



PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO

ASSISTENZIALE PER LA GESTIONE DEI

PAZIENTI COVID-19

REGIONE ABRUZZO

INDICE

INTRODUZIONE	3
1. GESTIONE TERRITORIALE DEI PAZIENTI COVID-19.....	4
2. GESTIONE OSPEDALIERA DEI PAZIENTI COVID-19	7
3. TERAPIA	10
4. PERCORSO POST-COVID.....	22

ALLEGATO 1 – Schema per la gestione domiciliare dei pazienti COVID-19

INTRODUZIONE

La rapida diffusione dell'infezione da SARS-CoV-2 e l'aumento dei contagi sul territorio ha messo in luce le criticità di gestione dei pazienti affetti a più livelli assistenziali. Le manifestazioni cliniche vanno da forme asintomatiche o paucisintomatiche a forme severe di polmonite, che necessitano di cure interventistiche.

Al fine di far fronte all'emergenza epidemiologica in atto e all'aumento del numero dei pazienti che accedono ai Presidi Ospedalieri della regione Abruzzo si è reso necessario definire un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) regionale per la gestione dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2.

L'adozione di un PDTA per il management di questi pazienti rappresenta uno strumento essenziale per migliorare la qualità dell'assistenza fornita, aumentare l'omogeneità e quindi l'equità degli interventi di salute sull'intero ambito regionale e, nel contempo, degli esiti di salute nella popolazione degli infetti.

L'obiettivo, nello specifico, è quello di garantire ai pazienti affetti da COVID-19 un approccio integrato e multidisciplinare, sviluppato sulla base delle migliori evidenze scientifiche disponibili nei diversi ambiti di assistenza territoriale e/o ospedaliera.

Tutto ciò nella consapevolezza che percorsi efficaci e sicuri siano la migliore modalità per fornire buona assistenza ai pazienti con infezione da SARS-CoV2 proteggendo, al tempo stesso, anche i pazienti non COVID.

Dato il continuo evolversi della situazione epidemiologica, dell'aggiornamento delle conoscenze scientifiche nonché della emanazione di nuove Circolari da parte del Ministero della Salute e della regione Abruzzo, quanto definito nel presente documento rimane valido sino a nuova revisione e salvo diverse disposizioni e/o ulteriori misure adottate a livello nazionale e/o regionale.

1. GESTIONE TERRITORIALE DEI PAZIENTI COVID-19

Nella gestione dell'emergenza sanitaria per l'epidemia da COVID-19 sono state istituite nella regione Abruzzo, con O.P.G.R. n. 11/2020 e s.m.i., le Unità Speciali di Continuità Assistenziale (U.S.C.A.) con la finalità di consentire al Medico di Medicina Generale (MMG), al Pediatra di Libera Scelta (PLS) e al Medico di Continuità Assistenziale (CA) l'attività ordinaria, in attuazione a quanto previsto all'articolo 8 del Decreto Legge 9 marzo 2020 n. 14 (GU n. 62 del 09/03/2020).

Conformemente con quanto già declinato nella DGR n. 598 del 6 ottobre 2020, recante il Piano di Potenziamento e riorganizzazione Assistenza territoriale per emergenza COVID, l'attivazione del medico U.S.C.A. avviene direttamente da parte del MMG, del PLS o del medico CA dopo che questi abbiano fatto attività di triage telefonico ai pazienti, al fine di evitare che i pazienti con sintomatologia si rechino presso gli ambulatori degli MMG/PLS o nei Pronto Soccorso.

La presa in carico del paziente positivo avviene secondo le indicazioni della tabella sottostante.

Tabella 1. Presa in carico del paziente positivo.

1	Paziente positivo asintomatico	Nessun intervento, sorveglianza sanitaria ed eventuale contatto telefonico con il MMG
2	Paziente positivo con sintomi respiratori lievi (temperatura $\geq 37,5$ °C; tosse e sintomi da raffreddamento, senza dispnea)	Contatto telefonico quotidiano del MMG e valutazione caso per caso in relazione ad età del paziente e comorbidità note
3	Paziente positivo con sintomi respiratori lievi, ma con età >70 anni e/o presenza di comorbidità o rischio di aumentata mortalità (temperatura $\geq 37,5$ °C; tosse da lieve a moderata o incremento progressivo della tosse)	Attivazione Unità Speciali di Continuità Assistenziale
4	Pazienti affetti da COVID-19 che non necessitano di ricovero ospedaliero o dimessi con patologia COVID-19 diagnosticata e con sintomatologia come da punto 3	Attivazione Unità Speciali di Continuità Assistenziale
5	Paziente con sintomi respiratori anche modesti, ma febbre che perdura oltre 4° giorno o presenza di dispnea con positività o fondato sospetto di COVID 19	Attivazione Unità Speciali di Continuità Assistenziale
6	Paziente con sintomi severi (ARDS o insufficienza respiratoria globale, scompenso emodinamico, insufficienza multiorgano)	118

Nei casi in cui sia prevista l'attivazione delle USCA, il medico USCA una volta ricevuta la richiesta da parte dell'MMG/PLS potrà, prima di effettuare l'intervento, contattare telefonicamente il paziente da visitare per verificarne le condizioni di salute e programmare l'intervento. Spetterà al medico USCA decidere, in base alle richieste ricevute e a quelle eventualmente rimaste inevase nei giorni precedenti, con quale priorità effettuare le visite. I parametri che il medico USCA dovrà valutare sono:

- Temperatura corporea e rapida valutazione clinica (alterazione o meno dello stato mentale) obiettività riscontrata all'auscultazione del torace; capacità di alimentarsi ed idratarsi in modo autonomo e sufficientemente adeguato;
- FR e SO₂ al pulsiossimetro, in aria ambiente, a riposo e se possibile, walking test per 6 minuti;
- FC e PA, chiedere al paziente se riesce ad urinare come al solito.

Inoltre, si raccomanda nei pazienti paucisintomatici l'utilizzo dei seguenti strumenti:

- Rilevazione del N.E.W.S. (National Early Warning Score), punteggio combinato di Frequenza Cardiaca e Respiratoria, Stato di Coscienza, Pressione Arteriosa, Temperatura Corporea, saturazione di ossigeno e necessità di supplementazione di ossigeno (Figura 1). In base al valore totale ottenuto è possibile valutare la frequenza dei monitoraggi (Figura 2).
- Eco-torace, qualora disponibile, è la forma più facilmente praticabile di ecografia al letto del malato.

