

Quesiti clinici

le risposte dall'evidence based medicine per la pratica clinica quotidiana

COVID-19, la malattia da nuovo coronavirus (SARS-CoV-2)

1. Introduzione.....	3
Premessa.....	3
Epidemia o pandemia?.....	3
Dove informarsi.....	4
2. Epidemiologia.....	7
L'inizio dell'epidemia.....	7
I numeri dell'epidemia.....	7
I possibili scenari.....	8
La valutazione del rischio dell'ECDC.....	10
3. Che cosa si sa del SARS-CoV-2.....	13
La carta d'identità dei coronavirus.....	13
Il nuovo coronavirus.....	14
4. Il contagio e la malattia.....	17
Come si trasmette il virus.....	17
Come si manifesta l'infezione.....	22
Le alterazioni di laboratorio.....	24
La diagnostica per immagini.....	25
5. Come fare la diagnosi e come trattare il paziente.....	29
Definizione di caso.....	29
La procedura di conferma diagnostica.....	33
Trattamento del paziente.....	36
6. Come prevenire l'infezione.....	43
Misure di prevenzione per tutta la popolazione.....	43
Misure di prevenzione per gli operatori di servizi/esercizi a contatto con il pubblico.....	45
Misure di prevenzione per gli operatori sanitari.....	45
I dispositivi per la protezione individuale.....	46
7. Come gestire il paziente.....	51
Trasferimento e ricovero.....	53
Pulizia e disinfezione ambientale.....	54
8. Le misure di sanità pubblica.....	56
OMS ed ECDC.....	56
Istituzioni italiane.....	59
9. L'importanza di una corretta comunicazione.....	63
L'approccio comunicativo.....	63
I messaggi chiave.....	66

Questo documento, aggiornato al 28 aprile 2020 (le parti nuove o modificate sono segnalate da un filo verticale rosso a sinistra), fa riferimento a una situazione in continua e rapida evoluzione e pertanto alcune informazioni potrebbero successivamente non risultare aggiornate rispetto alle più recenti disponibili.

Quesiti Clinici – anno 11, n. 2, XII edizione, 28-04-2020

©Editore Zadig via Ampère 59, 20131 Milano
www.zadig.it - e-mail: segreteria@zadig.it
Direttore: Pietro Dri

tel.: 02 7526131 fax: 02 76113040

Autori: Nicoletta Scarpa, Donatella Sghedoni, Maria Rosa Valetto
Revisione: Fabrizio Pregliasco, Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università degli Studi di Milano
Redazione: Maria Rosa Valetto

Un triste addio ai tempi del coronavirus

Questo dossier e il corso sul coronavirus sono stati fortemente voluti dal dottor **Roberto Stella**, presidente dell'Ordine dei Medici di Varese e responsabile formazione della FNOMCeO, che è deceduto il giorno 11 marzo 2020 a seguito di una grave infezione da SARS-CoV-2.

E' stato il primo a sostenere l'importanza della formazione di tutti gli operatori in questa crisi sanitaria e il destino è stato crudele.

A lui va il nostro ringraziamento e il nostro ricordo di un uomo e di un medico sempre pronto a impegnarsi per la professione e per i colleghi, con una mente libera e aperta, sempre positivo e disposto al confronto, il cui sorriso vorremo aveste visto tutti voi.

Il gruppo di lavoro di FadInMed

Anche la British Medical Association ha espresso le condoglianze per la morte dei numerosi medici italiani (il cui [elenco](#), aggiornato quotidianamente, è riportato nel portale della FNOMCeO) e profonda ammirazione per l'impegno e il sacrificio dei nostri medici. Sono stati inoltre invitati i rappresentanti delle associazioni mediche europee a sottoscrivere l'appello alla Commissione europea per la dotazione di DPI efficaci e di test per tutto il personale sanitario europeo.¹

1. British Medical Association. The Italian medical profession and Covid-19. <https://portale.fnomceo.it/wp-content/uploads/2020/03/Letter-to-Italian-Medical-Associations.-March-2020-1.pdf>

1. Introduzione

Punti chiave

- Premessa
- Epidemia o pandemia?
- Dove informarsi

In sintesi

La diffusione del nuovo coronavirus SARS-CoV-2 è in continua evoluzione, i dati si accavallano e spesso sono fonte di fake news e informazioni del tutto incontrollate. Questo dossier vuole fare chiarezza usando solo informazioni *evidence-based*. Sono disponibili comunque online fonti autorevoli e aggiornate in tempo reale per seguire l'andamento della pandemia.

Il nuovo coronavirus SARS-CoV-2 ha rapidamente conquistato le prime pagine di giornali, telegiornali, siti web. Le informazioni scientifiche date sono spesso prive di fondamento o provengono da fonti inattendibili. E' quindi necessario fare chiarezza, in un quadro in continua evoluzione.

Premessa

Le epidemie e le pandemie (qualunque esse siano) sono importanti minacce per la vita e la salute e richiedono grandi sforzi per essere contenute e rese meno gravi. Le difficoltà nella loro gestione dipendono da molteplici fattori, a partire dalla imprevedibilità e mutabilità che le caratterizza, per arrivare all'indispensabilità di coordinamenti internazionali e nazionali, specie nell'attuale situazione di globalizzazione e di interconnessione rapida di persone e merci. Una ulteriore difficoltà consiste nel fornire informazioni tempestive, comprensibili e il più possibile accurate sia agli operatori sanitari sia alla popolazione generale, mantenendo sufficientemente alto il livello di consapevolezza per poter individuare precocemente casi sospetti o accertati, senza tuttavia suscitare allarmismi.

Anche la confutazione di notizie false e non suffragate da fonti attendibili è molto importante per evitare ulteriori danni personali, sociali ed economici: l'ansia e in alcuni casi la psicosi, frutto di notizie incontrollate e allarmistiche, possono provocare discriminazioni totalmente ingiustificate di interi gruppi di popolazione, anche soltanto per l'appartenenza etnica e danneggiare settori economici importanti (come il turismo, il commercio e la ristorazione).

Inoltre, l'eccesso di "prevenzione inutile" può sovraccaricare e intasare i servizi sanitari, indurre costi sanitari inutili (per esempio mascherine protettive, esami diagnostici non indicati, visite non necessarie), sottraendo importanti risorse.

Sono invece da favorire tutti quei comportamenti individuali e sociali non medicalizzanti e a costo minimo o nullo, utili anche per prevenire e mitigare altre patologie e per rafforzare la coesione e il supporto sociale e psicologico, anch'essi fondamentali in un momento di crisi, specie in società individualistiche come quelle occidentali.

Epidemia o pandemia?

Un'epidemia è definita come "la presenza di più casi rispetto all'atteso di una particolare malattia in una determinata area, o in uno specifico gruppo di persone in un determinato periodo di tempo"¹⁻³ e può essere dovuta all'emergenza di un nuovo agente patogeno o a mutazioni genetiche di un agente già esistente, che lo rendono più virulento oppure anche alla recente introduzione di un agente in un ambiente dove non era presente prima, talvolta insieme anche a una diversa suscettibilità della risposta dell'ospite o a nuove modalità di contagio.

Si parla invece di pandemia quando "un'epidemia si diffonde a più continenti o in tutto il mondo". Prima dell'influenza da H1N1 del 2009 la definizione teneva conto anche della gravità della malattia che doveva causare "numeri molto alti di morti e malati". Attualmente la differenza tra pandemia ed epidemia segue solo un criterio di diffusione geografica, anche se psicologicamente una pandemia è percepita dall'opinione pubblica come più grave di un'epidemia.

Il 30 gennaio 2020 l'OMS ha dichiarato che il focolaio internazionale da nuovo coronavirus, identificato il 9 gennaio e denominato successivamente SARS-CoV-2, è un'emergenza di sanità pubblica di rilevanza internazionale (Public Health Emergency of International Concern – PHEIC),⁴ e subito dopo anche il Consiglio dei Ministri ha dichiarato lo stato di emergenza sanitaria anche in Italia.⁵ L'11 marzo 2020 l'OMS ha dichiarato lo stato di pandemia.⁶

Le parole chiave dell'epidemia secondo l'Istituto Superiore di Sanità⁷

Focolaio epidemico Si parla di focolaio epidemico quando una malattia infettiva provoca un aumento nel numero di casi rispetto a quanto atteso all'interno di una comunità o di una regione ben circoscritta. Per individuare l'origine di un focolaio è necessario attivare un'indagine epidemiologica dell'infezione tracciando una mappa degli spostamenti delle persone colpite.

Epidemia Con il termine epidemia si intende la manifestazione frequente e localizzata, ma limitata nel tempo, di una malattia infettiva, con una trasmissione diffusa del virus. L'epidemia si verifica quando un soggetto ammalato contagia più di una persona e il numero dei casi di malattia aumenta rapidamente in breve tempo. L'infezione si diffonde, dunque, in una popolazione costituita da un numero sufficiente di soggetti suscettibili.

Pandemia La pandemia è la diffusione di una malattia in più continenti o comunque in vaste aree del mondo. L'OMS definisce cinque fasi di una pandemia: in ordine la fase interpandemica, la fase di allerta, la fase pandemica, la fase di transizione prima di ritornare alla fase interpandemica. La fase pandemica è caratterizzata da una trasmissione alla maggior parte della popolazione.

Soggetto "asintomatico" È un soggetto che, nonostante sia affetto da una malattia, non presenta alcun sintomo apparente. Esiste un periodo chiamato "incubazione" in cui una malattia infettiva è già presente senza mostrare alcun sintomo: l'incubazione è quindi "asintomatica" e termina quando il paziente avverte i primi sintomi, momento in cui la malattia da "asintomatica" diventa "sintomatica". Una malattia può rimanere asintomatica per periodi brevi o lunghi; alcune malattie possono rimanere asintomatiche per sempre. La presenza di pazienti asintomatici affetti da coronavirus sembra possibile anche nel caso del SARS-CoV-2, tuttavia, secondo l'OMS, le persone sintomatiche sono attualmente la causa più frequente di diffusione del virus.

Quarantena È un periodo di isolamento e di osservazione di durata variabile al quale vengono sottoposte persone che potrebbero portare con sé germi responsabili di malattie infettive. L'origine del termine quarantena si riferisce alla durata originaria di quaranta giorni, che in passato si applicava rigorosamente soprattutto a chi proveniva dal mare. Oggi, il tempo indicato per la quarantena è stato ridotto e varia a seconda delle varie malattie infettive, in particolare relativamente al periodo d'incubazione identificato per quella malattia infettiva. Per il coronavirus la misura della quarantena, con sorveglianza attiva, è stata fissata a quattordici giorni, e si applica agli individui che abbiano avuto contatti stretti con casi confermati di malattia infettiva diffusiva COVID-19, secondo l'Ordinanza del Ministro della Salute del 21 febbraio 2020, Gazzetta Ufficiale 22 febbraio 2020.⁸

Dove informarsi

La pandemia sta diffondendosi e i dati sono in continua evoluzione e mutamento e ancora caratterizzati da notevoli incertezze, ma sono stati forniti in bibliografia siti istituzionali attendibili, in inglese e in italiano, che sono regolarmente aggiornati e che si consiglia di consultare al momento della lettura, per verificare le informazioni più recenti disponibili.

In particolare si rimanda a siti che spesso offrono sezioni differenziate per gli operatori sanitari e per la popolazione generale:

- Ministero della Salute <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/homeNuovoCoronavirus.jsp>
- EpiCentro, dell'Istituto Superiore di Sanità <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/2019-nCoV>
- EpiCentro, dell'Istituto Superiore di Sanità, raccolta di documenti internazionali di riferimento per l'attività di Infection Prevention and Control (IPC) in contesto sanitario e comunitario <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-ipc-documentazione-internazionale>
- OMS <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> e Regione europea dell'OMS <http://www.euro.who.int/en/health-topics/emergencies/novel-coronavirus-2019-ncov>
- European Center for Disease Control (ECDC) <https://www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus-china>
- Centers for Disease Control (CDC), statunitense <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/>
- Center for Health Security della Johns Hopkins University, con aggiornamenti quotidiani ricevibili sul cellulare <http://www.centerforhealthsecurity.org/resources/2019-nCoV/index.html>.

Un altro importante contributo per la conoscenza e l'aggiornamento della comunità scientifica proviene dalle riviste mediche che stanno mettendo a disposizione gratuitamente e in tempo reale gli articoli integrali, che riguardano l'epidemia da SARS-CoV-2:

- *British Medical Journal* <https://www.bmj.com/coronavirus>
- *Lancet* <https://www.thelancet.com/coronavirus>
- *JAMA* <https://jamanetwork.com/journals/jama/pages/coronavirus-alert>
- *New England Journal of Medicine* <https://www.nejm.org/coronavirus>

Si segnala inoltre la sezione dedicata del portale multilingue del Global Health Network <https://coronavirus.tghn.org/>.

