b/m	51/100 b/m	101-110 b/m	111-129 b/m	≥130 b/m	
Frequenza respiratoria (FR)		<9 atti/min		9-14 atti/min	15/20 atti/min	21/29 atti/min	≥30 atti/min	
Temperatura (TC)		<35°C		35-38.4°C		≥38.5°C		
AVPU				Alert - paziente sveglio	Verbal - Risponde allo stimolo verbale	Pain - risponde allo stimolo doloroso	Non risponde	
								Totale

MEWS 0-2: paziente stabile; 3-4 instabile; 5 critico

Semeiotica TAC – Linee Guida SIMIT 01.03.2020

<p>FASE PRESINTOMATICA Poche aree di iperdensità a vetro smerigliato, spesso unilaterali, con coinvolgimento di rari segmenti.</p>	
<p>PRIMA SETTIMANA DELL'INIZIO DEI SINTOMI Le lesioni diventano bilaterali, più estese, diffuse, con interessamento di numerosi segmenti. Si tratta prevalentemente di aree a vetro smerigliato, con distribuzione preferenzialmente periferica ma anche centrale, in alcuni casi con sovrapposizione di ispessimento dei setti inter e intra-lobulari (crazy paving) e talvolta associate a ispessimento della pleura adiacente. Reperti rari sono versamento pleurico e linfadenopatie</p>	

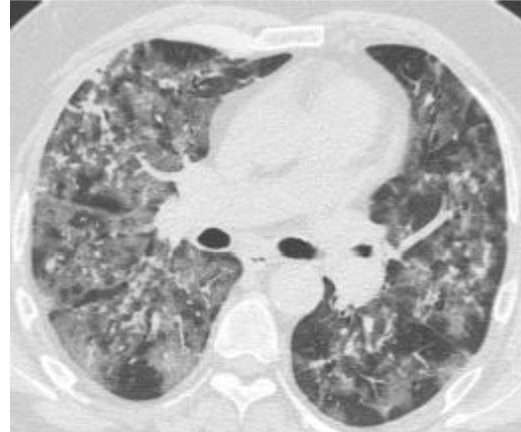
SECONDA SETTIMANA

Il pattern a vetro smerigliato si riduce ma è ancora predominante e compaiono aree di consolidazione parenchimale spesso con le caratteristiche della OP.



EVOLUZIONE

La maggior parte dei pazienti va incontro a una evoluzione favorevole con riduzione delle alterazioni polmonari.
Alcuni pazienti si complicano manifestando un quadro TC di franca ARDS.



Bibliografia

1. Vabret N, et al The Sinai Immunology Review Project. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity* (2020),doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>
2. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020 May;39(5):405-407
3. Giamarellos-Bourboulis et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure *Cell Host & Microbe* 2020; 27, 1–9
4. Zhou 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: 1054–6
5. Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali sezione Regione Lombardia: Linee guida sulla gestione terapeutica e di supporto per pazienti con infezione da coronavirus COVID-19. Marzo 2020
6. Sanders JM et Al. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Review *JAMA* Published online April 13, 2020 <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764727>
7. Ying-Hui Jin et Al. per Evidence-Based Medicine Chapter of China International Exchange and il Promotive Association for Medical and Health Care (CPAM): A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia. *Military Medical Research*. First online: 6 February 2020 <https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6>
8. Kim AHJ et Al. A Rush to Judgment? Rapid Reporting and Dissemination of Results and Its Consequences Regarding the Use of Hydroxychloroquine for COVID-19. *Annals of Internal Medicine*. Marzo 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7138335/pdf/aim-olf-M201223.pdf>
9. S. Regulators split on antimalarials for COVID-19. *The Lancet*. Aprile 2020. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30817-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30817-5/fulltext)
10. WHO: Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected Interim guidance 28 January 2020 <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330893>
11. -Schünemann HJ et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv*. 2018;2:3198-225. doi: 10.1182/bloodadvances.2018022954.
12. Qaseem A et al. Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized patients: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2011;155:625-32
13. Kahn SR et al. Prevention of VTE in Nonsurgical Patients Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* 2012; 141(2)(Suppl):e195S–e226S.
14. Eparine a basso peso molecolare nei pazienti adulti con COVID-19. Scheda AIFA. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Eparine_Basso_Peso_Molecolare_11.04.2020.pdf/e30686fb-3f5e-32c9-7c5c-951cc40872f7
15. Young BE1, Ong SWX, Kalimuddin S et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 2020 Mar 3. [Epub ahead of print]
16. Farzam K, Tivakaran VS <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534864/>; Lu Z K et al. *Expert Opin Drug Saf* 2015; 14: 295–303; Yap YG, Camm AJ. *Heart* 2003; 89: 1363–1372
17. Wang M, Cao R, Zhang L et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30:269-271.
18. Jin YH, Cai L, Cheng ZS et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res*.2020;7:4
19. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet*. 2020;395:683-68
20. Regione Emilia-Romagna: PROTOCOLLO TERAPEUTICO per la terapia antivirale dei pazienti con infezione da COVID19, aggiornamento 21 marzo 2020
21. Gestione Domiciliare della Terapia Precoce Covid-19 -Documento SIMIT,Versione 27 Marzo 2020 A. Iannacci1,. F. Di Renzo, E. Corrado, V. Zurlo, G. Berardi ; condiviso e approvato da tutti i medici delle USCA regione Molise sedi Campobasso, Isernia e Larino
22. Istituto Nazionale per le Malattie Infettive L. Spallanzani IRCCS, UOC Malattie infettive ad Alta Intensità di Cure - Protocollo di gestione clinica dei casi confermati di Malattia da Infezione da Coronavirus – 2019 (COVID-19) nel paziente adulto. www.inmi.it