Queste modalità di monitoraggio consentono una valutazione ripetuta e semplice del paziente a domicilio, che aiuta a valutare la possibile insorgenza o progressione di coinvolgimento polmonare senza rischiare di intervenire tardivamente, quando la protratta iperpnea abbia introdotto un danno polmonare secondario da iperventilazione. Inoltre, tali strumenti di monitoraggio consentono di intercettare precocemente i casi di "ipossiemia silenziosa", soprattutto in pazienti paucisintomatici ed in buone condizioni fisiche. Si tratta di una fase frequente nei pazienti COVID, caratterizzata da ipossiemia severa senza segni proporzionali di *distress* respiratorio e cianosi periferica, con frequenza respiratoria elevata ed una saturazione ossiemoglobinica preservata, a causa della iperpnea, dello spostamento verso sinistra della curva di dissociazione dell'ossiemoglobina indotta dall'ipossiemia, nonché delle possibili interazioni virali dirette con l'emoglobina. Dal momento che nei primi giorni di malattia la meccanica respiratoria è conservata, il centro del respiro non percepisce la sensazione di dispnea, di qui la definizione di ipossiemia felice (*Happy Hypoxia*). In definitiva, un monitoraggio domiciliare adeguato può permettere di riservare la valutazione di Pronto Soccorso ed il ricovero ospedaliero ai soli casi clinici di maggiore gravità.

Figura 1. Valori dei parametri dalla cui somma si ottiene il valore N.E.W.S.

PARAMETRI FISIOLGICI	3	2	1	0	1	2	3
Frequenza del respiro	≤ 8		9-11	12-20		20-24	≥ 25
Saturazione d'ossigeno	≤ 91	92-93	94-95	≥ 96			
Ossigeno supplementare		SI		NO			
Temperatura corporea	≤ 35,0		35,1 - 36,0	36,1 - 38,0	38,1 - 39,0	≥ 39,1	
Pressione sistolica	≤ 90	91 - 100	101 - 110	111 - 219			≥ 220
Frequenza Cardiaca	≤ 40		41 - 50	51 - 90	91 - 110	111 - 130	≥ 131
Stato di coscienza				Vigile			Richiamo verbale dolore provocato coma

Figura 2. Frequenza dei monitoraggi sulla base del punteggio N.E.W.S.

PUNTEGGIO NEWS	FREQUENZA DEL MONITORAGGIO	RISPOSTA CLINICA
0	Minimo ogni 12 ore	Continuare l'uso della carta NEWS
Totale: 1-4	Minimo ogni 4-6 ore	Allertare il personale infermieristico direttamente responsabile del paziente. Il personale decide il livello di allerta necessario.
Totale: ≥ 5	Almeno ogni ora	L'infermiere informa il team medico. Il medico responsabile valuta urgentemente il paziente. Il livello assistenziale deve essere adeguato alla gravità clinica.
3 in un solo parametro		
Totale: ≥ 7	Monitoraggio continuo	L'infermiere chiama in emergenza il team medico. Il team medico provvede alle cure ed eventualmente chiama lo specialista. Viene preso in considerazione il trasferimento in un reparto subintensivo o intensivo.

Nell'Allegato 1 al presente PDTA sono esplicitate le indicazioni per la gestione domiciliare del paziente COVID-19, ad uso dei MMG e delle U.S.C.A.

2. GESTIONE OSPEDALIERA DEI PAZIENTI COVID-19

Molti pazienti con sintomi di malattia giungono al Pronto Soccorso per essere avviati eventualmente al percorso COVID, come di seguito descritto.

Per evitare di avviare al percorso COVID pazienti senza interessamento polmonare e senza rischio di progressione di malattia deve essere istituito un pre-triage medico all'ingresso del PS, anche per una sistematica rivalutazione del punteggio NEWS di tutti gli accessi con infezione da COVID-19 già nota. Se il punteggio NEWS risulta ≤ 2 il paziente può essere rinviato alla gestione territoriale.

Se il paziente manifesta fame d'aria, dispnea, facile affaticabilità da sforzi anche modesti o deterioramento progressivo dei punteggi e parametri indicati nella figura 1, con un punteggio NEWS ≥ 3 è indicata la valutazione completa di PS in Percorso COVID. Questa include:

- TC torace (Rx Torace molto meno informativo) +/- eco toracica;
- EGA per valutazione di ossimetria, saturazione, lattati e pH;
- Emocromo, per ricerca della linfocitopenia secondaria;
- Assetto epatico, funzionalità renale, LDH a verifica del danno d'organo;
- Screening coagulativo, fibrinogeno e D-dimero, ad esclusione di coagulopatia in atto;
- Dosaggio IL6, procalcitonina e PCR, per caratterizzazione completa degli indici di flogosi;
- Sierologia SARS + Tampone molecolare di controllo;
- ECG, BNP e troponina, ad esclusione di sofferenza cardiaca secondaria.

In seguito alla valutazione in Pronto Soccorso, le tipologie di quadri clinici, così come definite dalla Circolare del Ministero della Salute del 12 ottobre 2020, da avviare al successivo percorso assistenziale sono declinate nella tabella 2.

Tabella 2. Classificazione della malattia e scelta del setting assistenziale.

CLASSIFICAZIONE DI GRAVITA'	PRINCIPALI MANIFESTAZIONI CLINICHE	DESCRIZIONE	SETTING ASSISTENZIALE
MALATTIA LIEVE	-	Paziente con TC negativa e assenza di ipossiemia (SatO2 > 94%, PaO2 > 60mmHg)	• Domicilio • Ospedale se indicato per la presenza di comorbidità
MALATTIA MODERATA	Polmonite	Paziente con TC indicativa di polmonite interstiziale, assenza di ipossiemia (SatO2 > 94%, PaO2 > 60mmHg) e frequenza respiratoria normale	• Domicilio con attivazione delle U.S.C.A. (vedi Tabelle 1) • Ospedale se indicato per la presenza di comorbidità
MALATTIA SEVERA	Polmonite severa	Paziente con segni clinici di polmonite (febbre, tosse, dispnea, tachipnea) e con 1 dei seguenti fattori: FR > 30 atti/minuto; distress respiratorio severo; SPO2 < 93%	• Ospedale
MALATTIA CRITICA	Sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) Sepsi Shock settico	Paziente con quadri di interstiziopatia polmonare diffusa e massiva (>15-20% del parenchima polmonare) con insufficienza respiratoria severa o critica. Shock settico e/o disfunzione di più organi	• Ospedale

Alla luce di tutto quanto sin qui profilato, la classificazione degli ambiti assistenziali può essere ulteriormente specificata come di seguito:

1. Paziente con insufficienza respiratoria con P/F > 200 e/o FR 25-30 atti/minuto.

Il paziente viene ricoverato in degenza ordinaria COVID per Ossigenoterapia convenzionale o alto flusso umidificato riscaldato (HFOT), e sottoposto a stretto monitoraggio (NEWS due- tre volte al giorno).