I rapporti tecnici dell'ISS

Si segnala che l'Istituto Superiore di Sanità ha avviato la pubblicazione di una serie di Rapporti tecnici ISS¹ dedicati a fornire indicazioni per la prevenzione e il controllo delle infezioni (Infection Prevention and Control, IPC) nell'ambito dell'epidemia in atto.

Di seguito l'elenco dei documenti tecnici che verranno citati per esteso in questo dossier ove necessario:

- Rapporto ISS COVID-19 n. 1/2020. Indicazioni ad interim per l'effettuazione dell'isolamento e della assistenza sanitaria domiciliare nell'attuale contesto COVID-19. <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/pdf/rapporto-covid-19-1-2020.pdf>
- Rapporto ISS COVID-19 n. 2/2020. Indicazioni ad interim per un utilizzo razionale delle protezioni per infezione da SARS-CoV-2 nelle attività sanitarie e sociosanitarie (assistenza a soggetti affetti da COVID-19) nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2. (aggiornamento 28 marzo 2020). https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID+2+Protezioni_REV.V6.pdf/740f7d89-6a28-0ca1-8f76-368ade332dae?t=1585569978473
- Rapporto ISS COVID-19 n. 4/2020. Indicazioni ad interim per la prevenzione e il controllo dell'infezione da SARS-CoV-2 in strutture residenziali sociosanitarie. <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/pdf/rapporto-covid-19-4-2020.pdf>
- Rapporto ISS COVID-19 n. 5/2020. Indicazioni *ad interim* per la prevenzione e gestione degli ambienti *indoor* in relazione alla trasmissione dell'infezione da virus SARS-CoV-2 https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID-19+n.+5_2020+Aria+indoor.pdf/863eacc8-db83-57b9-478f-2a0e9e2065ba?t=1585306794138
- Rapporto ISS COVID-19 n. 6/2020. Procedura per l'esecuzione di riscontri diagnostici in pazienti deceduti con infezione da SARS-CoV-2. https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+COVID-19+n.+6_2020+Autopsie+v27+marzo.pdf/c4b363a1-a246-c36c-d007-ae24ed7e648b?t=1585307031219
- Rapporto ISS COVID-19 n. 7/2020. Raccomandazioni per la disinfezione di ambienti esterni e superfici stradali per la prevenzione della trasmissione dell'infezione da SARS-CoV-2 <https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID-19+n.+7+outdoor+%281%29.pdf/1f007981-e4d1-03f7-8391-1876b3e0abf5?t=1585744240968>
- Rapporto ISS COVID-19 n. 8/2020. Indicazioni ad interim per un appropriato sostegno delle persone nello spettro autistico nell'attuale scenario emergenziale SARS-COV-2. <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/pdf/rapporto-covid-19-8-2020.pdf>
- Rapporto ISS COVID-19 n. 9/2020. Indicazioni ad interim sulla gestione dei fanghi di depurazione per la prevenzione della diffusione del virus SARS-CoV-2. <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/pdf/rapporto-covid-19-9-2020.pdf>
- Rapporto ISS COVID-19 n. 10/2020. Indicazioni ad interim su acqua e servizi igienici in relazione alla diffusione del virus SARS-CoV-2. <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/pdf/rapporto-covid-19-10-2020.pdf>
- Rapporto ISS COVID-19 n. 11/2020. Raccomandazioni per il corretto prelievo, conservazione e analisi sul tampone oro/nasofaringeo per la diagnosi di COVID-19. <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/pdf/rapporto-covid-19-11-2020.pdf>
- Rapporto ISS COVID-19 n. 12/2020. Indicazioni ad interim per servizi assistenziali di telemedicina durante l'emergenza sanitaria COVID-19. <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/pdf/rapporto-covid-19-12-2020.pdf>
- Rapporto ISS COVID-19 n. 13/2020. Raccomandazioni per raccolta, trasporto e conservazione di campioni biologici COVID-19. <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/pdf/rapporto-covid-19-13-2020.pdf>
- Rapporto ISS COVID-19 n. 14/2020. Indicazioni ad interim per un appropriato sostegno delle persone con enzimopenia G6PD (favismo) nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2. <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/pdf/rapporto-covid-19-14-2020.pdf>
- Rapporto ISS COVID-19 n. 15/2020. Indicazioni relative ai rischi di acquisto online di farmaci per la prevenzione e terapia dell'infezione COVID-19 e alla diffusione sui social network di informazioni false sulle terapie. <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/pdf/rapporto-covid-19-15-2020.pdf>

- Rapporto ISS COVID-19 n. 16/2020. Animali da compagnia e SARS-CoV-2: cosa occorre sapere, come occorre comportarsi. <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/pdf/rapporto-covid-19-16-2020.pdf>
 - Rapporto ISS COVID-19 n. 17/2020. Indicazioni ad interim sull'igiene degli alimenti durante l'epidemia da virus SARS-CoV-2. <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/pdf/rapporto-covid-19-17-2020.pdf>
1. Rapporti tecnici IPC. <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-ipc-rapporti-tecnici-iss>

Bibliografia

1. World Health Organization (WHO). WHO pandemic phase description and main actions by phase. https://www.who.int/influenza/resources/documents/pandemic_phase_descriptions_and_actions.pdf?ua=1
2. World Health Organization (WHO). Managing epidemics. Key facts about major deadly diseases. World Health Organization, 2018. <https://www.who.int/emergencies/diseases/managing-epidemics-interactive.pdf>
3. Grennan D. What is a Pandemic. JAMA 2019;DOI:10.1001/jama.2019.0700.
4. World Health Organization (WHO). Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))
5. Consiglio dei Ministri. Delibera del 31 gennaio 2020. Dichiarazione dello stato di emergenza in conseguenza del rischio sanitario connesso all'insorgenza di patologie derivanti da agenti virali trasmissibili. Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 26 del 1° febbraio 2020. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2020/02/01/20A00737/sg>
6. World Health Organization (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
7. Istituto Superiore di Sanità (ISS). Le parole dell'epidemia <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/img/info/Glossario-1.pdf>
8. Ministero della Salute. Ordinanza 21 febbraio 2020. Ulteriori misure profilattiche contro la diffusione della malattia infettiva COVID-19. Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 44 del 22 febbraio 2020. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2020/02/22/20A01220/sg>

2. Epidemiologia

Punti chiave

- L'inizio dell'epidemia
- I numeri dell'epidemia
- I possibili scenari
- La valutazione del rischio dell'ECDC

In sintesi

Iniziata nel dicembre 2019 a Wuhan, in Cina, l'epidemia si è rapidamente diffusa. Modelli matematici suggeriscono comunque che l'andamento del contagio dipende dalle misure di contenimento e prevenzione poste in atto. Il numero di infetti e di morti è in continuo aggiornamento e può essere seguito in tempo reale nel sito degli ECDC e dell'OMS. Tra gli strumenti per seguire l'andamento in Italia dell'attuale pandemia c'è la sorveglianza epidemiologica coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità.

L'inizio dell'epidemia

Il 31 dicembre 2019 le autorità sanitarie cinesi hanno riferito che nella città di Wuhan (provincia di Hubei, Cina centro-orientale) si era sviluppato un focolaio epidemico di casi di polmonite atipica a eziologia non nota.^{1,2} La città è a circa 800 km da Shanghai, raggiungibile in circa 4 ore con il treno ad alta velocità ed è collegata per via aerea alle principali città cinesi, ma anche europee (Italia compresa) e del resto del mondo.

Molti dei casi iniziali riferivano la frequentazione del mercato all'ingrosso del pesce di Wuhan, dove sono in vendita anche animali selvatici di specie disparate, utilizzati a scopo alimentare.¹

Il 9 gennaio 2020 il Center for Disease Control cinese ha comunicato di aver identificato l'agente causale: un nuovo coronavirus, dapprima denominato in via provvisoria 2019-nCoV e ufficialmente chiamato SARS-CoV-2 dall'International Committee on Taxonomy of Viruses l'11 febbraio 2020, che è stato rapidamente sequenziato e messo a disposizione della comunità scientifica e successivamente ha confermato la possibilità di trasmissione interumana del virus.³⁻⁶

Uno studio italiano ha analizzato, utilizzando modelli matematici, le variazioni dei genomi disponibili del virus SARS-CoV-2 per ricostruirne la dinamica evolutiva e ha ipotizzato su basi filogenetiche che l'epidemia abbia avuto origine fra ottobre e novembre 2019. Stando alle stime, a dicembre 2019 R_0 (vedi [box](#)) è passato da 0,8 a 2,4 e il tempo di raddoppio dell'epidemia da 3,6 giorni a 4,1 giorni.⁷

I numeri dell'epidemia⁸⁻¹¹

La situazione epidemiologica nel mondo è in continua evoluzione per avere un quadro della situazione in tempo reale a livello mondiale clicca [qui](#).

Per avere i dati in tempo reale (aggiornati ogni giorno alle 18) della situazione italiana clicca [qui](#).

Il profilo dei contagiati e le caratteristiche dell'infezione

La percentuale di casi con conferma di laboratorio classificata come gravi è del 17% e la letalità (*case fatality rate*, rapporto tra numero di decessi causati dalla condizione e numero di casi accertati) varia dal 4% al 14%.^{12,13} Va sottolineato che, al di là dei casi confermati, non è chiaro quanti siano i soggetti con infezione da SARS-CoV-2 (vedi [Come si trasmette il virus](#)).

Al momento non è stato definito se ci siano gruppi di popolazione particolarmente a rischio, anche se la probabilità di sviluppare un quadro più grave è maggiore negli anziani e in chi ha patologie preesistenti, respiratorie, cardiache o metaboliche (vedi [Come si manifesta l'infezione](#)).⁸

Nel focolaio cinese è stata descritta una prevalenza di casi e letalità negli uomini, ma ciò potrebbe essere dovuto a una maggiore mobilità e probabilità di contatti con la fonte animale primaria, anche se alcuni ricercatori hanno ipotizzato che, sempre analogamente ad altre infezioni virali, possano esserci differenze di genere dovute fra l'altro ai diversi assetti ormonali e immunologici, per favorire in termini evolutivisti la sopravvivenza femminile.¹⁴ Non esistono neppure spiegazioni del fatto che finora siano segnalati rari casi in bambi-

ni e adolescenti. In analogia con l'epidemia SARS, causata da un altro coronavirus, è probabile che il decorso nei giovani sia più favorevole: la SARS aveva infatti una letalità che aumentava all'aumentare dell'età, con meno dell'1% nelle persone sotto i 24 anni, il 6% nella fascia 25-44 anni, il 15% dai 45-64 anni e più del 55% negli ultrasessantacinquenni.¹⁵

La prima sintesi disponibile¹⁶ si riferisce a 72.314 pazienti del focolaio cinese. Tra i 44.672 casi confermati (solo il 62% per l'insufficienza della disponibilità del test) la distribuzione per sottogruppi era la seguente:

- età: <10 anni 1%; 10-19 anni 1%; 20-29 anni 8%; 30-79 anni 87%; ≥80 anni 3%
- gravità della malattia: lieve 81%, grave 14%, critica 5%
- letalità generale 2,3%, casi critici 49%
- letalità per età: ≥80 anni 14,8%; 70-79 anni 8%.

Il personale sanitario rappresentava il 3,8% dei casi confermati, con il 14,8% di casi gravi/critici e 5 decessi. Dall'analisi dell'ISS sugli 8.342 casi risultati positivi in Italia al 9 marzo 2020 emerge che l'1,4% ha meno di 19 anni, il 22% è nella fascia di età tra i 19 e i 50 anni, il 37,4% tra i 51 e i 70 anni, e il 39,2% ha più di 70 anni, per un'età mediana di 65 anni. Il 62,1% sono maschi.

