

# Linee Guida Cinesi sulla Gestione di COVID-19

## Versione 7°

Pubblicate in data 3/3/2020 dalla

Commissione della Salute Nazionale della R.P.C.

e dall'Amministrazione Nazionale della Medicina Tradizionale della R.P.C.

Tradotto da Jinwei Sun

In considerazione della scarsa letteratura medica e scientifica attualmente disponibile nella gestione dei pazienti affetti da COVID-19 (Corona Virus Disease-2019) e in quanto dovere come medico nella diffusione della conoscenza medica, ho pensato di tradurre la settima versione delle Linee Guida Cinesi Provvisorie sulla Gestione di COVID-19, pubblicata in data 3/3/2020, dalla lingua cinese in lingua italiana per eventuale consultazione.

Anticipatamente vi chiedo la vostra comprensione nell'eventualità in cui potrei essere stato poco chiaro, considerando il poco tempo avuto a disposizione per la traduzione e la rapidità con cui si sta diffondendo la malattia non solo nel territorio italiano ma anche in quello mondiale, profilandosi come una pandemia.

Ringrazio il dottor Enrico Ammirati dell'AAST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda per avermi dato questa idea, la prof.ssa Cristina Giannattasio dell'Università degli Studi di Milano-Bicocca e il dottor Marco Mascitti dell'Università Politecnica delle Marche per il sostegno.

## **I. Caratteristiche del patogeno**

Il SARS-CoV-2 (Coronavirus 2 della SARS) è l'agente eziologico del COVID-19 (Corona Virus Disease-2019), appartenente al genere beta Coronavirus. Possiede un envelope e ha un diametro di 60-140 nm. Esso differisce geneticamente in modo considerevole da SARS-CoV e da MERS-CoV. Gli studi attuali dimostrano una omologia tra SARS-CoV-2 e coronavirus bat-SARS-like superiore a 85%. Mediante coltura in vitro, il SARS-CoV-2 può essere identificato nelle cellule epiteliali respiratorie umane dopo circa 96 ore. Il SARS-CoV-2 è sensibile ai raggi ultravioletti e al calore, può essere inattivato dal calore con temperatura di 56 °C per 30 minuti e dai solventi lipidici come etere, etanolo 75%, disinfettanti contenenti cloro, acido peracetico e cloroformio, tranne la clorexidina.

## **II. Epidemiologia**

1. **Fonte di infezione:** attualmente le fonti principali di infezione sono le persone infette da SARS-CoV-2. Anche i soggetti portatori asintomatici possono diventare fonte di infezione.
2. **Vie di trasmissione:** le principali vie di trasmissioni sono via droplet e da contatto ravvicinato. È possibile anche la trasmissione via airborne in caso di esposizione prolungata ad un ambiente chiuso in presenza di virus nell'aria. Visto che il virus si isola anche nelle feci e nelle urine, bisogna prestare attenzione alle trasmissioni da contatto o per via airborne, in caso di aerosolizzazione, nell'ambiente da essi inquinato.
3. **Popolazione suscettibile:** tutte

## **III. Anatomia patologica**

Le alterazioni anatomopatologiche descritte derivano dai limitati studi autoptici e dall'osservazione dei campioni biotici.

### **1. Polmoni**

I polmoni possono presentare consolidazioni di diverso grado.

Negli alveoli si possono trovare siero e fibrina, le cellule infiammatorie principalmente riscontrate sono i monociti e i macrofagi e spesso anche i neutrofili polimorfonucleati. C'è l'iperplasia degli pneumociti di tipo II con associata disepitelizzazione. All'interno degli pneumociti di tipo II e dei macrofagi possono essere presenti dei corpi di inclusione. Nel setto i capillari presentano iperemia e micro-trombi, possono trovarsi i monociti e linfociti di aspetto edematoso. Il parenchima polmonare presenta emorragie e necrosi focali, fino anche ad un infarto emorragico. L'essudato presente in una parte degli alveoli può consolidarsi e si può verificare un quadro di fibrosi polmonare.