2. Paziente con insufficienza respiratoria e/o FR > 30 atti/min, con P/F 100-200.

Il paziente verrà ricoverato in degenza ordinaria o in subintensiva COVID per ossigenoterapia ad alto flusso (HFOT) o ventilazione meccanica non invasiva in spazi possibilmente a pressione negativa e/o con caratteristiche strutturali di interfaccia che possano garantire la sicurezza degli operatori ed il monitoraggio costante del paziente, annotando il NEWS tre volte al giorno.

3. Paziente con insufficienza respiratoria grave o Sindrome da Distress Respiratorio Acuto (ARDS), P/F <100.

Necessita di valutazione rianimatoria all'ingresso e gestione in area COVID intensiva fin dall'ingresso, per la precoce correzione della severa ipossiemia. La mortalità di questi pazienti è strettamente dipendente dalla tempestività nell'utilizzo dei supporti ventilatori e farmacologici. Nel caso in cui il paziente sviluppi nel primo ambito assistenziale di assegnazione una insufficienza respiratoria non responsiva alla modalità di ossigenoterapia in essere, si dovrà procedere alla pianificazione condivisa delle cure con il Rianimatore ed al trasferimento in Terapia Intensiva o subintensiva. In questa fase vanno valutati tutti gli elementi prognostici, va coinvolto il paziente, i familiari e lo specialista rianimatore nella decisione del percorso clinico, anche in ragione della proporzionalità delle cure e del non accanimento terapeutico.

3.TERAPIA

Le terapie farmacologiche sono prescritte e monitorate, con eventuale consulenza, ove richiesta, del medico infettivologo, dello pneumologo o di medici che a vario titolo si occupano dell'emergenza COVID, sulla base delle crescenti evidenze di letteratura, per un razionale affronto del COVID-19.

EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE

- Nella fase iniziale della malattia quando è presente una polmonite e si determina una ipomobilità del paziente con allettamento va iniziata enoxaparina 4000 UI die. In questa fase l'EBPM viene utilizzata a dose profilattica, allo scopo di prevenire il tromboembolismo venoso.
- Nella fase più avanzata, per contenere i fenomeni tromboembolici come conseguenza dell'iperinfiammazione, le EBPM dovranno essere utilizzate a dosi terapeutiche 8.000-10000 UI/die.

Necessario uno stretto monitoraggio clinico e laboratoristico del D-Dimero, specie quando si determinano livelli di D-dimero superiori alla norma (4-6 volte).

Possibili controindicazioni all'utilizzo di eparina a basso peso molecolare sono:

- Ipersensibilità al principio attivo;
- Storia di emorragie;
- Trombocitopenia;
- Clearance della creatinina < 15 mL/min;
- Insufficienza epatica.

TERAPIA CON CORTICOSTEROIDI

E' raccomandata nei soggetti ospedalizzati con malattia COVID-19 grave che necessitano di supplementazione di ossigeno, in presenza o meno di ventilazione meccanica. Sulla base delle attuali evidenze, l'uso dei corticosteroidi dovrebbe essere considerato uno standard di cura in quanto ha dimostrato un beneficio in termini di riduzione della mortalità. Per quanto riguarda la tipologia di corticosteroide, sebbene le evidenze più robuste siano state ottenute con il desametasone, è ipotizzabile un effetto di classe.

Nei pazienti in O2 terapia oppure nei pazienti con riduzione dei valori di saturazione (93% - 96%; 90% - 92% in BPCO):

- Desametasone fiale e.v. 6 mg/die per 10 giorni nei pazienti in O2 terapia;

- Desametasone compresse per o.s. (0.75 mg 8 cp die) o prednisone (25 mg 1 + ½ cp die) nei pazienti con SPO2 ridotta.

Per la terapia cortisonica si rimanda alla seguente tabella di conversione degli steroidi.

Tabella 3. Tabella equivalenza steroidi

Idrocortisone fiebo cortid	20	40	60	80	100	120	140	160	200	400	625	2.500	5.000	10.000
Prednisone deltacortene	5	10	15	20	25	30	35	40	50	100	156	625	1.250	2.500
Prednisolone	5	10	15	20	25	30	35	40	50	100	156	625	1.250	2.500
Triamcinolone ledercort	4	8	12	16	20	24	28	32	40	80	125	500	1.000	2.000
Metilprednisolone depo-medrol solu-medrol medrol urbason	4	8	12	16	20	24	28	32	40	80	125	500	1.000	2.000
Betametasone bentelan celestone	0.75	1.5	2.25	3	3.75	4.5	5.25	6	7.5	15	23.5	94	188	375
Desametasone soldesam	0.7	1.5	2.25	3	3.75	4.5	5.25	6	7.5	15	23.5	94	188	375
Deflazacort flantadin deflan	6	12	18	24	30	36	42	48	60	120	188	750	1.500	3.000

Possibili controindicazioni e raccomandazioni per l'utilizzo di corticosteroidi:

- Ipersensibilità al principio attivo;
- Monitoraggio della glicemia nei pazienti diabetici;
- Monitoraggio della pressione arteriosa nei pazienti ipertesi.

TERAPIA ANTIVIRALE CON REMDESEVIR

Il remdesivir è il primo farmaco antivirale ad aver ottenuto l'autorizzazione dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) con indicazione specifica per il "trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) negli adulti e negli adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e peso pari ad almeno 40 kg) con polmonite che richiede ossigenoterapia supplementare". Remdesivir è un farmaco ospedaliero prescrivibile dallo specialista infettivologo, pneumologo o altro specialista indicato dalla Regione per la gestione del COVID-19.

Remdesivir è un profarmaco analogo nucleotidico dell'adenosina che viene metabolizzato nelle cellule ospiti per formare il metabolita trifosfato nucleosidico farmacologicamente attivo. Remdesivir trifosfato agisce come un analogo dell'adenosina trifosfato (ATP) e compete con il substrato naturale dell'ATP per l'incorporazione nelle catene di RNA nascente da parte della RNA-polimerasi RNA dipendente del SARS-CoV-2, causando la terminazione della catena ritardata durante la replicazione dell'RNA virale.