Il tempo mediano trascorso tra la data di insorgenza dei sintomi e la diagnosi è di 3-4 giorni. Il 10% dei casi è asintomatico, il 5% con pochi sintomi, il 30% con sintomi lievi, il 31% è sintomatico, il 6% ha sintomi gravi e il 19% critici. Il 24% dei casi esaminati è ospedalizzato. L'analisi conferma che il 56,6% delle persone decedute ha più di 80 anni, e due terzi di queste ha tre o più patologie croniche preesistenti.¹⁷

Circa le caratteristiche dei pazienti deceduti l'ISS il 17 marzo ha pubblicato un report dal quale emerge che l'età media dei decessi è 79,5 anni, i sintomi più comuni presentati al momento del ricovero sono dispnea e febbre, meno comuni invece tosse, diarrea ed emottisi. L'insufficienza respiratoria è stata la complicanza più comune (97,2% dei casi). Il danno renale acuto ha interessato il 27,8%, seguito da danno miocardico acuto (10,8%) e sovrainfezione (10,2%). Per quanto riguarda i decessi sotto i 50 anni, al 17 marzo sono stati registrati 17 pazienti deceduti da COVID-19. Si tratta di soggetti di sesso maschile con patologie preesistenti gravi (patologie cardiovascolari, renali, psichiatriche, diabete, obesità).¹⁸

L'analisi dei pazienti deceduti positivi a SARS-CoV-2 (n=16.654) conferma le tendenze osservate fino a oggi. Consolida quanto già noto sulle comorbilità (il 3,5% dei pazienti non ha alcuna patologia, il 14,8% presenta 1 patologia, il 20,7% 2 patologie e il 61% 3 o più patologie) e sui tempi della progressione clinica (valori medi: trascorrono 10 giorni dall'insorgenza dei sintomi al decesso, 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi al ricovero in ospedale, 5 giorni dal ricovero in ospedale al decesso; il tempo intercorso dal ricovero in ospedale al decesso è di 7 giorni per coloro che sono trasferiti in rianimazione, di 4 giorni per coloro che non sono trasferiti).^{18a}

Secondo l'ECDC l'analisi dei casi mostra che il SARS-CoV-2 causa una malattia lieve (cioè non polmonite o polmonite lieve) in circa l'80% dei casi e la maggior parte dei casi guarisce, il 14% ha una malattia più grave e il 6% ha una malattia critica. La grande maggioranza delle forme critiche e dei decessi si sono verificati tra gli anziani e quelli con altre condizioni croniche di fondo.¹⁰

Occorre inoltre sottolineare l'alto numero di operatori sanitari contagiati. La Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici (FNOMCeO) ha pubblicato lo scorso 17 marzo un appello nel quale segnala che su 2.300 operatori sanitari positivi l'80% (quasi 1.900) sono medici e infermieri e che le prospettive sono quelle di un rischio altissimo a causa della mancanza di DPI adeguati e dello stress dovuto alla carenza di personale organico.¹⁹

Al 27 aprile l'ISS segnala che sono 20.618 gli operatori sanitari italiani contagiati.²⁰

I possibili scenari

Pur tenendo conto del fatto che numerosi fattori importanti delle caratteristiche e della storia naturale del virus sono ancora sconosciuti o incerti, i ricercatori dell'università di Hong Kong hanno stimato la possibile evoluzione dell'epidemia, considerando anche le misure sanitarie di mitigazione dell'epidemia, comprese le limitazioni nei viaggi a partire dal 24 gennaio.²¹

Viene evidenziato che poiché gli individui infetti con sintomi lievi, probabilmente numerosi, non cercano assistenza medica, sono probabili una sottostima e un ritardo nella registrazione dei casi, dovuta anche al tempo necessario per i test di conferma. Gli autori sostengono che nel tempo intercorso fra i primi casi accertati a Wuhan e l'effettivo blocco dei trasporti e dei viaggi è probabile che altre grandi città cinesi abbiano importato dei casi e che si verificheranno altri focolai con una latenza di qualche settimana rispetto a quello originale.

Inoltre uno report dell'Imperial College di Londra²² ha stimato che, anche se le restrizioni ai viaggi da e per la Cina possono aver ridotto il numero assoluto di viaggiatori, ben due terzi dei casi di infezione da SARS-CoV-2 esportati dalla Cina possono essere rimasti non diagnosticati, avendo potenzialmente originato in altri Paesi catene multiple di contagio interumano, che si sarebbero evidenziate successivamente.

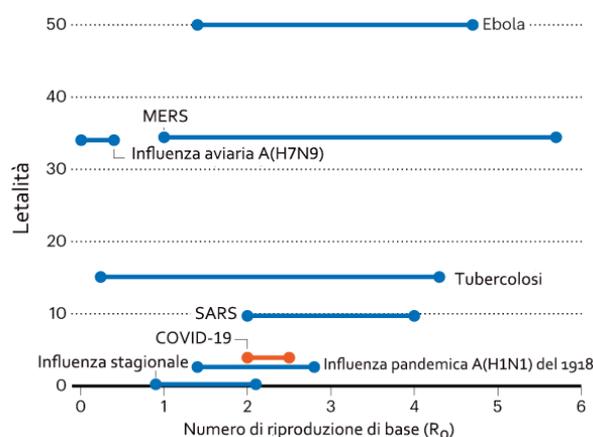
Uno dei principali interrogativi è la trasmissibilità (vedi [Come si trasmette il virus](#)).

E' stato stimato che nei primissimi momenti del focolaio di Wuhan, verosimilmente dall'inizio di dicembre, ogni individuo infettato abbia contagiato in media altri 2-3 individui (Ro, vedi [box](#), pari a 2,68) e che quindi le dimensioni dell'epidemia siano raddoppiate ogni 6,4 giorni. Sono stati previsti gli scenari possibili nel prossimo semestre per le principali città cinesi con focolai, secondo l'efficacia delle misure adottate, la riduzione della mobilità e le misure preventive dovrebbero portare in qualche mese allo scemare dell'epidemia.

I principali strumenti utilizzati per il controllo dei focolai e cioè l'isolamento dei casi e dei contatti presentano però dei limiti: alcune simulazioni concludono che, seppure tali strumenti utilizzati in maniera molto efficiente abbiano la potenzialità di riuscire a controllare il focolaio in circa tre mesi, tale possibilità diminuisce con l'aumentare del tempo fra l'inizio dei sintomi e l'isolamento dei casi, se si riescono a rintracciare meno contatti e se aumenta la trasmissione da parte dei casi asintomatici.²³

Rispetto alle sindromi respiratorie acute da coronavirus (vedi [box](#)), l'epidemia da SARS-CoV-2 si caratterizza per una maggiore trasmissibilità, a fronte di una minore letalità.^{24,25}

Figura 1. Confronto di letalità e contagiosità di COVID-19²⁵



L'importanza di R0

R0 (numero di riproduzione di base, *basic reproductive number*) è un parametro importante in un'epidemia che rappresenta il numero medio di infezioni secondarie determinate da ciascun individuo infetto in una popolazione completamente suscettibile a un nuovo patogeno e misura la trasmissibilità potenziale di una malattia infettiva. Quanto maggiore è il valore di R0, tanto più elevato è il rischio di diffusione dell'epidemia. Per esempio, un R0 pari a 2 significa che in media un singolo malato infetterà due persone; un R0 inferiore a 1 significa che l'epidemia può essere contenuta. R0 dipende dalla probabilità di trasmissione per singolo contatto tra una persona infetta e una suscettibile, dal numero dei contatti della persona infetta e della durata dell'infettività. Delle tre variabili su cui si può agire per ridurre R0, la probabilità di trasmissione e la durata dell'infettività non sono modificabili senza un vaccino o una terapia, mentre la diagnosi tempestiva del caso può contenere il numero di contatti. L'OMS e numerosi enti di ricerca di tutto il mondo hanno diffuso stime di R0 per l'infezione da SARS-CoV-2 comprese tra 1,4 e 3,8. Queste stime di R0 sono state sostanzialmente confermate da un'analisi effettuata sul focolaio della nave da crociera in acque territoriali giapponesi Diamond Cruise (da 2,06 a 2,52).¹ Mentre uno studio greco basato sul tradizionale modello Susceptible-Infected-Recovered-Dead (SIRD) stima un R0 fino a 4,6.²

Un'altra variabile epidemiologica di interesse pratico è il "serial interval" o SI, che esprime l'intervallo di tempo fra la comparsa di sintomi di un caso primario (che trasmette l'infezione) e la comparsa di sintomi in un caso secondario (che viene infettato). In una serie di casi a Hong King e Shenzhen si è visto che questo intervallo è in media di circa 5,2 giorni, diminuito col procedere dell'epidemia (verosimilmente per le misure di controllo adottate) e più breve nei maschi, dove la malattia si manifesta in forma più grave (letalità 2,8% per gli uomini e 1,7% per le donne).³

1. Zhang S, Diao M, et al. Estimation of the reproductive number of Novel Coronavirus (COVID-19) and the probable outbreak size on the Diamond Princess cruise ship: a data-driven analysis. Int J Infect Dis 2020;DOI: 10.1016/j.ijid.2020.02.033. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32097725>.

2. Anastassopoulou C, Russo L, et al. Data-based analysis, modelling and forecasting of the COVID-19 outbreak. MedRxiv 2020.

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.11.20022186v4>.

3. Zhao S, Cao P, et al. The time-varying serial interval of the coronavirus disease (COVID-19) and its gender-specific difference. A data-driven analysis using public surveillance data in Hong Kong and Shenzhen, China from January 10 to February 15, 2020. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020;DOI:10.1017/ice.2020.64.

La valutazione del rischio dell'ECDC

L'ultima valutazione del *risk assessment* (valutazione del rischio dell'ECDC)¹⁰ è del 23 aprile 2020 e stabilisce che, nella situazione attuale in cui per la maggior parte dei Paesi UE/SEE (Unione europea/Spazio economico europeo, n=20) si osserva una riduzione dell'incidenza dei nuovi casi di infezione (in 19 Paesi l'incidenza si colloca sotto i 50 casi per 100.000 abitanti), ma altri Paesi non hanno ancora raggiunto il picco epidemico:

- il rischio di sviluppare malattie gravi associate all'infezione da SARS-CoV-2 per i cittadini dei Paesi UE/SEE e del Regno Unito è, attualmente, basso se si adottano misure adeguate di distanziamento sociale e/o se la trasmissione in comunità si riduce e/o si mantiene a livelli bassi;
- il rischio di sviluppare malattie gravi associate all'infezione da SARS-CoV-2 per i cittadini dei Paesi UE/SEE e del Regno Unito è, attualmente, moderato se non si adottano misure adeguate di distanziamento sociale e/o se la trasmissione in comunità è ancora alta e/o si mantiene;
- il rischio di sviluppare malattie gravi associate all'infezione da SARS-CoV-2 per i cittadini con precisi fattori di rischio dei Paesi UE/SEE e del Regno Unito è, attualmente, moderato se si adottano misure adeguate di distanziamento sociale e/o se la trasmissione in comunità è ancora alta e/o si mantiene;
- il rischio di sviluppare malattie gravi associate all'infezione da SARS-CoV-2 per i cittadini con precisi fattori di rischio dei Paesi UE/SEE e del Regno Unito è, attualmente, molto alto se non si adottano misure adeguate di distanziamento sociale e/o se la trasmissione in comunità è ancora alta e/o si mantiene.

La sorveglianza epidemiologica integrata in Italia

Dal 28 febbraio, l'ISS coordina un sistema di sorveglianza¹ che integra a livello individuale i dati microbiologici ed epidemiologici forniti dalle Regioni e dalle Province Autonome (PA) e dal Laboratorio nazionale di riferimento per SARS-CoV-2 dell'ISS.

I dati vengono raccolti attraverso una piattaforma web dedicata (<http://covid-19.iss.it>) e, per poche Regioni/Province Autonome in via temporanea, da *dataset* che vengono normalizzati e uniti ai dati in piattaforma.

La sorveglianza comprende tutti i casi di COVID-19 diagnosticati dai laboratori di riferimento regionali. I dati individuali vengono aggiornati da ciascuna Regione/Provincia Autonoma con cadenza giornaliera. Tuttavia è opportuno segnalare che il completamento delle informazioni può richiedere qualche giorno specie nelle Regioni/Province Autonome con trasmissione locale sostenuta del virus. Per questo motivo, non deve sorprendere la possibile mancata concordanza con quanto riportato attraverso altri flussi informativi che raccolgono dati aggregati con minor livello di dettaglio.

Ogni giorno viene prodotta e pubblicata su EpiCentro un'infografica che descrive, attraverso grafici, mappe e tabelle, la diffusione dell'epidemia in Italia e riporta le caratteristiche delle persone affette. Con cadenza bisettimanale viene pubblicato anche un bollettino di approfondimento.

Per quanto riguarda i dati sui decessi,¹ la circolare del 25 febbraio del Ministero della Salute stabilisce che la certificazione di decesso per COVID-19² deve essere accompagnata da un parere dell'ISS. Per questo motivo, è stato creato un gruppo di lavoro che analizza i dati delle cartelle cliniche e delle schede di morte ISTAT recanti le cause di decesso di questi pazienti.

I dati raccolti dal sistema di sorveglianza italiano relativamente ai decessi sono stati oggetto di uno studio epidemiologico dei ricercatori dell'ISS^{3,4} da cui emerge che (aggiornamento al 17 marzo 2020) l'età media dei pazienti deceduti e positivi a SARS-CoV-2 è 79,5 anni (mediana 80,5 anni, range 31-103 anni) più alta di circa 15 anni rispetto a quella dei pazienti che hanno l'infezione; le donne rappresentano il 30%.

Per spiegare le differenze di genere sono state avanzate tre ipotesi: una maggiore tendenza degli uomini al tabagismo (fattore di rischio per sviluppare la malattia con un quadro clinico più grave); una maggiore abitudine delle donne a dedicare più tempo all'igiene personale; una risposta immunitaria sia innata sia adattativa più pronta ed efficace nelle donne rispetto agli uomini.⁵

Per quanto riguarda la distribuzione per fasce di età l'80,9% dei decessi si osserva in soggetti con età ≥60 anni; nessun decesso si registra sotto i 30 anni di età.