La mucosa dei bronchi può presentare aree di disepitelizzazione e si possono anche formare dei tappi mucosi. Una piccola parte degli alveoli possono avere iperinsufflazione, con rottura dei setti interalveolari ed eventuale formazione di cisti.

Al microscopio elettronico all'interno del citoplasma delle cellule epiteliali della mucosa bronchiale e degli pneumociti di tipo II si possono osservare particelle virali. L'esame immunoistochimico può evidenziare gli antigeni virali in una parte delle cellule epiteliali e dei macrofagi, mentre la RT-PCR (Real-Time Polymerase Chain Reaction) può rilevare la presenza degli acidi nuclei del virus.

### **2. Milza, linfonodi portali epatici e midollo osseo**

La milza si riduce di dimensione, può presentare emorragie e necrosi focali. I linfociti si riducono notevolmente di numero e vanno in necrosi ed i macrofagi proliferano con fenomeni fagocitici. Agli esami immunoistochimici la milza e i linfonodi presentano una riduzione dei linfociti T CD4+ e CD8+. Nel midollo le cellule di tutt'e tre le linee (eritroide, mieloide e megacariocitaria) si riducono di numero.

### **3. Cuore e vasi**

I cardiomiociti possono presentare degenerazioni e necrosi cellulari, nell'interstizio si possono osservare alcuni monociti, linfociti e/o neutrofili polimorfonucleati. Una parte dei vasi presentano disepitelizzazione, vasculite e formazione di micro-trombi.

### **4. Fegato e colecisti**

Il fegato presenta epatomegalia, col colore rosso scuro. Gli epatociti degenerano, presentano necrosi cellulare in presenza di infiltrato neutrofilo. I sinusoidi epatici sono iperemici con eventuali micro-trombi e si presenta infiltrato linfocitario e neutrofilo negli spazi portalici. La colecisti si presenta distesa.

### **5. Reni**

Nella capsula di Bowman si forma l'essudato fibrinoso, i tubuli renali presentano degenerazioni epiteliali e disepitelizzazione. Nell'interstizio i capillari sono iperemici, con eventuali micro-trombi, e si può verificare fibrosi interstiziale.

### **6. Altri organi**

Il parenchima cerebrale presenta iperemia ed edema con degenerazioni di una parte dei neuroni. I surreni presentano necrosi focali. Le mucose esofagee, gastriche e intestinali presentano, con gradi variabili, degenerazioni, necrosi e disepitelizzazione.

## **IV. Manifestazioni cliniche**

### **1. Clinica**

In base alle attuali indagini epidemiologiche l'incubazione dura da 1 a 14 giorni, solitamente da 3 a 7 giorni.

Le manifestazioni principali sono febbre, tosse secca e astenia. In una minoranza dei pazienti si associano sensazione di ostruzione nasale, rinorrea, faringodinia, mialgia e diarrea, ecc. Nei pazienti con forma severa della malattia spesso a distanza di una settimana dall'inizio della malattia si manifestano dispnea e/o ipossiemia, nei pazienti critici/molto gravi è possibile una rapida progressione ad ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome), shock settico, acidosi metabolica difficilmente correggibile, deficit di coagulazione e infine MOF (Multiple Organ Failure). Degno di nota è il fatto che i pazienti con forma severa e forma molto severa possano presentare una febbre lieve o addirittura non avere febbre evidente.

Una parte dei bambini e i neonati possono presentare una clinica atipica, che consiste in sintomi gastrointestinali, come vomito, diarrea, ecc., sonnolenza o ipersonnia e tachipnea.

I pazienti lievi manifestano solo febbre lieve, astenia, ecc. in assenza di sintomi da polmonite.

Stando ai casi trattati fino ad ora, la maggior parte dei pazienti ha una prognosi buona mentre una piccola parte sviluppa una malattia severa. Gli anziani e i pazienti con comorbilità di base hanno una prognosi peggiore. Le donne gravide affette da polmonite da COVID-19 hanno un decorso simile ai pazienti di età simile. I bambini in genere hanno una sintomatologia più lieve.