Remdesivir è al momento autorizzato in Europa per il trattamento, dai 12 anni in su, dei soggetti COVID con polmonite che richiede ossigenoterapia supplementare.

Il dosaggio raccomandato di remdesivir nei pazienti di età pari o superiore a 12 anni e peso pari ad almeno 40 kg è:

- giorno 1: singola dose di carico di remdesivir 200 mg somministrata tramite infusione endovenosa;
- dal giorno 2 in poi: 100 mg somministrati una volta al giorno tramite infusione endovenosa.

La durata totale del trattamento deve essere di almeno 5 giorni e non deve eccedere i 10 giorni.

Criteri di inclusione:

- Adulti e adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e peso pari ad almeno 40 kg);
- Diagnosi di polmonite documentata radiologicamente;
- Esordio dei sintomi da meno di 10 giorni;
- Necessità di O2 terapia supplementare;
- NON necessità di ventilazione meccanica non invasiva o O2 terapia ad alto flusso;
- NON necessità di ventilazione meccanica invasiva o ECMO;
- eGFR > 30 mL/min;
- (ALT) normale o <5 volte il limite superiore della norma al basale e senza incremento di bilirubina coniugata, fosfatasi alcalina o INR.

Controindicazioni all'uso:

- Ipersensibilità al principio attivo e/o agli eccipienti;
- Aumento delle transaminasi (valori superiori di cinque volte il limite basale), oppure aumento delle transaminasi accompagnato a segni e sintomi di infiammazione epatica o aumento della bilirubina coniugata, fosfatasi alcalina e dell'INR;

- Compromissione renale (GFR <30 ml/min).

TERAPIA ANTIBIOTICA

La somministrazione di antibioticoterapia empirica non è raccomandata di routine in pazienti con malattia COVID-19, in assenza di segni e sintomi suggestivi per sovra-infezione batterica (ricomparsa di febbre dopo periodo di defervescenza, tosse produttiva con escreato muco-purulento, leucocitosi neutrofila e aumento dell'indice di flogosi agli esami ematochimici, nuovo consolidamento all'imaging del torace). In particolare, i pazienti con procalcitonina <0.1 ng/mL, oltre a non avere sospetto di sovrapposizione settica, hanno una probabilità trascurabile di una sovrapposizione batterica polmonare, fatta salva l'evidenza dai risultati degli accertamenti per lo studio delle co-infezioni.

Poste queste premesse, l'unica indicazione alla terapia antibiotica può riguardare, nelle forme precoci o paucisintomatiche, l'utilizzo della azitromicina, che a fronte di un profilo di sicurezza e tollerabilità eccellente ha un'attività antivirale per SARS CoV2 ed altri virus documentata in alcuni modelli in vitro, ha una buona attività per germi intra ed extracellulari ed infine un'attività immunomodulante che può giovare alla gestione di queste fasi. Quindi è suggerita per pazienti in cura a domicilio e per pazienti ricoverati con evidenza clinica di possibile iniziale sovrapposizione batterica Azitromicina 500 mg ev o PO per 6 gg, che può ridurre lo stato proinfiammatorio COVID-correlato, inibire la replicazione virale di SARS-COV2 e prevenire la replicazione virale di H1N1. Si puntualizza che è necessario porre particolare attenzione al profilo di sicurezza evidenziato dalle autorità regolatorie nazionali (nota AIFA aggiornamento al 5/5/2020) ed internazionali.

Nei pazienti ospedalizzati con ricovero protratto è utile il campionamento microbiologico delle prime vie aeree ed il tampone rettale per screening MDRO. Questi dati, insieme al profilo microbiologico di caratterizzazione in ingresso, potranno guidare il trattamento antibiotico mirato od empirico dei pazienti con sospetta sovrapposizione batterica polmonare o sistemica. Il WHO sconsiglia una profilassi antibiotica; la terapia antibiotica viene consigliata nel sospetto di infezione batterica. In questo senso il monitoraggio quotidiano della PCT, del NEWS, e del SOFA in ambito sia ordinario che rianimatorio è essenziale, insieme alla pratica dell'emocoltura e del campionamento microbiologico, per guidare correttamente la terapia antibiotica.

Per individuare segni di sovra infezione polmonare è utile valutare:

- febbre (incremento o comparsa), leucocitosi e/o neutrofilia;
- peggioramento degli scambi respiratori e/o cambiamento delle secrezioni;
- nuova immagine Rx.

In caso di sospetto clinico-laboratoristico, la Terapia antibiotica va scelta secondo linee guida per CAP o HAP/VAP; importante il ricampionamento microbiologico (esame batterioscopico e colturale su escreato-aspirato, emocolture), rivalutazione giornaliera della necessità di antibiotico – dosaggio procalcitonina.

Considerando la linfocitopenia dei pazienti con infezione protratta, l'uso del Linezolid va confinato ai casi di assoluta necessità e di documentata sovrapposizione da *Stafilococco aureo* MRSA senza altre opzioni terapeutiche (Ceftarolina, ceftobiprololo, rifampicina, cotrimossazolo).

In pazienti con forme di polmonite da COVID-19 a decorso protratto va considerata la sovrainfezione aspergillare in caso di preesiste immunocompromissione, peggioramento clinico nonostante adeguata terapia antibiotica, comparsa di positività al galattomannano su BAL. Nei casi severi va anche sospettata la riattivazione virale di CMV e HSV1, che nelle condizioni sopra descritte vanno ricercati su BAL e sangue periferico, poichè tali riattivazioni sono state rilevate soprattutto in persistente linfocitopenia, linfociti < 500 o linfociti CD4 < 200. La terapia antivirale va tempestivamente associata nel sospetto, vista la gravità clinica e l'entità del danno polmonare secondario.

Avvertenze e principali interazioni (da nota AIFA “Aзитromicina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19. Aggiornamento al 5/5/2020):

Le principali avvertenze riportate in scheda tecnica riguardano:

- Insufficienza epatica grave;
- Prolungamento dell'intervallo QT. In particolare, nel valutare i rischi-benefici di azitromicina si dovrà tenere in considerazione il rischio del prolungamento dell'intervallo QT, in pazienti:
 - con prolungamento congenito o documentato dell'intervallo QT;
 - in trattamento con altri principi attivi che prolungano l'intervallo QT, quali antiaritmici della classe IA (chinidina e procainamide) e della classe III (amiodarone e sotalolo), cisapride e terfenadina, farmaci antipsicotici come pimozide, antidepressivi come citalopram, fluorochinoloni come moxifloxacina, levofloxacina e cloroquina e idrossicloroquina;
 - con alterazioni degli elettroliti, specialmente nei casi di ipopotassiemia e ipomagnesiemia;
 - con bradicardia clinicamente rilevante, aritmia cardiaca o grave insufficienza cardiaca.