Il tasso di letalità (numero di decessi/numero di casi) è pari al 7,2%, con una netta crescita in relazione all'età. Secondo gli esperti dell'ISS, le possibili spiegazioni dell'elevato tasso di letalità e della differenza rispetto a quello rilevato in Cina (2,3%) risiede nell'età media elevata della popolazione italiana (rappresentata per il 23% da soggetti di età ≥65 anni, con conseguente elevata prevalenza di comorbidità), nei

criteri di notifica che attribuiscono a COVID-19 tutti i decessi dei soggetti positivi, dalle strategie adottate per l'effettuazione del tampone che potrebbe sottostimare il numero dei casi (denominatore).

Rischio di contagio nelle RSA

Nelle Residenze sanitarie assistenziali (RSA), dove persone con disabilità, gravi patologie neurologiche e/o anziane vivono a stretto contatto tra loro e con il personale che li assiste, gli effetti dell'emergenza sanitaria da COVID-19 possono essere particolarmente gravi. E' noto, infatti, che gli anziani e coloro che hanno patologie pregresse sono a maggior rischio di un esito grave della malattia. Si ritiene quindi necessario stabilire una procedura per identificare e isolare i residenti delle RSA e gli operatori sanitari infetti e attivare appropriate misure di prevenzione e controllo dell'epidemia.⁶

Per tenere sotto controllo la situazione e adottare eventuali strategie di rafforzamento dei programmi e dei principi fondamentali di prevenzione e controllo delle infezioni correlate all'assistenza (ICA), dal 24 marzo 2020 l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha avviato una *survey* specifica sul contagio da COVID-19 nelle RSA. L'indagine, rivolta al momento alle oltre 2.500 strutture censite si basa sulla compilazione di un questionario al fine di acquisire informazioni sulla gestione di eventuali casi sospetti/confermati di infezione da SARS-CoV-2.⁷

I dati aggiornati al 14 aprile⁸ dopo il contatto telefonico avviato con 3.276 RSA (95,7% del totale) rappresentative per distribuzione geografica della situazione nazionale fanno riferimento alle 1.082 strutture (il 31,6% del totale) che hanno risposto al questionario e sono situate in tutte le Regioni, prevalentemente in Lombardia, Emilia-Romagna, Veneto, Toscana e Lazio.

Tutte le regioni italiane hanno riportato di avere residenti positivi al SARS-CoV-2, con maggiore frequenza in Lombardia (392), Veneto (214), Emilia-Romagna (185), Piemonte (138), Toscana (119), Marche (10) e Liguria (8).

Hanno risposto alla domanda sul personale positivo al tampone 1.052 strutture: 193 (18,4%) hanno dichiarato una positività. Le frequenze più alte di strutture con personale riscontrato positivo al tampone si hanno in provincia autonoma di Trento e Bolzano (entrambe 50%), seguite dalla Lombardia (36,0%), Emilia Romagna (17,9%), Marche (16,7%), Veneto (16,6%), Piemonte (12,7%), Friuli Venezia Giulia (12,5%) e Toscana (11,3%). Le altre Regioni riportano valori inferiori al 10% o uguali a zero.

Dei 6.733 deceduti (tasso di mortalità calcolato come numero di deceduti sul totale dei residenti pari all'8,2%), 364 erano risultati positivi al tampone e 3.360 avevano presentato sintomi simil-influenzali. Il tasso di mortalità fra i residenti, considerando i casi di positività o con sintomi simil-influenzali è del 3,3% ma aumenta al 6,7% in Lombardia.

Il 90% delle strutture interpellate ha dichiarato di aver adottato divieti di ingresso. Il 64,4% delle strutture che hanno adottato forme di comunicazione alternative alle visite ha riferito di ricorrere a telefonate e videochiamate, il 20,4% solo a videochiamate, l'8,8% solo a telefonate e il restante 6,4% a forme alternative quali il ricorso ai social e l'invio di email.

Solo cinque strutture hanno dichiarato di non avere adottato forme di comunicazione con i familiari/badanti alternative alle visite presso la struttura.

1. Epicentro, Istituto Superiore di Sanità (ISS). Sistema di sorveglianza nazionale. <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-sorveglianza-dati>

2. Ministero della Salute. Richiamo in ordine a indicazioni fornite con la circolare del 22 febbraio 2020. <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=73368&parte=1%20&serie=null>

3. Onder G, Rezza G, et al. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. JAMA 2020; DOI:10.1001/jama.2020.4683.

4. Epicentro, Istituto Superiore di Sanità (ISS). Report sulle caratteristiche dei pazienti deceduti positivi a COVID-19 in Italia (dati aggiornati al 17 marzo 2020). https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_17_marzo-v2.pdf

5. Epicentro, Istituto Superiore di Sanità. Differenze di genere in COVID-19: possibili meccanismi. <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-differenze-generi>

6. McMichael T, Currie D, et al. Epidemiology of COVID-19 in a long-term care facility in king county, Washington. New Eng J Med 2020;DOI:10.1056/NEJMoa2005412.

7. Epicentro, Istituto Superiore di Sanità (ISS). Survey sul contagio da COVID-19 nelle RSA. <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-survey-rsa>

8. Epicentro, Istituto Superiore di Sanità (ISS). Survey nazionale sul contagio COVID-19 nelle strutture residenziali e sociosanitarie. Terzo report. Aggiornamento 14 aprile. <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/pdf/sars-cov-2-survey-rsa-rapporto-3.pdf>

Bibliografia

- Li Q, Guan X, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. New Engl J Med 2020;DOI:10.1056/NEJMoa2001316.
- Wuhan City Health Committee (WCHC). Wuhan Municipal Health and Health Commission's briefing on the current pneumonia epidemic situation in our city 2019. updated 31 December 2019-14 January 2020. <http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989>
- Tan WJ, Zhao X, et al. A novel coronavirus genome identified in a cluster of pneumonia cases - Wuhan, China 2019-2020. China CDC Weekly 2020;2:61-2.
- Zhu N, Zhang D, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. DOI:10.1056/NEJMoa2001017.
- Lu R, Zhao X, Let al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet 2020;DOI:10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- Holmes E. Initial genome release of novel coronavirus 2020. <http://virological.org/t/initial-genome-release-of-novel-coronavirus/319>

7. Lai A, Bergna A, et al. Early phylogenetic estimate of the effective reproduction number of SARS-CoV-2, *J Med Virol* 2020;DOI:10.1002/jmv.25723.
8. World Health Organization (WHO). WHO situation reports <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> e WHO situation report n. 19, 8 febbraio 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200208-sitrep-19-ncov.pdf?sfvrsn=6e091ce6_4
9. European Center for Disease Control (ECDC). Novel coronavirus, pneumonia cases associated (daily update). <https://www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus-china>.
10. European Center for Disease Control (ECDC). 23 april 2020. Rapid risk assessment: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK – ninth update. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-rapid-risk-assessment-coronavirus-disease-2019-ninth-update-23-april-2020.pdf>
11. European Center for Disease Control (ECDC). Situation update – worldwide. <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>
12. European Center for Disease Control (ECDC). Rapid risk assessment: Outbreak of acute respiratory syndrome associated with a novel coronavirus, China: first local transmission in the EU/EEA – third update. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/risk-assessment-outbreak-acute-respiratory-syndrome-associated-novel-1>
13. Li LQ, Huang T, et al. 2019 novel coronavirus patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol* 2020;DOI:10.1002/jmv.25757.
14. Úbeda F, Jansen V. The evolution of sex-specific virulence in infectious diseases. *Nature Communication* 2016; DOI:https://doi.org/10.1038/ncomms13849.
15. Monaghan K. SARS: down but still a threat. In: Institute of Medicine (US) Forum on Microbial Threats, Knobler S, Mahmoud A, et al (eds). Learning from SARS: preparing for the next disease outbreak. Workshop summary. Washington (DC), National Academies Press; 2004. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92458/>
16. Wu Z, McGoogan J. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Outbreak in China. Summary of a report of 72.314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020. DOI:10.1001/jama.2020.2648.
17. Istituto Superiore di Sanità (ISS). Comunicato stampa n. 19 del 9 marzo 2020.
18. Istituto Superiore di Sanità (ISS) Report sulle caratteristiche dei pazienti deceduti positivi a COVID-19 in Italia. Il report è basato sui dati aggiornati al 17 marzo 2020. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_17_marzo-v2.pdf
19. Federazione Nazionale Medici Chirurghi. L'appello di medici e infermieri: la priorità deve essere chi cura e assiste. F N O M C e O 2 0 2 0 . <https://portale.fnomceo.it/lappello-di-medici-e-infermieri-la-priorita-deve-essere-chi-cura-e-assiste/>
20. EpiCentro. Sorveglianza integrata COVID-19: i principali dati nazionali. Infografica giornaliera del 27 aprile 2020. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Infografica_27aprile%20ITA.pdf
21. Wu J, Leung K, et al. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet* 2020;DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30260-9. Et al. Coronavirus infections - more than just the common cold. *JAMA* 2020;DOI:10.1001/jama.2020.0757.
22. Bhatia S, Natsukl I, et al Report 6: Relative sensitivity of international surveillance. Febbraio 2020. <https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/sph/ide/gida-fellowships/Imperial-College---COVID-19---Relative-Sensitivity-International-Cases.pdf>
23. Hellewell J, Abbott S, et al. Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts. *Lancet Glob Health* 2020;DOI:10.1016/S2214-109X(20)30074-7.
24. del Rio C, Malani PD. 2019 Novel Coronavirus - Important Information for Clinicians. *JAMA* 2020;DOI:10.1001/jama.2020.1490.
25. The coronavirus pandemic in five powerful charts. *Nature* 2020; <https://media.nature.com/original/magazine-assets/d41586-020-00758-2/d41586-020-00758-2.pdf>

Aggiornamento del 14-04-2020

- 18a. Epicentro, Istituto Superiore di Sanità (ISS). Sistema di sorveglianza nazionale. Report sulle caratteristiche dei pazienti deceduti positivi a COVID-19 in Italia. Aggiornamento del 23 aprile 2020. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_23_aprile.pdf

3. Che cosa si sa del SARS-CoV-2

Punti chiave

- La carta d'identità dei coronavirus
- Il nuovo coronavirus

In sintesi

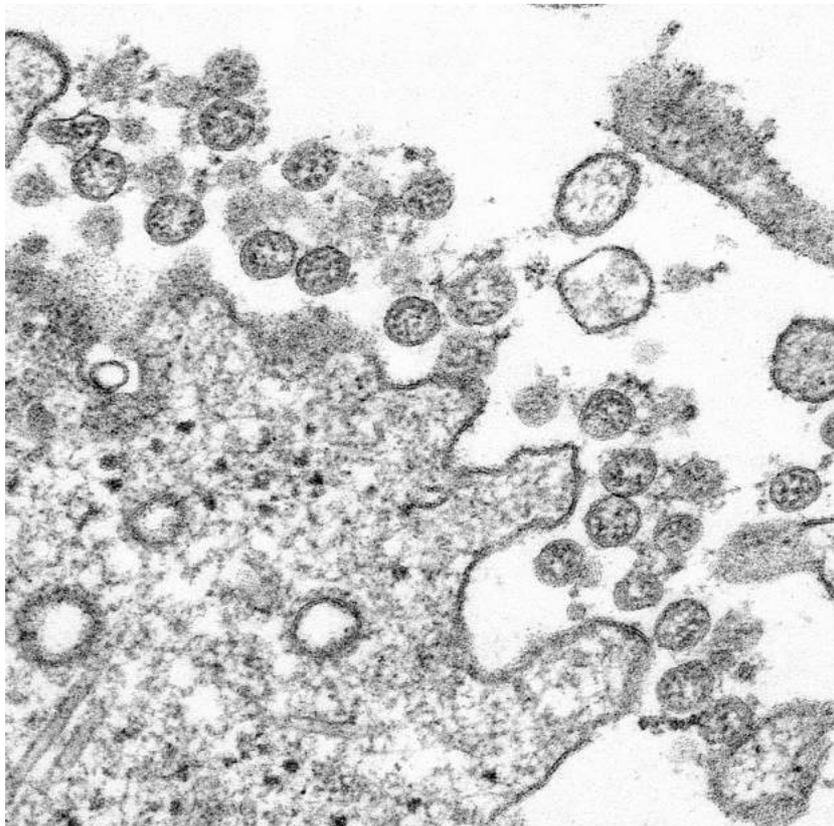
I coronavirus sono virus a RNA che causano per lo più infezioni non gravi delle prime vie respiratorie. Alcuni però hanno un tropismo per le basse vie respiratorie e causano malattie gravi come la SARS e la MERS. Il nuovo coronavirus 2019 è già stato sequenziato in più laboratori; non si ha ancora certezza sulla specie animale di origine (più probabile una specie di pipistrelli) anche se il mercato all'ingrosso del pesce di Wuhan come partenza del focolaio è accertata.