## 2. Esami di laboratorio

- a) Esami ematochimici: nella fase iniziale della malattia la conta dei globuli bianchi (GB) risulta nella norma o tende a diminuire, può comparire linfopenia. Una parte dei pazienti può presentare un rialzo di transaminasi, lattato deidrogenasi (LDH), creatin chinasi (CPK) e mioglobina. Una parte dei pazienti gravi può presentare rialzo di troponina T (TnT). Nella maggioranza dei casi si osserva incremento di proteina C reattiva (PCR) e velocità di eritrosedimentazione (VES) in assenza di aumento di procalcitonina (PCT). I pazienti gravi presentano aumento di D-dimero e linfopenia progressiva. I pazienti gravi e quelli molto gravi spesso hanno aumento di citochine infiammatorie.
- b) Esame eziologico e sierologia:
  - I. Esame eziologico: RT-PCR e/o NGS (Next Generation Sequencing) possono rilevare la presenza di acidi nucleici virali nei tamponi oro-faringei, nell'espettorato e negli altri campioni provenienti dalle basse vie respiratorie, nel sangue e nelle feci. I campioni di scelta per maggior accuratezza del test sono quelli provenienti dalle basse vie respiratorie (espettorato o BAL). Una volta raccolto il campione, va analizzato il prima possibile.
  - II. Sierologia: le IgM specifiche contro SARS-CoV-2 solitamente si positivizzano dopo 3-5 giorni dall'inizio della malattia, le IgG nella fase di convalescenza presentano un titolo 4 volte superiore rispetto a quello della fase acuta.
3. **Radiologia toracica:** nella fase iniziale della malattia si presenta un pattern nodulare e/o interstiziale, soprattutto nella periferia del parenchima. Successivamente si sviluppano bilateralmente pattern a vetro smerigliato, pattern infiltrativo. I pazienti severi possono presentare pattern di consolidazione mentre il versamento pleurico è poco frequente.

## V. Diagnosi della malattia

### 1. Casi sospetti

- a) Criteri epidemiologici:
  - I. Nei 14 giorni precedenti all'inizio della malattia viaggio o permanenza nelle zone rosse (Wuhan se in Cina) o nelle sue zone limitrofe.
  - II. Nei 14 giorni precedenti all'inizio della malattia contatti con i pazienti SARS-Cov-2 positivi.
  - III. Nei 14 giorni precedenti all'inizio della malattia contatti con le persone provenienti dalle zone rosse (Wuhan se in Cina) o dalle sue zone limitrofe, oppure contatti con i pazienti con febbre o con sintomi respiratori che provengono da un quartiere in cui sono segnalati casi di COVID-19.

- IV. Presenza di piccoli focolai (entro due settimane comparsa di più di 2 casi di febbre e/o sintomi respiratori in gruppi di persone come: famiglia, ufficio di lavoro, classe di una scuola, ecc.).
- b) Criteri clinici:
  - I. Febbre e/o sintomi respiratori.
  - II. Presenza di quadri radiologici sopracitati.
  - III. Nella fase iniziale della malattia normale conta leucocitaria o leucopenia, normale conta linfocitaria o linfopenia.

Casi sospetti: 1 criterio epidemiologico e 2 criteri clinici. In assenza di criteri epidemiologici, presenza di 3 criteri clinici.

## 2. Casi accertati

I casi sospetti che presentano anche uno dei seguenti criteri eziologici:

- a) Positività con riscontro di acidi nucleici virali all'RT-PCR.
- b) NGS positivo.
- c) Positività sierologica a IgM e IgG specifiche, positivizzazione di IgG oppure il titolo di IgG nella fase di convalescenza risulta 4 volte superiore a quello nella fase acuta.