PLASMA DA PAZIENTI CONVALESCENTI

Basandoci sulle evidenze attualmente disponibili in letteratura, non sono disponibili dati sufficienti per raccomandare o escludere l'uso di plasma iperimmune per il trattamento dei pazienti con infezione da

COVID19. Ad oggi infatti sono stati pubblicati studi randomizzati controllati (RCT) sull'uso terapeutico del plasma convalescente, che riportano risultati non-conclusivi o negativi circa la sua efficacia e con bias nel disegno sperimentale tali da ravvisare la necessità di intraprendere ulteriori RCT. Non sono peraltro ancora disponibili sufficienti evidenze sul titolo anticorpale efficace per la neutralizzazione di SARS-CoV2, sugli effetti a lungo termine di tale trattamento o se il paziente possa essere maggiormente esposto al rischio di reinfezione. I dati disponibili evidenziano comunque come gli effetti avversi derivati dalla somministrazione di plasma iperimmune siano sovrapponibili a quelli già noti relativi all'infusione di plasma per altre indicazioni terapeutiche.

Pertanto è necessario completare l'arruolamento di pazienti affetti da COVID-19 nell'ambito degli RCT attualmente in corso. Questo impegno rappresenta una priorità nazionale e regionale per meglio definire l'efficacia del trattamento, nell'ipotesi che la terapia con plasma iperimmune possa rappresentare in futuro un'opzione terapeutica standard. Attualmente in Abruzzo è in corso uno studio multicentrico sul plasma da convalescente con i seguenti criteri di inclusione: Pazienti in condizioni severe e/o nella malattia rapidamente progressiva; Età ≥ 18 anni; Firma del consenso informato. Criteri di esclusione: pazienti paucisintomatici o con quadro clinico stabile; deficit selettivo di IgA e/o altri immunodeficienze; gravi reazioni allergiche documentate alla somministrazione di plasma.

Per tali ragioni si raccomanda di utilizzare questa opzione terapeutica esclusivamente all'interno degli studi clinici in corso o, se del caso, per eventuali usi compassionevoli autorizzati dai Comitati Etici.

IMMUNOMODULATORI

Non sono disponibili al momento risultati da studi randomizzati sull'immunoterapia (anticorpi monoclonali anti-IL-6, anti-IL-1, inibitori della tirosin-kinasi) che confermino l'efficacia della stessa nel trattamento del COVID-19. Per tale motivo l'impiego di questi farmaci deve essere riservato prioritariamente all'interno di studi clinici randomizzati che ne valutino l'efficacia, previa acquisizione del consenso informato.

SUPPORTO RESPIRATORIO

La somministrazione dell'ossigeno deve avere come obiettivo quello di raggiungere una SpO2 di:

- 94-98% nella maggior parte dei pazienti acuti;
- 88- 92% se c'è il rischio di insufficienza respiratoria ipercapnica (es. anamnesi di BPCO).

In corso di O₂ terapia occorre sempre aver ben presente la FiO₂ (Frazione inspiratoria di ossigeno) somministrata.

Terapia con ossigeno convenzionale

SpO₂ target $\geq 94\%$ inizialmente, $\geq 90\%$ durante la fase di mantenimento o Idealmente SpO₂ 90-96% (88-94% in pazienti con BPCO).

Utilizzare la FiO₂ più bassa possibile per il raggiungimento del target:

- Cannule nasali 1-6 L/min (fino a 10 lt/min in maschera con reservoir) + mascherina chirurgica sul volto del paziente, correttamente posizionata;
- Maschera Venturi 40-60%, 8-15 L/min O₂ + mascherina chirurgica.

Awake proning, nei pazienti che richiedono ossigenoterapia supplementare:

- Idealmente 12-18 h giorno con monitoraggio SpO₂ e FiO₂ in rapporto alla posizione;
- Se non possibile posizione prona, alternare decubito destro e sinistro;
- Miglioramenti di solito apprezzabili nelle prime ore.

La regione Abruzzo prevede la possibilità, per i pazienti affetti da COVID-19, di prescrivere ossigeno liquido qualora l'assistito necessiti di terapia continuativa con ossigeno domiciliare, secondo scheda regionale prescrittiva all'uso predisposta.

Supporto ventilatorio incrementale

Se dispnea o peggioramento di SpO₂ nonostante aumento di FiO₂:

- Considerare precocemente HFNC o CPAP/NIV $\pm$ awake proning + allerta MET;
- Considerare embolia polmonare se improvvisa necessità di aumentata FiO₂.

Precoce condivisione MET/Area Critica/ICU per valutazione percorso di cura.

HIGH FLOW NASAL OXYGENATION (HFNO):

- Setting iniziale: flusso elevato (50-60 L/min), FiO₂ 100%;
- Mantenimento: titolazione di FiO₂ al minimo necessario per SpO₂ target;
- Svezamento: riduzione di FiO₂ (<50%), riduzione del flusso (40→20 L/min);
- Se persistente necessità di elevata FiO₂ (70-80%): awake proning o trial CPAP.

Ventilazione non invasiva (NIV/CPAP)

Eeguire un tentativo della durata di 1h, in caso di SpO₂ ≤ 92%, FR >28 atti/min, dispnea e in assenza di controindicazioni (arresto cardiorespiratorio, segni di organ failure, instabilità emodinamica, traumi facciali, ostruzione vie aeree superiori).

- Setting iniziale: PEEP 10 cmH₂O ± Ps 5-10 cmH₂O, FiO₂ 100% [Raoof et al.]
- Mantenimento: titolazione FiO₂ al minimo necessario per SpO₂ target; titolazione PS e PEEP in base a monitoraggio Vte ed RR (<20/min); monitoraggio ventilazione minuto e perdite
- CPAP/NIV con casco come interfaccia preferenziale. In caso di scelta di maschera facciale da abbinare a monocircolo, ricorrere alla versione dotata di valvola espiratoria integrata e non di exhalation port, oltre che di altro antimicrobico installato.
- UMIDIFICAZIONE: preferibilmente attiva con HME; se uso del doppio circuito, ricorrere a HH (aggiungendo filtri HEPA sulla branca espiratoria; considerare rischi di aerosolizzazione connessi allo svuotamento della condensa).