La carta d'identità dei coronavirus

I coronavirus (CoV) sono un genere di virus a RNA (sottofamiglia *Orthoronavirinae*, famiglia *Coronaviridae*, sottordine *Cornidovirineae*, ordine *Nidovirales*) che possono causare diverse malattie nell'uomo, principalmente infezioni del tratto respiratorio superiore e del tratto gastrointestinale. La gravità di queste condizioni è molto variabile, dal momento che i coronavirus sono responsabili sia di una buona parte delle comuni sindromi da raffreddamento sia di sindromi respiratorie gravi come la SARS (sindrome respiratoria acuta grave, *Severe Acute Respiratory Syndrome*) e la MERS (sindrome respiratoria mediorientale, *Middle East Respiratory Syndrome*, vedi [box](#)).^{1,2,3}

Devono il loro nome all'aspetto dei virioni al microscopio elettronico, dovuto alle proteine S del peplomero virale che creano un'immagine che ricorda una corona reale o la corona solare ([Figura 2](#)).

Figura 2. Immagine al microscopio elettronico delle particelle virali in un paziente infettato dal SARS-CoV-2



I coronavirus sono tra i virus a RNA più lunghi, circa 30 Kb (HIV, per confronto, è lungo circa 9 Kb).

I coronavirus sono comuni in molte specie animali (come i cammelli e i pipistrelli) ma in alcuni casi, se pur raramente, possono modificarsi e infettare l'uomo per poi diffondersi nella popolazione.

Dei 7 coronavirus umani conosciuti fino a oggi e comuni in tutto il mondo, i primi sono stati identificati a partire dagli anni Sessanta, i più recenti nel nuovo millennio.

- Coronavirus umani comuni
 - 229E (coronavirus alpha)
 - NL63 (coronavirus alpha)
 - OC43 (coronavirus beta)
 - HKU1 (coronavirus beta)
- Altri coronavirus umani
 - MERS-CoV (il coronavirus beta che causa la *Middle East respiratory syndrome*)
 - SARS-CoV (il coronavirus beta che causa la *Severe acute respiratory syndrome*)
 - SARS-CoV-2 nuovo coronavirus (denominato in precedenza 2019-nCoV).

Sindromi respiratorie acute da coronavirus (SARS e MERS)¹⁻⁴

La **SARS** (sindrome respiratoria acuta grave, *Severe Acute Respiratory Syndrome*) è stata descritta per la prima volta in Cina nel 2002. L'epidemia ha provocato nel biennio 2002-2003 8.098 casi accertati in 26 Paesi, con 774 decessi (letalità stimata 10%). Dal 2004 in poi non sono stati individuati altri casi.

Permane l'incertezza sull'epidemiologia e l'ecologia dell'infezione. Il *reservoir* del virus è stato individuato nei pipistrelli, ma il passaggio all'uomo avviene attraverso un ospite intermedio, lo zibetto, considerato in Cina una prelibatezza alimentare.

Il meccanismo principale di morbilità e letalità della SARS è la cosiddetta sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) per cui, dopo l'infezione dell'epitelio delle vie respiratorie inferiori mediata dall'interazione della proteina di superficie del virus con il recettore d'ingresso ACE2 si scatena una violenta infiammazione acuta dei polmoni che porta alla formazione di uno strato di fibrina sugli alveoli polmonari impedendo così gli scambi gassosi. L'ARDS è una condizione molto grave che richiede interventi complessi quali l'ECMO (*Extra-Corporeal Membrane Oxygenation*). A oggi non sono stati identificati farmaci efficaci né prodotto un vaccino.

La **MERS** (sindrome respiratoria mediorientale, *Middle East Respiratory Syndrome*) è originata nel 2012 in Arabia Saudita per poi diffondersi ad altri Paesi del Medio Oriente, dove ha registrato il massimo numero di casi, e nel mondo (27 Paesi all'apice dell'epidemia), Europa compresa. A differenza della SARS, la MERS non è mai scomparsa e l'infezione continua a trasmettersi all'uomo dai camelidi mentre la trasmissione uomo-uomo ha colpito soprattutto gli operatori sanitari che hanno curato i pazienti. Anche a gennaio 2020 sono stati segnalati casi sporadici negli Emirati Arabi Uniti.

Il numero totale cumulativo di casi è 2.499 accertati, con 861 decessi (letalità stimata 34%).

La più accreditata ipotesi identifica nel pipistrello il serbatoio naturale e nei dromedari l'ospite intermedio, anche se non sono state definite le esatte modalità del salto di specie con la trasmissione all'uomo. I pazienti con MERS presentano, oltre a disturbi respiratori gravi, importanti complicazioni intestinali e talora un danno renale acuto. Questo diverso spettro clinico è stato correlato a un diverso recettore d'ingresso virale, la molecola CD26 (dipeptidil-peptidasi 4, DPP4) espressa non solo dall'epitelio delle basse vie respiratorie, ma anche da quelle dell'apparato intestinale e renale.

Anche per la MERS, né farmaci specifici né vaccini sono stati sviluppati per cui ci si limita a misure di contenimento e prevenzione della trasmissione secondaria.

1. World Health Organization (WHO). Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) . <https://www.who.int/csr/sars/en/>

2. European Center for Disease Control (ECDC). Severe acute respiratory syndrome (SARS). <https://www.ecdc.europa.eu/en/severe-acute-respiratory-syndrome>

3. World Health Organization (WHO). Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>

4. European Center for Disease Control (ECDC). Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). <https://www.ecdc.europa.eu/en/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus>

Il nuovo coronavirus

Il coronavirus SARS-CoV-2 è stato sequenziato a metà gennaio dai ricercatori cinesi⁴⁻⁶ e successivamente in altri laboratori nel mondo. In Italia al primo isolamento da parte dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani ha fatto seguito l'isolamento da parte di altri laboratori di riferimento.

Il Coronavirus Study Group (CSG) dell'International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) ne ha sviluppato la tassonomia, confermando che si tratta di un virus nuovo, della famiglia dei *Coronaviridae*, imparentato con l'agente responsabile della SARS e ha proposto un criterio per individuare i singoli isolati: SARS-CoV-2/Isolato/Ospite/Data/Luogo.⁷

La disponibilità dell'intera sequenza genomica del virus e di più isolati virali (messi a disposizione della comunità scientifica internazionale dai ricercatori che li hanno ottenuti) è un presupposto per arrivare rapidamente ad affinare le conoscenze sulle caratteristiche peculiari di questo nuovo coronavirus e, soprattutto, per la messa a punto di test diagnostici e lo *screening* di potenziali farmaci.

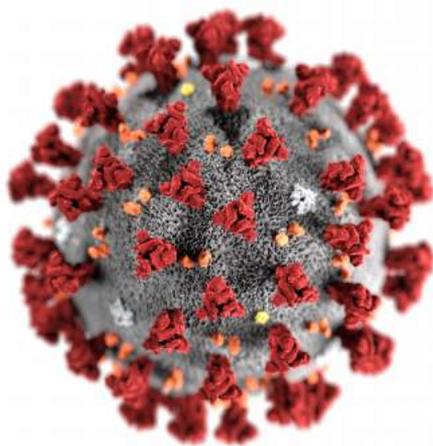
I risultati mostrano che il SARS-CoV-2 condivide per il 79,5% la sequenza genica del coronavirus della SARS e per il 96,2% quella di un coronavirus dei pipistrelli. Il virus che si sta diffondendo in Cina e nel resto del mondo ha la stessa sequenza del virus originariamente isolato a Wuhan, dunque è avvenuto un solo evento di passaggio di specie e al momento non si sono verificate mutazioni che abbiano modificato il comportamento biologico del virus.⁸ Inoltre, il SARS-CoV-2 condivide con il coronavirus della SARS lo stesso recettore di ingresso delle cellule, l'ACE2.⁸

Uno studio che confronta le varie caratteristiche dei geni principali del virus SARS, MERS CoV e SARS-CoV-2, conclude che quest'ultimo ha una maggiore efficienza nell'espressione genica delle proteine strutturali.^{9,9a} Non è stata ancora individuata con certezza la specie animale di origine (*reservoir*), anche se si suppone si tratti dei pipistrelli della specie *Rhinolophus affinis*, con trasmissione diretta all'uomo o con eventuali altri ospiti intermedi (al momento non identificati). Ci sono diverse ipotesi, ma ancora nessuna certezza, e fra gli animali candidati come specie intermedia sono stati proposti i pangolini¹⁰ e altri animali come alcune specie di tartarughe¹¹ che condividono la caratteristica di essere venduti vivi in maniera peraltro illegale, e quindi difficilmente tracciabile, nei mercati cinesi.

E' possibile che la permanenza dei pipistrelli a stretto contatto con altri animali e con gli esseri umani abbia favorito le mutazioni e il passaggio di specie, sempre in analogia a quanto avvenuto con le altre sindromi respiratorie dovute ad altri betacoronavirus, ma la trasmissione zoonotica dal mercato del pesce di Wuhan non è stata accertata in tutti i casi.^{4,8}

Peraltro la correlazione epidemiologica con il mercato all'ingrosso del pesce di Wuhan come origine del focolaio è accertata.¹²⁻¹⁴

Figura 3. La ricostruzione tridimensionale del SARS-CoV-2, con le diverse proteine di superficie, fatta dai CDC di Atlanta



Bibliografia

1. World Health Organization (WHO). Coronavirus. <https://www.who.int/health-topics/coronavirus>
2. European Center for Disease Control (ECDC). Factsheet for health professionals on coronaviruses. <https://www.ecdc.europa.eu/en/factsheet-health-professionals-coronaviruses>
3. Tok T, Tatar G. Structures and functions of coronavirus proteins: molecular modeling of viral nucleoprotein. Int J Virol Infect Dis 2017;017;2(1):001-001.
4. Zhou P, Yang X, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature 2020;DOI:10.1038/s41586-020-2012-7.
5. Tan W, Zhao X, et al. A novel coronavirus genome identified in a cluster of pneumonia cases - Wuhan, China 2019-2020. China CDC Weekly 2020;2:61-2.
6. Zhu N, Zhang D, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med;DOI:10.1056/NEJMoa2001017.
7. Gorbalenya A, Baker S, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: the species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. Biorxiv 2020;DOI:<https://doi.org/10.1101/2020.02.07.937862>.
8. Lu R, Zhao X, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet 2020;DOI:10.1016/S0140-6736(20)30251-8.

9. Kandeel M, Ibrahim A, et al. From SARS and MERS CoVs to SARS-CoV-2. Moving toward more biased codon usage in viral structural and nonstructural genes. *J Med Virol* 2020;DOI:10.1002/jmv.25754.
10. Cyranoski D. Did pangolins spread the China coronavirus to people? *Nature* 2020 DOI:10.1038/d41586-020-00364-2.
11. Liu Z, Xiao X, et al. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. *J Med Virol* 2020;DOI:10.1002/jmv.25726.
12. Paules C, Marston H, et al. Coronavirus infections-more than just the common cold. *JAMA* 2020;DOI:10.1001/jama.2020.0757.
13. Cohen J. Mining coronavirus genomes for clues to the outbreak's origins. *Science* 2020;DOI:10.1126/science.abb1256-.
14. Li Q, Guan X, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020;DOI:10.1056/NEJMoa2001316.

Aggiornamento del 21-04-2020

- 9a. Andersen K, Rambaut A, et al. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Med* 2020;26:450-2.

4. Il contagio e la malattia

Punti chiave

- Come si trasmette il virus
- Qual è il periodo di incubazione
- Come si manifesta l'infezione
- Le alterazioni di laboratorio
- La diagnostica per immagini

In sintesi

Il meccanismo principale di trasmissione del SARS-CoV-2 è quello tramite *droplet* attraverso il contatto con i casi sintomatici, è possibile, pur molto meno frequente, la possibilità di trasmissione da un soggetto infetto non ancora asintomatico. Il periodo di incubazione può raggiungere le due settimane e i sintomi di presentazione non sono specifici, essendo simili a quelli di una sindrome influenzale. Il virus causa una polmonite interstiziale grave, spesso bilaterale.

Come si trasmette il virus

Gran parte delle nozioni sulle modalità di trasmissione del SARS-CoV-2 sono mediate dalle conoscenze sugli altri coronavirus patogeni per gli esseri umani e dai dati finora disponibili sull'epidemia in Cina, sui focolai e i casi sporadici segnalati nel resto del mondo.¹⁻⁵

Tuttavia allo stato attuale non si può escludere che il nuovo agente patogeno abbia caratteristiche di trasmissione in parte differenti da quelle già note per altri virus del suo genere.

Le modalità di trasmissione interumana dei coronavirus sono:

- attraverso la saliva e l'aerosol delle secrezioni delle vie aeree superiori veicolati da tosse e/o starnuti. Questa modalità di trasmissione viene anche descritta come trasmissione tramite *droplet* ($\geq 5 \mu\text{m}$ di diametro): la saliva o le secrezioni respiratorie generate dal tratto respiratorio di un soggetto infetto soprattutto con la tosse o starnuti e nebulizzate a distanze brevi (< 1 metro) possono fare da vettore a patogeni;
- per contatto diretto ravvicinato, con la stretta di mano e toccando con le mani contaminate le mucose di bocca, naso e occhi;
- per via oro-fecale.