## VI. Classificazione delle forme cliniche

- 1. **Forma lieve:** sintomatologia lieve, alla radiologia non si osservano segni da polmonite.
- 2. **Forma moderata:** presenta febbre, sintomi respiratori, ecc. alla radiologia si osservano segni da polmonite.
- 3. **Forma severa:**
  - a. Adulti che presentano uno qualsiasi dei seguenti criteri:
    - i. Tachipnea, atti respiratori (RR)  $\geq 30$  atti/min.
    - ii. Saturazione (SpO<sub>2</sub>)  $\leq 93\%$  a riposo (in aria ambiente).
    - iii. Pressione parziale di ossigeno (PaO<sub>2</sub>)/frazione inspiratoria di ossigeno (FiO<sub>2</sub>)  $\leq 300$  mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa). Nell'alta altitudine (superiore a 1000 m) si deve correggere PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> con la formula seguente: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> x [pressione atmosferica (mmHg)/760].
    - iv. Alla radiografia toracica segni di marcata progressione (>50%) in 24-48 ore.
  - b. Bambini che presentano uno qualsiasi dei seguenti criteri:
    - i. Tachipnea (< 2 mesi, RR  $\geq 60$  atti/min; 2-12 mesi, RR  $\geq 50$  atti/min; 1-5 anni, RR  $\geq 40$  atti/min; > 5 anni, RR  $\geq 30$  atti/min), tranne casi di tachipnea da ipertermia e pianti.
    - ii. SpO<sub>2</sub>  $\leq 92\%$  a riposo (in aria ambiente).
    - iii. Respiro con i muscoli respiratori accessori, cianosi, respiri intermittenti con pausa.
    - iv. Ipersonnia, convulsione
    - v. Rifiuto dei cibi o difficoltà nell'alimentarsi, segni da disidratazione.
- 4. **Forma molto severa:** presenta uno qualsiasi dei seguenti criteri:
  - a. Comparsa di insufficienza respiratoria, che necessita di ventilazione meccanica.
  - b. Comparsa di shock

- c. Insufficienza di altri organi necessitanti di ricovero in Unità di Terapia Intensiva (ICU).

## **VII. Red flag della forma severa e di quella molto severa**

### **1. Adulti:**

- a. Linfocitopenia progressiva.
- b. Aumento progressivo di citochine infiammatorie come interleuchina-6 (IL-6), PCR.
- c. Aumento progressivo di LDH.
- d. Progressione rapida di alterazioni radiologiche polmonari in poco tempo.

### **2. Bambini:**

- a. Aumento della frequenza respiratoria.
- b. Alterazioni nei riflessi, ipersonnia.
- c. Aumento progressivo di LDH.
- d. Presenza alla radiologia toracica di infiltrazione bilaterale o in più lobi polmonari, versamento pleurico o rapida progressione delle alterazioni radiologiche.
- e. Neonati inferiori a 3 mesi oppure in presenza di comorbidità (cardiopatia congenita, displasia broncopolmonare, malformazioni congenite delle vie respiratorie, emoglobinopatia, mal nutrizione severa, ecc.) o stato di immunodeficienza o di immunodepressione (uso prolungato di immunosoppressori).

## **VIII. Diagnosi differenziale**

1. Diagnosi differenziale tra la forma lieve di COVID-19 e l'infezione delle alte vie respiratorie da altri agenti patogeni virali.
2. Diagnosi differenziale tra polmonite da SARS-CoV-2, polmonite da altri virus (come virus dell'influenza, adenovirus, virus respiratorio sinciziale (RSV), ecc.) e polmonite da micoplasma. Soprattutto per i casi sospetti possibilmente eseguire precocemente test come RT-PCR e test sierologici, oltre ai test rivolti ai patogeni comuni delle vie respiratorie.
3. Diagnosi differenziale anche con le forme non infettive, come quelle da vasculite, da dermatomiosite, polmonite organizzata criptogenetica (COP), ecc.

## **IX. Segnalazione dei casi**

Quando si ha un caso sospetto, si deve immediatamente isolarlo e chiedere un consulto specialistico (infettivologico). Se alla consulenza si conferma il caso sospetto, si deve segnalare via web il caso entro 2 ore. Inoltre, effettuare la raccolta dei campioni per eseguire il test alla ricerca degli acidi nucleici virali e si deve eventualmente trasferire il paziente sospetto nell'ospedale di riferimento in modo sicuro. Per i pazienti che sono entrati in contatto stretto col caso sospetto si consiglia la ricerca degli acidi nucleici virali anche per loro, anche in caso di positività ad altri patogeni respiratori.

Quando il caso sospetto ha due test della ricerca di acidi nucleici negativi consecutivamente (a distanza di almeno 24 ore tra raccolta dei campioni) e negatività di IgM e IgG a distanza di 7 giorni dall'inizio della malattia, si può escludere la diagnosi di COVID-19.