Se non controindicato: considerare awake proning in associazione a HFNC o CPAP/NIV

Awake proning

Cuscini su punti di pressione e pelvi; minimizzare infusioni, adeguata lunghezza dei tubi. Se beneficio, di solito evidente nelle prime 2-3 ore; adeguato monitoraggio e personale.

Più probabilmente efficace in pazienti con opacità polmonari diffuse:

- Può essere provata con cautela in pazienti con PaO₂/FiO₂ < 150;
- Fattibile al di fuori della Terapia Intensiva in contesto appropriato.

Controindicazioni: tubi toracostomici anteriori, emottisi, aritmie, gravidanza, fratture instabili di bacino o pelvi, sindrome compartimentale addominale, stato mentale alterato, dispnea significativa o ipercapnia, disfunzione multi-organo.

Come in tutte le forme di ARDS la VMNI deve essere utilizzata con molta cautela e sospesa rapidamente se non si ha un miglioramento di dispnea e ipossiemia, se persiste utilizzo dei muscoli accessori e se il volume corrente sviluppato è > di 8 ml/kg (rischio di P-SILI).

In caso di fallimento della NIV e ricorso all'intubazione tracheale, pre-ossigenare con 100% FiO₂ attraverso maschera facciale, maschera con reservoir, HFNO, o NIV.

Nelle condizioni attuali di pandemia la VMNI rappresenta una risorsa da utilizzare in maniera più estensiva nel fine vita.

Supporto respiratorio invasivo

Timing per intubazione

Non disponibili evidenze da trial clinici sul migliore timing di intubazione. Il rianimatore dovrà cercare un bilanciamento tra peggioramento degli esiti da ritardata intubazione (P-SILI) e intubazioni non necessarie, con rischi per il paziente e carico sulle Terapie Intensive.

Una strategia ragionevole può essere quella di un monitoraggio frequente (1-3h) in pazienti con crescenti necessità di ossigeno e supporto non invasivo; precoce condivisione con MET e ICU per valutazione percorso di cura

Giudizio clinico basato su tre fattori principali:

Ossigenazione:

- Mancato aumento di PaO₂ nonostante aumento di FiO₂ (shunt);
- Ipossiemia refrattaria nonostante massimo supporto non invasivo (+ awake proning).

N.B: Non cut-off assoluti di SpO₂ e PaO₂/FiO₂ per intubazione, al di là degli estremi (incapacità a mantenere SpO₂ >80%), in assenza di altri fattori.

Distress respiratorio e lavoro respiratorio

- Uso dei muscoli accessori, diaforesi, contrazione fasica alla palpazione di SCM;
- Ipercapnia ingravescente, alterato stato mentale.

Ventilazione meccanica protettiva:

- Sedazione e curarizzazione
- Bassi volumi correnti (4–8 ml/kg predicted body weight, PBW)
- FR 16-26 atti minuti (se $\text{ph} < 7.25$ aumentare la FR non oltre 30)
- Pressioni di plateau $< 26\text{-}28 \text{ cmH}_2\text{O}$ ($\leq 28 \text{ cmH}_2\text{O}$ se $\text{BMI} > 30$)
- Driving pressure (Pressione di plateau-PEEP) $\leq 12\text{-}14 \text{ cm H}_2\text{O}$
- PEEP/ FiO_2

Lower PEEP/higher FiO_2								
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

GOALS CLINICI

- SpO_2 88-95%
- PaO_2 55-80 mmHg
- Plateau Pression $\leq 28 \text{ cmH}_2\text{O}$ ($\leq 32 \text{ cmH}_2\text{O}$ se $\text{BMI} > 30$)
- DRIVING PRESSURE ≤ 12 (≤ 14 se $\text{BMI} > 30$)

PRONAZIONE

Se $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ sia < 150 , porre il paziente in posizione prona per almeno 12-16 ore entro 72 h dall'intubazione. Il primo ciclo di 16 ore, poi cicli di almeno 12 h fino a miglioramento dell'ossigenazione ($\text{P/F} > 150 \text{ mmHg}$ con $\text{PEEP} \leq 10$ e $\text{FiO}_2 \leq 60\%$ per almeno 4 h dopo la supinazione. STOP se peggioramento ossigenazione riduzione del P/F o complicanze in corso di pronazione.

GESTIONE PAZIENTI CRITICI INTUBATI

Test diagnostici durante il ricovero

- Esami di laboratorio giornalieri (almeno inizialmente):
 - Emocromo, con focus su trend della conta linfocitaria totale
 - Funzione epatica, funzione renale, elettroliti, Mg^{++} , fosfato, CK

- INR, aPTT, fibrinogeno, D-dimero
- PCR, ferritina, LDH
- Esami di laboratorio a giorni alterni:
 - Troponina (da considerare per monitoraggio di possibile miocardite)
 - Trigliceridi (in pazienti sedati con propofol per rischio PRIS)

MONITORAGGIO MICROBIOLOGICO e IMMUNOLOGICO durante COVID-19
--

- All'ingresso eseguire tampone di sorveglianza nasale e rettale ricerca per germi pneumotropi per diagnosi di CAP (Legionella, Pneumococco, Clamidia e Mycoplasma), sottopopolazioni linfocitarie;
- Ripetere tampone rettale per ricerca CRE di sorveglianza 1 volta/settimana;
- Prelievi dalle basse vie aeree sia a scopo di sorveglianza che per de-escalation dell'antibioticoterapia (**Broncoaspirato 1/2 volte a settimana**, preferire BAL se possibile FOB);
- Esami virologici su sangue a cadenza settimanale in particolare per la ricerca virus erpetici (EBV-CMV-HSV1-HSV2-HHV6) su plasma soprattutto in paziente con CD4 < 400 o linfociti < 1000;
- Eventuale ricerca di galattomannano su BAL e siero, in modo particolare in paziente immunodepressi;
- Ripetere tampone per la ricerca di Sars-Cov2 (per monitoraggio clearance virale) ogni 5 gg (ricerca su campione di broncoaspirato); in arrivo i test antigenici per i controlli, che NON rilevano la replica residua non significativa.