Si ricorda che secondo i CDC⁶ la "stretta prossimità" fra contatti è da intendersi indicativamente come una distanza entro i 2 metri. Si veda anche la definizione di contatto stretto (box [Definizione di contatto stretto](#)).

La trasmissione per via aerogena (che avviene attraverso particelle di dimensioni $< 5 \mu\text{m}$ che si possono propagare a distanza > 1 metro) non è documentata per i coronavirus incluso SARS-CoV-2, a eccezione di specifiche procedure che possono generare aerosol (per esempio, intubazione, tracheotomia, ventilazione forzata) e che avvengono soltanto in ambiente sanitario. Tuttavia, in considerazione delle conoscenze in via di continuo aggiornamento, non è possibile a oggi escludere definitivamente la possibilità di generazione di aerosol in caso di COVID-19 con sintomi respiratori e pertanto la procedura del tampone respiratorio è stata inserita tra quelle a rischio di generare aerosol.

Una simulazione condotta con l'utilizzo di una luce laser in una camera scura ha permesso di visualizzare le particelle emesse semplicemente con la fonazione. Le particelle avevano un diametro variabile da 20 a 500 μm e la loro quantità era in relazione diretta con il volume della voce. L'interposizione di un panno leggermente umido quasi annullava l'emissione.^{6a}

La respirazione e la fonazione producono anche particelle di dimensioni più ridotte, dell'ordine di grandezza del micron che sono troppo piccole per depositarsi a causa della gravità e sono trasportate e disperse per diffusione; la loro emissione è particolarmente abbondante da parte di quel sottogruppo di soggetti con infezione identificati come superdiffusori (*superspreader*).

Le goccioline inalate si depositano a livello delle vie aeree superiori, dove possono essere rimosse dalle secrezioni nasali e dall'attività mucociliare. Al contrario, l'aerosol può penetrare nei polmoni e depositarsi negli alveoli. Gli aerosol provenienti da persone infette possono quindi rappresentare un pericolo di inalazione anche a notevoli distanze e in spazi chiusi, soprattutto in caso di scarsa ventilazione. Il possibile contributo degli aerosol infettivi all'attuale pandemia suggerisce l'opportunità di indossare una mascherina ogni volta che

si pensa che le persone infette possano essere nelle vicinanze e di fornire un'adeguata ventilazione degli spazi chiusi.^{6b}

In analogia con il comportamento di altri coronavirus si ipotizza che la trasmissione, legata all'aerosol di secrezioni e particelle virali sia proporzionale alla gravità dei sintomi respiratori.⁷

SARS-CoV-2 si può anche trasmettere per contatto diretto o indiretto con oggetti o superfici nelle immediate vicinanze di persone infette che siano contaminate da loro secrezioni (saliva, secrezioni nasali, espettorato), per esempio attraverso le mani contaminate che toccano bocca, naso o occhi.⁵

Nel Situation Report n. 12 del 1° febbraio 2020,³ l'OMS ha ribadito che il meccanismo principale di trasmissione del SARS-CoV-2 è il contatto con i casi sintomatici (persone che hanno contratto l'infezione e hanno già manifestato i sintomi della malattia), ma ha riconosciuto la possibilità, più rara (“*not a major driver of transmission*”), di una trasmissione da persone con infezione non ancora sintomatiche, in analogia con quanto già noto per altri coronavirus come il MERS-CoV.

A questo proposito, è stata descritta la trasmissione da parte di un caso presintomatico/asintomatico: una *manager* cinese proveniente da Wuhan ha contagiato quattro colleghi con cui ha avuto contatti durante un viaggio di lavoro in Germania.⁸ Al riguardo però è emerso successivamente che alcuni sintomi erano inizialmente presenti, ma che la donna si era automedicata con antipiretici.

Un'altra segnalazione di trasmissione da un soggetto asintomatico è stata descritta in un nucleo familiare cinese. Una giovane di 20 anni ha trasmesso la malattia a quattro familiari (età 42-57 anni) che sono diventati sintomatici e hanno mostrato il quadro radiologico caratteristico nell'arco di una decina di giorni dal contatto stretto durante un viaggio.⁹

Inoltre già dalle prime segnalazioni di infezione è emersa la possibilità di una forma asintomatica in età pediatrica.¹⁰

Un'analisi successiva su una serie di casi pediatrici di Shenzhen in Cina mostra che i bambini sono infettati in maniera analoga agli adulti, ma sono molto più spesso asintomatici e quindi possono essere molto importanti nel diffondere l'infezione tra i conviventi. Questo dato è un'ulteriore motivazione a favore della chiusura delle scuole.¹¹

Uno studio sui bambini del focolaio cinese sintomatici e ricoverati (una ventina) mostra che questo ristretto sottogruppo con malattia clinicamente evidente manifesta come sintomatologia prevalente febbre (60%), tosse (65%), diarrea e rinorrea (15%); raramente vomito, tachipnea, astenia e faringodinia.¹²

Un'attività di follow up su un singolo caso di una turista cinese in Corea, con tracciamento puntuale di tutti i contatti del periodo asintomatico di incubazione, fino a due giorni prima della comparsa della febbre, rinforza invece la tesi che il virus non possa infettare in fase asintomatica.¹³

Come detto sopra, le istituzioni sanitarie^{14,15} confermano che la trasmissione da persone asintomatiche è poco probabile e che il virus è stato rintracciato nelle vie respiratorie 24-48 ore prima dell'insorgenza di una sintomatologia sospetta. Peraltro, uno studio cinese¹⁶ ha stimato che prima del 23 gennaio (data delle misure restrittive sulla mobilità aerea in Cina) è sfuggito alla diagnosi (*undocumented*) l'86% dei casi di trasmissione. Il tasso di trasmissione degli infetti “non documentati” sembra essere stato poco più della metà di quello degli infetti documentati; ma il numero in assoluto molto maggiore degli infetti “non documentati” avrebbe un impatto rilevante sulla diffusione del virus.

Più recentemente, le probabilità di trasmissione sono state stimate utilizzando le informazioni sul contagio di 77 coppie di caso primario-caso secondario e sull'andamento temporale della dispersione virale di 94 casi con conferma di laboratorio. Nei tamponi la carica virale, corrispondente al momento della massima trasmissibilità, era più elevata al momento dell'insorgenza dei sintomi. E' stato stimato che la trasmissione in fase presintomatica possa riguardare, in contesti di convivenza familiare, con ricerca attiva dei casi e con quarantena extradomiciliare, il 44% dei casi secondari.^{16a}

Uno studio statunitense condotto in una residenza sanitaria (età media 78,6 anni) valutando la comparsa di sintomi di COVID-19 e la positività dei tamponi ripetuti a intervalli programmati ha stabilito che il 56% dei casi positivi era asintomatico al momento dell'effettuazione del test.^{16b}

Isolamento da materiali biologici

Una ricerca effettuata in pazienti ricoverati in un ospedale cinese con COVID-19 ha rilevato la presenza di SARS-CoV-2 anche in campioni ematici e in tamponi anali. In una fase tardiva dell'infezione, la positività è anzi risultata più frequente nei campioni anali che in quelli orali, suggerendo la possibilità di una trasmissione per via oro-fecale.¹⁷

In 66 pazienti convalescenti i tamponi rettali sono risultati positivi all'RNA virale per altri 2 giorni dopo la negativizzazione dei tamponi faringei.¹⁸

Nell'insieme questi dati suggeriscono l'utilità di effettuare il test molecolare per la ricerca dell'RNA virale anche in un campione di feci, in aggiunta al campione prelevato nelle vie respiratorie.^{18a}

Il trattamento con glucocorticoidi ha quasi raddoppiato il tempo di negativizzazione sia dei tamponi faringei sia di quelli fecali (15 rispetto a 8 giorni), fatto che sembra controindicare l'uso di questi farmaci nel trattamento di COVID-19, specie nelle forme lievi, perché potrebbero prolungare la contagiosità.

Il virus è stato individuato anche nelle lacrime e secrezioni congiuntivali dei pazienti.¹⁹

Un ulteriore studio ha ricercato l'RNA virale in diversi campioni biologici, confermando che il riscontro di positività è più frequente nei campioni prelevati dalle basse vie respiratorie e meno in quelli ematici. La positività delle feci, comunque presente in meno di un terzo dei campioni, è stata riscontrata anche in due casi senza diarrea, mentre le urine sono risultate negative.²⁰

La trasmissione ambientale

Una revisione ha cercato di chiarire le probabilità di questa via di trasmissione sulla base dei dati disponibili sugli altri coronavirus patogeni per l'uomo come il coronavirus della SARS, il coronavirus MERS o i coronavirus umani endemici (HCoV). L'analisi di 22 studi mostra la persistenza su superfici inerti, come metallo, vetro o plastica per un massimo di 9 giorni e la facilità di inattivazione nell'arco di pochi minuti con procedure di disinfezione delle superfici con etanolo (62-71%), perossido di idrogeno (0,5%) o ipoclorito di sodio (0,1%). Risultano meno efficaci il cloruro di benzalconio (0,05-0,2%) e la clorexidina digluconato (0,02%).²¹

E' utile ricordare che la persistenza del virus sulle superfici, anche se va ovviamente evitata con pulizia e disinfezione accurate, è condizione necessaria ma non sufficiente per il contagio, che dipende da carica infettante e condizioni ambientali in cui il virus rimane più o meno vitale (per esempio secrezioni umide dove la vitalità è maggiore rispetto alle superfici inerti senza presenza di sostanze organiche e altre contaminazioni).

Uno studio successivo ha valutato sia la permanenza nel tempo del virus SARS-CoV-2 su varie superfici (rame, cartone, acciaio inossidabile e plastica). Le prove sperimentali sono state condotte a temperatura ambiente (21-23°C) con umidità relativa del 40%. L'emivita del virus era inferiore a 2 ore sul rame e a 5 ore sul cartone, mentre un abbattimento completo della sopravvivenza si osservava dopo 4 e 24 ore, rispettivamente. Sull'acciaio inossidabile la carica infettante si dimezzava solo dopo circa 6 ore, sulla plastica dopo circa 7; l'azzeramento richiedeva almeno 48 ore per l'acciaio e 72 per la plastica.^{21a}

Ambiente ospedaliero

La pulizia negli ospedali è fondamentale per prevenire casi di origine nosocomiale perché i coronavirus sono stati implicati in focolai di origine ospedaliera.²² E' quindi indispensabile che siano correttamente informati e formati, oltre agli operatori sanitari, anche tutti gli operatori addetti alla pulizia e sanificazione degli ambienti e delle suppellettili.

Uno studio condotto da ricercatori di Singapore su tre pazienti, di cui uno sintomatico,²³ ha cercato di chiarire le modalità di trasmissione e l'entità della contaminazione ambientale da SARS-CoV-2 in ambito ospedaliero. I pazienti erano ricoverati in stanze di isolamento per infezioni trasmesse per via aerea con 12 ricambi d'aria all'ora, con bagni e antibagni, e sono stati raccolti campioni sull'aria e sulle superfici delle stanze prima e dopo la pulizia di routine prevista (due volte al giorno per le superfici soggette a contatto e quotidiana per il pavimento). Prima della pulizia la camera di un paziente che aveva livelli più alti di eliminazione virale nei campioni faringei pur avendo una forma clinica lieve ha evidenziato positività per presenza virale sulla tazza, lavandino e maniglia del bagno e sulle uscite della ventilazione, mentre i campioni di aria non mostravano tracce del virus. Dopo pulizia, tutti i campioni erano invece negativi a dimostrazione dell'importanza della sanificazione ambientale e contemporaneamente della necessità di mantenere l'igiene delle mani per evitare la potenziale diffusione anche tramite particelle fecali.

Gli animali domestici¹⁻³

Non esiste alcuna prova che gli animali domestici (animali da affezione) giochino un ruolo nella diffusione di SARS-CoV-2. La sorveglianza veterinaria e gli studi sperimentali suggeriscono comunque che alcuni animali domestici possano essere suscettibili a SARS-CoV-2.

I dati ottenuti in sperimentazioni di laboratorio in cui gli animali erano sottoposti a un aerosol diretto di coronavirus, situazione ben diversa da quella che si potrebbe verificare nella realtà quotidiana, indicano una suscettibilità nel gatto ma non nel cane all'infezione da SARS-CoV-2 che può dare luogo a infezioni asintomatiche/paucisintomatiche ovvero manifestarsi con un quadro clinico conclamato (anoressia, vo-

mito, diarrea, difficoltà respiratorie e tosse).

Va precisato inoltre che i rari casi di positività a SARS-CoV-2 di animali da compagnia di padroni che hanno avuto la COVID-19 fanno riferimento a test che non hanno ricercato l'RNA virale e che potrebbero quindi essere falsi positivi.