## **X. Trattamento**

I casi sospetti e quelli accertati vanno ricoverati e trattati nelle strutture che sono dotate di condizioni necessarie per effettuare un isolamento efficace. I casi sospetti vanno isolati nelle stanze singole, invece più casi accertati possono essere messi nella stessa stanza.

I pazienti con forma molto severa vanno prontamente ricoverati in ICU.

### **1. Trattamento standard**

- a. Riposo a letto, garantire introito calorico, prestare attenzione all'omeostasi corporea, all'equilibrio idro-elettrolitico, monitoraggio attento dei parametri vitali come SpO<sub>2</sub>, ecc.
- b. In base al decorso controllare emocromo, esame urine, PCR, funzionalità epatica, funzionalità renale, enzimi miocardici, LDH, CPK, coagulazione, EGA (emogasanalisi), radiologia toracica, ecc. Controllare citochine infiammatorie se disponibili.
- c. Supporto tempestivo con ossigenoterapia, tra cui cannula nasale, maschera reservoir e ossigeno ad alti flussi per via nasale. Se disponibile, anche trattamento con combinazione di idrogeno e ossigeno (H<sub>2</sub>/O<sub>2</sub>: 66.6%/33.3%).
- d. Farmaci antivirali: interferone-alfa (per adulti 5.000.000 U alla volta oppure dosi equivalenti, con aggiunta di 2 mL di acqua sterile, per inalazione aerosol 2 volte/die), lopinavir/ritonavir (per adulti 200 mg/50 mg 2 cp x 2/die, non superare 10 giorni di trattamento), ribavirina (consigliato uso in associazione con interferone-alfa oppure lopinavir/ritonavir, per adulti 500 mg ad ogni infusione ev., 2-3 infusioni ev./die, non superare 10 giorni di trattamento), cloroquina (per adulti tra 18-65 anni. Se peso ≥ 50 kg, 500 mg x 2/die per 7 giorni; se peso < 50 kg, 500 mg x 2/die nei primi due giorni, 500 mg x 1/die dal terzo fino al settimo giorno), umifenovir (Arbidol) (per adulti 200 mg x 3/die, con durata di trattamento fino a 10 giorni). Prestare attenzione alle reazioni avverse dei farmaci, alle loro controindicazioni (controindicata cloroquina nei soggetti cardiopatici) e alle loro interazioni con altri farmaci. Durante il trattamento valutare continuamente l'efficacia dei farmaci in uso. Si sconsiglia associazione di 3 o più farmaci antivirali sopracitati. In caso di comparsa di effetti collaterali, si consiglia pronta sospensione. Durante il trattamento delle pazienti gravide affette da COVID-19 bisogna considerare l'età gestazionale, possibilmente ricorrere ai farmaci con minor effetto sul feto. Inoltre, si dovrebbe considerare un'eventuale interruzione di gravidanza per la prosecuzione delle cure, previo consenso informato.
- e. Antibiotici: evitare uso inappropriato o indiscriminato di antibiotici, soprattutto quelli ad ampio spettro d'azione.

### **2. Trattamento della forma severa e di quella molto severa**

- a. Principi di base: trattare in base alla clinica, prevenire e trattare tempestivamente le complicanze, trattare le patologie di base, prevenire le infezioni secondarie, supportare prontamente l'insufficienza degli organi.
- b. Supporto respiratorio:



- i. Ossigeno terapia di base: i pazienti con forma severa dovrebbero ricevere ossigenoterapia tramite cannula nasale o maschera facciale. Bisogna valutare tempestivamente se vi è miglioramento della dispnea e/o dell'ipossiemia.
- ii. Ossigenoterapia ad alti flussi per via nasale o ventilazione meccanica non invasiva: quando l'ossigenoterapia di base non riesce ad alleviare la dispnea e/o l'ipossiemia, si può considerare di usare ossigenoterapia ad alti flussi o ventilazione meccanica non invasiva. Se entro poco tempo (1-2 ore) non si ottiene un miglioramento clinico o addirittura si ha un peggioramento clinico, bisogna procedere tempestivamente con intubazione endotracheale e ventilazione meccanica invasiva.
- iii. Ventilazione meccanica invasiva: adottare strategia di ventilazione polmonare protettiva, cioè volume corrente piccolo (4–8 mL/kg di peso ideale) e pressione di plateau bassa (<30 cmH<sub>2</sub>O) per la ventilazione meccanica allo scopo di ridurre il danno polmonare indotto dalla ventilazione meccanica. Nel garantire bassa pressione di plateau, si può adottare una PEEP (Positive-End-Expiratory Pressure) alta, garantendo giusta umidificazione delle vie aeree, evitando sedazione prolungata, adottando svezzamento precoce ed iniziando successivamente riabilitazione polmonare. Molti pazienti hanno asincronia paziente-ventilatore, in questi casi si deve prontamente ricorrere ad uso di sedativi e miorilassanti. In base alle secrezioni delle vie aeree, scegliere la modalità di aspirazione endobronchiale a circuito chiuso. In caso di necessità eseguire broncoscopia per scegliere la strategia di trattamento.
- iv. Trattamento di salvataggio: per i pazienti con ARDS severa, si consiglia espansione polmonare. Se le risorse personali lo consentissero, si dovrebbe eseguire la ventilazione in posizione prona per almeno 12 ore ogni giorno. Per coloro che ottengono effetto scarso con ventilazione meccanica in posizione supina, se possibile, si deve considerare ECMO (ExtraCorporeal Membrane Oxygenation), le cui indicazioni sono: 1) PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> persistentemente < 80 mmHg per almeno 3-4 ore con FiO<sub>2</sub> > 90%; 2) pressione di plateau ≥ 35 cmH<sub>2</sub>O. Nei pazienti con sola insufficienza respiratoria la prima scelta è ECMO veno-venoso. In caso di necessità di supporto circolatorio, la prima scelta è ECMO veno-arterioso. Quando si ha il controllo della patologia di base in associazione ai segni di recupero cardio-polmonare, si può tentare lo svezzamento.
- v. Supporto di circolo: alla base di un adeguato riempimento volemico, migliorare la microcircolazione, usare i farmaci vasoattivi, monitorare attentamente la pressione arteriosa, la frequenza cardiaca, la variazione del flusso urinario, i lattati e l'eccesso di basi (tramite EGA), se necessario effettuare monitoraggio emodinamico invasivo o non, come ecografia Doppler, ecocardiografia, monitoraggio invasivo della pressione arteriosa e di PiCCO (Pulse Contour Continuous Cardiac Output). Durante la gestione dei pazienti, prestare attenzione al bilancio idrico, evitando eccessivo riempimento o svuotamento. In caso di incremento della frequenza cardiaca maggiore del 20% rispetto alla frequenza basale o calo pressorio maggiore del 20%

rispetto al valore basale, in associazione alla scarsa perfusione periferica e alla contrazione di diuresi, ecc., si deve attentamente valutare l'eventuale insorgenza di condizioni come shock settico, emorragia gastrointestinale, insufficienza cardiaca, ecc.