Esame obiettivo giornaliero

▪ Profondità di sedazione, possibilità di riduzione del piano sedativo

▪ Ventilatore:

- Posizionamento tubo endotracheale (pervietà, profondità) e connessioni del circuito
- Modalità di ventilazione, livello di supporto, parametri ventilatori
- Misure statiche e dinamiche, dissincronie paziente-ventilatore
- Weaning, SBT, possibilità di estubazione, supporto ventilatorio post-estubazione

Se possibile controllo ecografico **Lung Ultrasound – POCUS**

SUPPORTO CARDIOVASCOLARE

Titolare i fluidi sulla base della valutazione clinica. Inizialmente il paziente può presentarsi ipovolemico (scarso input idrico, diarrea, febbre). Consentito un bilancio idrico in lieve positivo per le prime 48 h in ICU. Dopo le prime 48 ore, evitare boli di cristalloide e fluidi di mantenimento. Prediligere basse dosi di vasopressore per mantenere adeguate pressioni di perfusione. Seguire il bilancio idrico cumulativo, con l'obiettivo di mantenere un bilancio idrico in pareggio. Considerare l'avvio di terapia diuretica in presenza di sovraccarico idrico.

CRRT (Cytosorb/oxyris)

Cytosorb si prospetta un utile terapia adiuvante nella gestione delle sindromi iperinflammatorie COVID correlate. Lo schema terapeutico utilizzato da alcuni centri prevede un uso continuativo e aggressivo 2+1+1+1 dopo 72 h rivalutazione clinica per definire benefici e decidere se continuare terapia. Rispetto all'uso di farmaci anticitochine potrebbe non esporre a rischio di sovrainfezioni nel paziente ICU. Criteri di utilizzo: paziente con storm citochino in stato di shock con IL6 > 500, pazienti con shock settico.

4. PERCORSO POST-COVID

De escalation dell'ambito di cura per i pazienti in Terapia Intensiva

I pazienti che completano il percorso in area critica possono avere tre destinazioni:

1. paziente che permane positivo SARS-CoV2 in fase di stabilizzazione clinica, trasferimento in un blocco di degenza ordinaria COVID;
2. paziente negativizzato con bisogno di assistenza medica, trasferimento in strutture riabilitative o dimissione in ADI;
3. paziente che ha bisogno di assistenza respiratoria prolungata, riabilitazione respiratoria no COVID se negativo.

Criteri clinici di dimissibilità dalle aree di degenza ordinaria

Nella condizione di affollamento e crescente domanda di assistenza per insufficienza respiratoria acuta, la dimissione dai reparti dell'area COVID viene operata a giudizio clinico, basandosi sugli ordinari criteri di dimissibilità (stabilità clinica, riduzione degli indici di flogosi), in associazione a saturazione $\geq 94\%$ ($\geq 90\%$ per i pazienti con preesistenti problematiche polmonari croniche) in aria ambiente da almeno 48 ore, P/F in aria ambiente >300 da almeno 48 ore; FR <22 a riposo, e disponibilità di un contesto domiciliare adeguato per la prosecuzione dell'isolamento.

Il paziente SARS-CoV2 positivo, con stabilità clinica da >48 ore, miglioramento degli indici di flogosi e predittori di decorso clinico favorevole, se non dimissibile a domicilio per necessità cliniche (ossigenoterapia non invasiva, terapia antibiotica o antivirale) potrà essere trasferito in Clinica Convenzionata per la prosecuzione del percorso diagnostico e terapeutico, con una lettera di indicazione dettagliata del percorso. Questo potrà includere ulteriori controlli clinici o di diagnostici complementari, inerenti la risoluzione della polmonite da COVID 19.

SCHEMA PER LA GESTIONE DOMICILIARE DEI PAZIENTI COVID-19

	TIPOLOGIA DI PAZIENTE	PRESENTAZIONE CLINICA	MONITORAGGIO	TERAPIA FARMACOLOGICA	AZIONI
A	Sintomi molto lievi o assenza di sintomi	- sintomi da raffreddamento - anosmia, ageusia - diarrea	- isolamento domiciliare - controllo della temperatura corporea 2 volte al dì e comunicazione quotidiana al MMG	Nessuna specifica terapia sintomatica. Terapie di supporto a discrezione del medico¹: - pidotimod 2 bust/die a digiuno x 5-10 gg - lattoferrina - quercetina - vitamina D - supplementazione di Vit C, Zn e colecalciferolo se presente deficit di vit. D	In caso di peggioramento clinico (febbre persistente non responsiva a sintomatici, tosse con difficoltà respiratoria) vedi punto B
B	Sintomi lievi con esordio inferiore a 4 giorni, in assenza di fattori di rischio	- febbre >37,5° e < 38,6° - sintomi da raffreddamento - tosse secca stizzosa - eupnoico - anosmia, ageusia - nessuna alterazione della coscienza	- isolamento domiciliare - controllo T °C corporea 2/die e comunicazione quotidiana al MMG - controllo atti respiratori - controllo della saturazione a riposo e dopo walking test (6min) - idratazione, cura dell'alimentazione	- come punto A - aggiungere paracetamolo fino a 1g x3/die in caso di T °C >38	-Attivazione USCA -Se saturazione <94% in assenza di comorbidità vedi punto C

C	Sintomi lievi con esordio inferiore ai 4 giorni e in presenza di almeno 1 dei fattori di rischio sottoelencati: -età >65 -comorbidità (ipertensione, BPCO, patologia cardiovascolare, diabete, obesità, insuff. renale cronica) -gravidanza -immunodepressione	- febbre >37,5° e < 38,6° - sintomi da raffreddamento - tosse secca stizzosa - eupnoico - anosmia, ageusia - nessuna alterazione della coscienza	- valutazione clinica domiciliare USCA - monitoraggio clinico telefonico MMG/USCA previo accordo - controllo autonomo del paziente 2 volte die di T°C e SO2 prima e dopo walking test ad eccezione dei casi in cui è controindicato EVENTUALI (ove possibile e su indicazione dello specialista): - ECG - EGA se saturazione <95% a riposo o dopo walking test - ECOGRAFIA POLMONARE - ESAMI EMATICI (PCR, d-dimero, emocromo, VES, funzione epatica e renale, glicemia, profilo coagulativo, LDH, PCT)	- Come punto A - aggiungere paracetamolo fino a 1g x3/die in caso di febbre >38 - il MMG contatterà ² l'infettivologo, pneumologo o medici che a vario titolo si occupano dell'emergenza COVID esponendo il caso e dopo il consulto valuterà l'eventuale impostazione della terapie domiciliare con: -EBPM se paziente fragile/ allettato, con dosaggio equivalente a 4000Ui / die di enoxaparina sodica -antibiotici (ove indicati) -desametasone (6mg/die) in caso di sintomi persistenti (dopo 6/7 giorni, evitare i primi 7 giorni di malattia) o 40 mg/die predisone o 32 mg/die metilprednisolone o deflazacort 48 mg/die (vedi tabella 3 di equivalenza degli steroidi)	-Attivazione USCA -In caso di sintomatologia persistente o ingravescente oltre il 5° giorno, ove non sia possibile valutazione diagnostica domiciliare e raccordo con specialista per impostazione terapia, valutare invio in PS Covid. NB: in caso di saturazione <93% è sempre preferibile ospedalizzazione NB: in caso di repentino aggravamento chiamare 118 per ospedalizzazione.
---	---	---	--	---	---