Tuttavia, il principio di precauzione suggerisce di adottare le misure igieniche che andrebbero sempre tenute come il lavaggio delle mani prima e dopo essere stati a contatto con gli animali, con la lettiera o la scodella del cibo, evitare leccamenti, effusioni e condivisione del cibo. In presenza di un paziente con COVID-19, l'animale deve evitare i contatti ravvicinati con il paziente, al pari dei membri del nucleo familiare.

Va peraltro sottolineato come la presenza di un'anomala d'affezione possa, in situazioni di isolamento sociale o quarantena, rappresentare un'opportunità per migliorare la qualità della vita, il tono dell'umore, il senso di solitudine, con un potenziale beneficio su ansia e depressione.

1. Istituto Superiore di Sanità (ISS). Primo piano. Infezione da SARS-CoV-2 tra gli animali domestici. https://www.iss.it/en/primo-piano/-/asset_publisher/o4oGR9qmvUz9/content/id/5325554

2. Ministero della Salute. Animali d'affezione e coronavirus. http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=4396

3. Mallapaty S. Coronavirus can infect cats - dogs, not so much. Nature 2020;DOI:10.1038/d41586-020-00984-8.

Gravidanza e allattamento^{24,25}

Uno studio su 9 donne in gravidanza (36-39 settimane di età gestazionale) con malattia respiratoria acuta e infezione accertata, che hanno partorito con taglio cesareo, non ha rilevato alcun caso di trasmissione verticale dell'infezione al feto. A parte un caso di basso peso per l'età gestazionale in una gravida che però aveva una storia di preeclampsia, che poteva spiegare il dato, non sono state osservate conseguenze. A oggi non sono disponibili dati sugli effetti di un'eventuale infezione in età gestazionale più precoce.²⁶

Studi successivi hanno confermato, in caso di infezione materna sintomatica nel terzo trimestre di gravidanza esiti materno-fetali favorevoli. Il sintomo più comune nei neonati è la dispnea.^{26a,26b}

Solo recentemente è stata dimostrata la possibilità di trasmissione verticale da una madre con infezione confermata a una neonata in buone condizioni generali che ha mostrato uno spiccato movimento anticorpale specifico (IgM e IgG) e una vivace risposta citochinica (IL-6 e IL-10) accompagnata da leucocitosi. La TC del torace è risultata negativa, così come la rRT-PCR sul tampone naso-faringeo.^{26c}

Un altro studio su 6 coppie madre-bambino ha confermato la presenza di movimenti anticorpali di IgM e IgG in neonati in buone condizioni generali da madri con infezione. Gli autori dello studio sottolineano che poiché le IgM materne non attraversano la placenta, il loro riscontro nel sangue del neonato può indicare una risposta in utero al passaggio transplacentare di SARS-CoV-2.^{26d}

Le donne in gravidanza sono comunque considerate una popolazione a rischio per le infezioni respiratorie virali, come le infezioni da COVID-19 e l'influenza stagionale. Al momento non si hanno informazioni circa la suscettibilità delle donne in gravidanza alla patologia da nuovo coronavirus SARS-CoV-2.

I dati disponibili²⁷ su un numero limitato di donne in gravidanza e di neonati nati da madri sintomatiche per COVID-19 mostrano che il virus non è stato rilevato nel liquido amniotico o nel sangue neonatale prelevato da cordone ombelicale. Allo stato attuale delle conoscenze e qualora non sussistano specifiche indicazioni cliniche materne o fetali, per le donne con sospetta infezione da SARS-CoV-2 o affette da COVID-19 non sembra opportuno ricorrere elettivamente al taglio cesareo, rimanendo valide le indicazioni correnti all'espletamento del parto per via vaginale o chirurgica.²⁴

Per quanto riguarda la gestione ospedaliera dei casi sospetti o certi in gravidanza, valgono le raccomandazioni generali per la gestione delle condizioni infettive incluso, qualora necessario, l'isolamento di madre o neonato. L'eventuale separazione temporanea del neonato dalla madre durante il ricovero deve essere attentamente ponderata dal team ospedaliero insieme alla madre, valutando i rischi e i benefici di questa scelta, incluso il potenziale protettivo del colostro, del latte materno e dell'allattamento.²⁶

Il virus non è stato rilevato nel latte materno raccolto dopo la prima poppata (colostro) delle donne affette; in almeno un caso sono stati invece rilevati anticorpi anti SARS-CoV-2. Date le informazioni scientifiche attualmente disponibili e il potenziale protettivo del latte materno, si ritiene che, nel caso di donna con sospetta infezione da SARS-CoV-2 o affetta da COVID-19, in condizioni cliniche che lo consentano e nel rispetto del suo desiderio, l'allattamento debba essere avviato e mantenuto direttamente al seno o con latte materno spremuto, adottando tutte le precauzioni igieniche per evitare il contagio attraverso le mani e le goccioline di saliva (uso di mascherina durante la poppata).²⁷

Le operatrici sanitarie in gravidanza dopo la 28^a settimana dovrebbero evitare il contatto diretto con le pazienti con infezione sospetta o accertata da SARS-CoV-2; prima della 28^a settimana possono proseguire con l'attività professionale, a condizione che utilizzino adeguati dispositivi di protezione individuale.^{27a,27b}

Le indicazioni per il percorso nascita¹

La circolare del Ministero della Salute del 31 marzo 2020, facendo riferimento alle raccomandazioni espresse da Società Italiana di Neonatologia (SIN) e Società Italiana di Pediatria (SIP) ha stabilito indicazioni per il percorso nascita, sintetizzate di seguito.

Gravidanza e parto

Le prestazioni del percorso nascita vanno garantite a tutte le donne, anche in questo periodo di emergenza, nelle settimane previste di epoca gestazionale, con l'obbligo di adottare tutte le disposizioni di sicurezza. L'operatore che segue la gravidanza deve comunque favorire la possibilità di posticipare i controlli differibili al fine di ridurre al minimo i contatti, dandone evidenza documentale nella cartella clinica. Il Pronto soccorso ostetrico di ogni Punto nascita deve prevedere un'area di *pre-triage*.

Il tampone naso-faringeo alla gestante per sospetto di COVID-19 deve essere effettuato in caso di:

- insorgenza acuta di sindrome respiratoria associata a rischio per provenienza geografica, senza un'altra eziologia che spieghi pienamente la presentazione clinica;
- qualsiasi infezione respiratoria con storia di contatto stretto con un caso probabile o confermato di COVID-19 nei 14 giorni precedenti l'insorgenza dei sintomi;
- a tutte le donne gravide con quadro clinico suggestivo di infezione respiratoria che necessitano di ricovero ospedaliero, senza un'altra eziologia che spieghi pienamente la presentazione clinica.

Per le gestanti ci si baserà sui seguenti criteri clinico/diagnostici: presenza di febbre $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ e/o tosse e sintomi respiratori, a insorgenza acuta, associati a dispnea, definita come saturazione di ossigeno $\leq 95\%$ e/o frequenza respiratoria > 20 atti/minuto (criteri MEOWS).

Le donne gravide positive, che necessitano di ricovero, devono essere seguite esclusivamente presso i Punti nascita Hub, ovvero Punti nascita di II livello individuati da ciascuna Regione e Provincia autonoma.

In attesa della conferma dei dati di laboratorio, i casi sospetti sono gestiti dalla struttura a cui afferisce la donna gravida individuando un luogo di isolamento (stanza con bagno) dove la gestante venga assistita da personale sanitario formato – ostetriche e ginecologi – dotato di DPI previsti dalla normativa vigente. Nel caso in cui il tampone risulti positivo, in assenza di controindicazioni al trasferimento, la paziente verrà trasferita per la successiva gestione del caso, presso uno dei Centri Hub di riferimento identificati a livello regionale. La paziente dovrà indossare la mascherina chirurgica e il personale sanitario deve indossare adeguati DPI.

Ogni Punto nascita deve predisporre un percorso per la gestione dell'assistenza ostetrica al travaglio/parto dei casi sospetti o accertati per eventuali situazioni in cui vi sia una controindicazione al trasferimento della donna gravida.

In relazione alle attuali limitate conoscenze e agli esiti dell'unico studio effettuato in Cina in cui non è stata dimostrata la presenza del SARS-CoV-2 in sangue da cordone ombelicale, liquido amniotico e latte materno, non vi è indicazione elettiva al taglio cesareo nelle donne affette da COVID-19 e rimangono valide le indicazioni attuali al taglio cesareo.

Per tutte le gestanti risultate positive al test va raccolto un tampone placentare e conservati gli annessi. Per il neonato va raccolto il tampone naso-faringeo per RT-PCR.

Puerpera e neonato

E' da privilegiare la gestione congiunta di madre e neonato, ai fini di facilitare l'interazione e l'avvio dell'allattamento materno. Qualora la madre sia paucisintomatica e si senta in grado di gestire autonomamente il neonato, madre e neonato possono essere gestiti insieme, in attesa della risposta del test effettuato sulla madre dal laboratorio di riferimento regionale. Se il test sulla madre è positivo, è applicabile il *rooming-in* madre e neonato, applicando le normali precauzioni delle malattie respiratorie a trasmissione aerea.

La madre deve adottare tutte le precauzioni possibili per evitare di trasmettere il virus al proprio bambino, lavarsi le mani e indossare una maschera chirurgica mentre allatta. Nel caso si utilizzi latte materno spremuto con tiralatte manuale o elettrico, la madre deve lavarsi le mani e seguire le raccomandazioni per una corretta pulizia degli strumenti dopo ogni utilizzo. Se vi è la possibilità, considerare l'utilizzo di latte umano donato.

Se la madre ha un'infezione respiratoria francamente sintomatica, madre e neonato vengono transitoriamente separati, in attesa della risposta del test effettuato sulla madre:

- se il test risulta positivo, madre e neonato continuano a essere gestiti separatamente;
- se il test invece risulta negativo, è applicabile il *rooming-in* per madre e neonato.

Una volta migliorate le condizioni cliniche della madre, il neonato potrà essere allattato direttamente al seno. La decisione di separare o meno madre e neonato va comunque presa per ogni singola coppia tenendo conto dell'informazione-consenso dei genitori, della situazione logistica dell'ospedale ed eventualmente anche della situazione epidemiologica locale. In caso di separazione del neonato dalla madre si raccomanda l'uso del latte materno spremuto o donato.

In caso di puerpera SARS-CoV-2 positiva, vanno sempre seguite rigorose misure per prevenire l'eventuale trasmissione dell'infezione. Vanno quindi tutelati il neonato, gli altri pazienti ospedalizzati e il personale sanitario. I casi confermati di COVID 19 devono essere ospedalizzati, ove possibile, in stanze di

isolamento singole con pressione negativa, con bagno dedicato e, possibilmente, anticamera. Qualora ciò non sia possibile, il caso confermato deve comunque essere ospedalizzato in una stanza singola con bagno dedicato e trasferito ove possibile in una struttura con idonei livelli di sicurezza. Si raccomanda che tutte le procedure che possono generare aerosol siano effettuate in una stanza d'isolamento con pressione negativa. Il personale sanitario in contatto con un caso sospetto o confermato di COVID-19 deve indossare DPI adeguati, consistenti in filtranti respiratori FFP2 (utilizzare sempre FFP3 per le procedure che generano aerosol), protezione facciale, camice impermeabile a maniche lunghe, guanti. La compatibilità dell'allattamento materno con farmaci eventualmente somministrati alla donna con COVID-19 va valutata caso per caso.

Neonati positivi per SARS-CoV-2 necessitanti di terapia intensiva

Neonati e lattanti di peso <5 kg con positività confermata per SARS-CoV-2 e necessità di terapia intensiva neonatale devono essere trasferiti presso Centri di terapia intensiva neonatale identificati, con l'attivazione del Sistema di trasporto neonatale in emergenza (STEN).

Comunicazione-informazione

I professionisti devono assicurare, a ogni donna/coppia, adeguate forme di comunicazione, informazioni coerenti e chiare, anche a fronte delle limitate conoscenze attuali e condividere tutte le scelte del percorso assistenziale garantendo il necessario supporto.

1. COVID-19: indicazioni per gravida-partoriente, puerpera, neonato e allattamento. Circolare del 31 marzo 2020. <http://www.trova-norme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=73787&parte=1%20&serie=null>

Periodo di incubazione^{2,4,28}

Il periodo di incubazione è stimato fra i 2 e i 14 giorni, con una media di 5 giorni.