- vi. Insufficienza renale e terapia sostitutiva renale: in caso di danno renale nei pazienti con forma molto severa, bisogna attivamente cercarne la causa, come ipovolemia, nefrotossicità da farmaci, ecc. Nel trattamento dei pazienti con insufficienza renale bisogna prestare attenzione al bilancio idro-salino e all'equilibrio acido-base; nel supporto nutrizionale bisogna prestare attenzione al bilancio dell'azoto, alla supplementazione calorica e dei micronutrienti, ecc. I pazienti con forma severa possono essere sottoposti a CRRT (Continuous Renal Replacement Therapy), le cui indicazioni sono: 1) iperkaliemia; 2) acidosi; 3) edema polmonare o ipervolemia; 4) gestione del bilancio idrico in caso di MOF.
- vii. Plasma dei pazienti convalescenti: indicato in malattia rapidamente progressiva, forma severa e quella molto severa. Per la somministrazione e la posologia fare riferimento ad "Utilizzo del plasma dei pazienti affetti da polmonite da SARS-CoV-2 in fase di convalescenza".
- viii. Purificazione ematica: il sistema di purificazione ematica comprende plasmaferesi, immunoassorbimento, emoperfusione, emofiltrazione, filtrazione del plasma, ecc., può eliminare le citochine infiammatorie, interrompendo la "tempesta di citochine", di conseguenza riduce il danno all'organismo da reazioni infiammatorie. È indicato nel trattamento della fase intermedia della tempesta di citochine nella forma severa e in quella molto severa.
- ix. Immunoterapia: nei pazienti con polmonite bilaterale estesa e con forma severa, in presenza di elevato livello di IL-6, si può usare tocilizumab. La dose alla prima somministrazione è di 4-8 mg/kg, la dose consigliata è 400 mg, diluita in soluzione fisiologica NaCl 0.9%, con tempo di infusione di almeno 1 ora. In caso di scarso beneficio dopo la prima somministrazione, si può risomministrare una seconda volta alla stessa dose dopo 12 ore dalla prima somministrazione. Le somministrazioni cumulative massime sono due, la dose massima ad ogni somministrazione è di 800 mg. Prestare attenzione agli eventuali eventi avversi. È controindicato nei pazienti con infezioni attive.
- x. Altre terapie  
Nei pazienti con ipossiemia progressiva, rapida progressione radiologica o iperattività infiammatoria, si possono considerare glucocorticoidi per breve periodo (3-5 giorni). Si consiglia una dose equivalente che non supera quella di metilprednisolone 1-2 mg/kg/die. Bisogna prestare attenzione al fatto che dose elevata di glucocorticoidi può rallentare l'eradicazione del SARS-CoV-2 per via dell'effetto immunosoppressivo. Si può usare i fermenti lattici per mantenere l'equilibrio del microbiota intestinale e prevenire le infezioni secondarie.

Per bambini con forma severa e quella molto severa si possono considerare le gammaglobuline ev.

Le donne gravide affette da forma severa o molto severa della malattia dovrebbero interrompere la gravidanza con il parto cesareo come modalità di prima scelta.

I pazienti affetti da COVID-19 spesso soffrono di ansia e paura, quindi è indicato il consulto psicologico.

### **3. Medicina tradizionale cinese**

## **XI. Criteri di dimissione e post-dimissione**

### **1. Criteri di dimissione:**

- a. Ritorno alla normale temperatura corporea per più di 3 giorni.
- b. Miglioramento notevole della sintomatologia respiratoria.
- c. Miglioramento notevole dei segni radiologici.
- d. Negatività della ricerca di acidi nucleici nei campioni provenienti dalle vie aeree, come tampone orofaringeo, espettorato, ecc., per due volte consecutive (a distanza di almeno 24 ore tra la raccolta dei campioni).

I pazienti che soddisfano i criteri sopracitati possono essere dimessi.

### **2. Post dimissione:**

- a. L'ospedale di riferimento deve mantenere contatto con la struttura sanitaria locale, dove il paziente risiede, e condividere con essa le documentazioni cliniche.
- b. Dopo la dimissione si consiglia la prosecuzione di altri quattordici giorni di isolamento, indossando la mascherina e continuando il monitoraggio della condizione di salute. Se possibile, bisogna stare in una stanza singola ben ventilata, ridurre i contatti ravvicinati con i familiari, mangiare separatamente dagli altri componenti della famiglia, prestare attenzione all'igiene delle mani ed evitare attività all'esterno.
- c. Si consiglia visita di follow-up a distanza di 2 e 4 settimane dalla dimissione.

## **XII. Principi di trasferimento dei pazienti**

Seguire le indicazioni contenute nel “Programma di trasferimento dei pazienti affetti da COVID-19”.

## **XIII. Prevenzione e controllo delle infezioni intraospedaliere**

Attenersi scrupolosamente alle indicazioni fornite dalla “Guida alla prevenzione e al controllo delle infezioni intraospedaliere di COVID-19 (edizione uno)” e dalle “Linee Guida sull'ambito di utilizzo dei dispositivi di protezione individuale per protezione dall'infezione da SARS-CoV-2”.