D	Sintomi moderati con o senza fattori di rischio	TUTTI I SEGUENTI SEGNI: -tosse secca continua stizzosa -dispnea Almeno uno fra: -FC>100 -astenia marcata con febbre >38°	-valutazione clinica domiciliare USCA - monitoraggio clinico telefonico MMG/USCA previo accordi. Ove possibile è preferibile effettuare videochiamata per controllare visivamente lo stato del paziente - controllo autonomo del paziente 4 volte die di temperatura e saturazione prima e dopo walking test ad eccezione dei casi in cui è controindicato EVENTUALI (ove possibile e su indicazione dello specialista): -ECG -EGA se saturazione <95% a riposo o dopo walking test -ECOGRAFIA POLMONARE -ESAMI EMATICI (PCR,d-dimero, emocromo, VES, funzione epatica e renale, glicemia, profilo coagulativo, LDH, PCT e altri esami a giudizio del MMG)	-come punto C -altre terapie a giudizio dello specialista (in caso di farmaci ospedalieri sarà l'USCA a consegnarli al paziente)	-Attivazione USCA NB: è necessaria attivazione 118 e ospedalizzazione in caso di: 1. Saturazione < 93% 2. FR >30 atti/min 3. Peggioramento clinico importante 4. alterazione dei seguenti parametri ematici: -aumento dei neutrofili -diminuzione linfociti <1500 microlitro e piastrine <150.000 microlitro -d-dimero>0,5mg/litro -aumento Nt pro-BNP, procalcitonina>0,5ng/mL -ferritina >600 -LDH>600 -PCR>60
---	---	--	---	--	---

1. Attualmente la somministrazione di tali terapie di supporto non è sostenuta da chiare evidenze di efficacia. Per approfondimento vedi appendice.

2. Resta in carico alle ASL pianificare per ogni sede U.S.C.A. un collegamento telefonico con numero noto ai MMG con possibilità di comunicare con il Servizio di Malattie Infettive o altri.

TERAPIE DI SUPPORTO AD EFFICACIA NON ANCORA DIMOSTRATA

Vitamina D

La revisione di numerosi studi suggerisce che un supplemento di Vitamina D sia raccomandato per ridurre il rischio di infezione da COVID-19 e la severità di malattia. L'obiettivo è il raggiungimento di una concentrazione ematica superiore a 40/60 ng/ml (100-150 ng/ml), attraverso la somministrazione di:

- 10.000 UI a settimana per due settimane
- 5.000 UI la terza settimana

Zinco

Lo zinco regola la proliferazione, differenziazione, maturazione e funzionamento di leucociti. E' coinvolto nella modulazione delle risposte infiammatorie. Esperimenti *in vitro* dimostrano che lo Zinco (Zn^{2+}) possiede attività antivirale attraverso l'inibizione della SARS-CoV RNA polimerasi. Può avere un effetto protettivo come terapia preventiva e adiuvante del COVID-19. Nonostante la presenza di risultati sperimentali sull'effetto protettivo dell'integrazione con Zn^{2+} in corso di infezione da SARS-CoV-2, dati clinici ed epidemiologici devono ancora essere integrati.

Famotidina

E' un antagonista del recettore dell'istamina-2 che inibisce la produzione di acido gastrico. Recenti studi hanno identificato la famotidina come uno dei farmaci con maggiore probabilità di inibire la proteasi simile alla 3-chimotripsina che elabora proteine essenziali per la replicazione virale.

Dosaggio: compresse da 40 mg, max 2/die

Sono in corso studi controllati randomizzati per studiare l'efficacia e la sicurezza dell'uso di dosi elevati di famotidina per via endovenosa in pazienti ospedalizzati con COVID-19.

Lattoferrina

E' una glicoproteina dotata di attività antivirale e antibatterica. La lattoferrina potrebbe contrastare l'infezione e l'infiammazione del SARS-CoV-2 agendo sia come barriera naturale della mucosa respiratoria e intestinale sia agendo sul metabolismo del ferro. E' in grado di down-regolare le citochine proinfiammatorie e di potenziare la risposta immunitaria. E' capace di sottrarre il ferro non legato ai fluidi corporei e dalle aree di flogosi così da evitare il danno prodotto dai radicali tossici dell'ossigeno e diminuire la disponibilità di ioni ferrici per i microorganismi che invadono l'ospite. Non sono ancora disponibili dati scientifici sufficienti.

Indometacina

L'indometacina, un potente farmaco anti-infiammatorio e antipiretico che agisce sugli enzimi COX 1/2, sembra avere il potenziale per diventare un trattamento efficace per i pazienti infettati da SARS-CoV-2. Può essere utilizzato non solo per le sue proprietà antipiretiche ma anche per migliorare l'ossigenazione nei pazienti con sindrome da distress respiratorio acuto e per ridurre livelli di interleuchina 6 proinfiammatoria. Sono stati valutati diversi regimi di dosaggio per la formulazione a rilascio immediato e la formulazione a rilascio prolungato.

I regimi di dosaggio migliori sembrano essere:

- 50 mg tre volte al giorno per la formulazione a rilascio immediato;
- 75 mg due volte al giorno per la formulazione a rilascio prolungato.

Resveratrolo

È stato riportato che il resveratrolo, un composto polifenolico naturale, mostra proprietà antivirali contro una varietà di patogeni virali in vitro e in vivo. Sebbene non ci siano dati sull'uso del resveratrolo negli esseri umani infetti da SARS-CoV-2, gli studi dimostrano che questo composto può essere un agente antivirale aggiuntivo da considerare. Sebbene il dosaggio nell'uomo non sia noto, il resveratrolo è considerato sicuro se assunto a dosi supplementari.