Trasmissione in ambito assistenziale¹⁻⁴

In occasione della comparsa del focolaio a Wuhan, diversi operatori sanitari sono stati contagiati dal SARS-CoV-2. La probabilità di trasmissione associata all'assistenza sanitaria in seguito alla gestione di un caso confermato è considerata bassa, a condizione che vengano messe in atto tutte le misure di prevenzione per il personale, i pazienti e i visitatori. Il rischio di infezione per il personale sanitario coinvolto in procedure che generano aerosol senza adeguati dispositivi di protezione individuale (DPI) è considerato elevato, come dimostrano i casi accertati di operatori sanitari in Italia.⁵

Sono confortanti i risultati di uno studio che mostra come grazie a un approccio fortemente proattivo della rete di ospedali pubblici di Hong Kong, che hanno valutato 1.275 casi sospetti e trattato 42 casi confermati nei primi 42 giorni dell'emergenza, nessuno dei 413 operatori sanitari che hanno assistito i casi confermati sia risultato infetto e che non ci siano stati casi di trasmissione ospedaliera.⁶ Solo il 2,7% degli operatori si era però esposto senza protezione adeguata, era stato messo in quarantena per 14 giorni ed era comunque risultato negativo. L'approccio proattivo comprendeva sorveglianza attiva a livello laboratoristico, isolamento precoce per le infezioni trasmissibili per via aerea, test molecolari rapidi, forum di discussione per il personale, discussioni individuali sul controllo delle infezioni, addestramento all'uso delle protezioni personali e per le procedure a rischio, controllo della *compliance* al lavaggio delle mani. Inoltre mascherine chirurgiche erano state fornite non solo a tutti gli operatori sanitari e ai pazienti, ma anche a tutti i visitatori.

I dati dell'ISS aggiornati al 9 marzo segnalano un numero di 583 operatori sanitari positivi al tampone su un numero complessivo di 8.342 casi positivi.⁷

1. European Center for Disease Control (ECDC). Rapid risk assessment: Outbreak of acute respiratory syndrome associated with a novel coronavirus, China: first local transmission in the EU/EEA – third update. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/risk-assessment-outbreak-acute-respiratory-syndrome-associated-novel-1>

2. Wang C, Horby W, et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* 2020;DOI:10.1016/S0140-6736(20)30185-9.

3. World Health Organization (WHO). Infection prevention and control during healthcare when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. Interim Guidance. Geneva 2020. WHO/2019-nCoV/IPC/v2020.1. [https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)

4. Tran K, Cimon K, et al. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One* 2012;7:e35797-e.

5. Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e Odontoiatri (FNOMCeO). Coronavirus, Anelli (FNOMCeO): proteggere i medici, comunicato stampa del 21 febbraio 2020. <https://portale.fnomceo.it/coronavirus-anelli-fnomceo-protecting-i-medici/>

6. Cheng V, Wong S, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) due to SARS-CoV-2 in Hong Kong. *Infect Control Hosp Epidemiol*;DOI:10.1017/ice.2020.58.

7. Istituto Superiore di Sanità (ISS). Comunicato Stampa N° 19/2020 del 9 marzo 2020.

Come si manifesta l'infezione^{4,10,29-36}

L'11 febbraio 2020 l'OMS ha dato un nome alla malattia causata da SARS-CoV-2, battezzandola COVID-19 (COroNaVirus Disease-19 in base all'anno di comparsa).

I sintomi più comuni di un'infezione delle alte vie respiratorie da parte dei coronavirus nell'uomo includono febbre, tosse, cefalea, faringodinia, difficoltà respiratorie, malessere generale per un breve periodo di tempo. Nei casi più gravi, l'infezione può causare polmonite o broncopolmonite, sindrome respiratoria acuta grave, insufficienza renale, fino alla morte.

L'interessamento delle basse vie respiratorie e le complicanze sono più frequenti nelle persone con preesistenti patologie croniche dell'apparato cardio-vascolare e/o respiratorio e nelle persone con compromissione del sistema immunitario, nei neonati e negli anziani.

I primi dati sulle manifestazioni cliniche della sindrome respiratoria riconducibile al SARS-CoV-2 si riferiscono a decine o centinaia di pazienti, talora di gruppi familiari, giunti all'osservazione delle strutture sanitarie cinesi.^{10,30,31} Da questi studi emerge un'età mediana delle persone colpite di 49-56 anni,^{30,31} con il raro coinvolgimento della popolazione pediatrica.^{10,30,33,35}

Si tratta verosimilmente di sottogruppi con decorso grave della malattia, mentre è probabile che una quota rilevante di soggetti con infezione da SARS-CoV-2 sia sfuggita all'osservazione. Le informazioni attualmente disponibili suggeriscono che il virus possa causare sia una forma lieve, simil-influenzale, sia forme gravi.

Il primo studio³⁰ su una quarantina di casi confermati ricoverati in ospedale nella città di Wuhan dei quali si disponevano dati anamnestici e clinici di dettaglio ha indicato che i pazienti erano adulti (età media 49 anni), per la maggior parte maschi (73%) e in buona parte con storia di frequentazione del mercato all'ingrosso del pesce (66%). La malattia ha colpito per due terzi individui sani e per un terzo (32%) individui con condizioni mediche croniche sottostanti come il diabete (20%), l'ipertensione arteriosa (15%) e le malattie cardiovascolari (15%).

Il secondo studio,¹⁰ che è stato fondamentale per la conferma della trasmissione interumana e per rilevare che esistono casi con decorso lieve-moderato, riguarda un nucleo familiare di 7 persone ricoverate per polmonite di natura da determinare. Il SARS-CoV-2 è stato isolato in 5 soggetti che avevano recentemente visitato Wuhan e in un altro membro della famiglia che non ha viaggiato con loro. Solo un bambino, che secondo quanto riferito dalla madre aveva indossato una mascherina chirurgica per la maggior parte del soggiorno a Wuhan, non si era infettato, mentre un altro bambino infettato non ha mostrato alcun sintomo clinico. Nessuno dei pazienti ha visitato i mercati alimentari o ha avuto contatti con animali durante la permanenza a Wuhan. Gli autori affermano che la spiegazione più probabile è che il virus abbia contagiato il nucleo familiare a seguito della visita di una donna di 65 anni al nipotino ricoverato all'ospedale di Wuhan e l'abbia poi trasmesso agli membri della famiglia.

Studi retrospettivi su pazienti ricoverati in ospedale^{33-35,37-39} (che rappresentano verosimilmente il sottogruppo più grave) hanno confermato un'età media dei contagiati nella fascia adulta, con una media variabile dai 35 ai 60 anni, la prevalenza di pazienti di sesso maschile e il fatto che i pazienti che necessitano di ricovero in terapia intensiva hanno malattie croniche o età avanzata.

Il quadro dell'infezione da SARS-CoV-2 è quello della polmonite virale acuta. I sintomi d'esordio dell'infezione da SARS-CoV-2 sono piuttosto aspecifici e si presentano nel 90% dei casi in forma sindromica:^{4,10,30-34,37,40}

- iperpiressia (>90% dei casi) anche elevata, sopra i 39°C
- tosse in genere secca (45-80% dei casi), più raramente produttiva (28% dei casi)
- malessere (44-80% dei casi)
- dispnea (20-50% dei casi) entro una mediana di 8 giorni
- faringodinia (5% dei casi)
- cefalea (3-20% dei casi)
- mialgie (11-36% dei casi).

Si riteneva che nell'infezione da SARS-CoV-2, a differenza di quanto osservato per altri coronavirus umani, fossero rari i sintomi gastrointestinali come la diarrea (2-3% dei casi), la nausea e il vomito (1-4% dei casi).

La diarrea tuttavia potrebbe essere sotto diagnosticata per i diversi criteri utilizzati nelle serie di casi esaminati.⁴¹

Inoltre uno studio multicentrico statunitense riporta che il 61,3% dei pazienti ha riferito almeno un sintomo gastrointestinale, in genere anoressia (34,8%), diarrea (33,7%) o nausea (26,4%). Inoltre i sintomi gastrointestinali dominavano il quadro clinico nel 20,3% dei casi ed erano i sintomi di esordio nel 14,2% dei casi.^{41a}

Le Società Scientifiche degli Otorinolaringoiatri del Regno Unito e degli Stati Uniti riportano le segnalazioni provenienti da Corea del Sud, Cina, Italia e Germania su un numero significativo di pazienti positivi per il virus con anosmia. Il sintomo può essere anche l'unico presente.^{42,43}

Fin dalle prime descrizioni del quadro clinico è emerso l'interessamento precoce dell'apparato visivo, con la congiuntivite come sintomo d'esordio. Una metanalisi condotta da ricercatori italiani conclude che la presen-

za di congiuntivite è indice di una condizione più grave e richiama all'importanza dell'utilizzo dei dispositivi di protezione individuale.^{43a}

Il tempo mediano dall'insorgenza dei sintomi al ricovero è stato di 7 giorni nei primi casi.

Tra le complicanze, l'ARDS (15-30%) si manifesta dopo 9 giorni (valore mediano), seguita dall'immediato ricovero in terapia intensiva per il supporto ventilatorio.^{4,30}

Altre complicanze includono coma, compromissione neurologica, ipotensione, shock, insufficienza renale, ischemia del miocardio, danno epatico. La letalità nei casi ricoverati è del 4% circa.^{34,46}

Le complicanze e la prognosi peggiore, con aumento del rischio di morte, si verificano con maggior frequenza nei pazienti con comorbidità, in particolare con malattie cardiovascolari, ipertensione arteriosa, broncopneumopatia cronica ostruttiva, malattie oncologiche e diabete mellito.^{30,44,45}

Fin dalle prime osservazioni è emersa una possibile relazione tra stato di fumatore e suscettibilità a COVID-19 con andamento sfavorevole della malattia. Questa sensazione sul campo è stata confermata da una revisione sistematica che indica per i fumatori un aumento del rischio di avere sintomi gravi (rischio relativo 1,4) e di ricovero in terapia intensiva con necessità di ventilazione meccanica invasiva e di morte (rischio relativo 2,4).^{45a}

Con il progredire sulle conoscenze del quadro clinico diventa sempre più evidente un interessamento dell'apparato cardiovascolare con danno miocardico (sofferenza ischemica, miocardite) che si associa a una prognosi peggiore.^{45b,45c,45d}

E' inoltre descritta la possibilità di una compromissione neurologica dominata da agitazione, stato confusionale e sofferenza piramidale (coinvolgimento del tratto cortico-spinale). La risonanza magnetica può mostrare un'encefalopatia su base ischemica. Quando effettuata, la ricerca del virus nel liquor è stata negativa.^{45e}

Le alterazioni di laboratorio⁴

La conferma diagnostica viene dai test specifici (vedi [Test di laboratorio](#)).

Al momento del ricovero gli esami di laboratorio possono mostrare leucopenia e linfopenia, trombocitopenia, aumento degli indici di flogosi.

L'analisi dei parametri ematologici di 69 pazienti confermati a Singapore⁴⁷ ha cercato di individuare parametri predittivi della necessità di ricovero in terapia intensiva, tenendo conto che i pazienti in terapia intensiva avevano comunque circa 10 anni più degli altri. Al momento dell'ingresso in ospedale una leucopenia era presente in circa il 29% dei pazienti (grave in un solo caso $<2 \times 10^9/l$), una linfopenia era presente nel 28%. La maggior parte dei pazienti presentava parametri normali e solo il 20% aveva una lieve trombocitopenia ($100-150 \times 10^9/l$). Il ricovero in terapia intensiva è risultato associato a una linfopenia più marcata e a livelli più alti di LDH.

Il peggioramento dei parametri coagulativi, con trombocitopenia, aumento dei livelli di D-dimero, dei prodotti di degradazione del fibrinogeno e allungamento del tempo di protrombina, sembra associato a una cattiva prognosi.^{48a,48b}

Sarebbe infatti indicativo di un'attivazione dei processi della coagulazione predisponente a fenomeni tromboembolici descritti in un numero non trascurabile di pazienti gravi.^{48,48c}

Nei primi gruppi di pazienti sottoposti a indagini di laboratorio l'RNA virale è stato riscontrato nel sangue con tecnica PCR nel 15% dei casi.³⁰

Uno studio su 173 pazienti ha descritto la risposta anticorpale all'infezione da SARS-CoV-2. La sieroconversione si è verificata nel 93,1% dei casi (anticorpi totali), nell'82,7% dei casi IgM e nel 64,7% dei casi IgG, a una distanza mediana di 11, 12 e 14 giorni rispettivamente dall'insorgenza dei sintomi ed era rilevabile nel 100% dei casi dopo il primo mese.^{48d}

A oggi non si hanno dati certi riguardo alla durata dell'immunità acquisita nei soggetti sopravvissuti all'infezione.

I pazienti con forma grave di COVID-19 tendono ad avere una più elevata carica virale e un lungo periodo di dispersione del virus, dato che suggerisce la possibilità di utilizzare la carica virale come indicatore di prognosi.⁴⁹

Si stanno mettendo a punto test anticorpali rapidi su sangue, anche capillare. E' segnalata la disponibilità di un *immunoassay* a flusso laterale da utilizzare sul campo (*point-of-care lateral flow immunoassay*) per individuare contemporaneamente in 15 minuti anticorpi IgM e IgG contro SARS-CoV-2. La sensibilità sarebbe dell'88% e la specificità del 90%.⁵⁰

Utilizzando un test anticorpale per IgM (sensibilità 90,9%, specificità 97%) e IgG (sensibilità 99%, specificità 98%) anti-SARS-CoV-2 su 14 casi confermati e 28 soggetti di controlli negativi, i ricercatori dell'Università di Taiwan hanno stabilito che i pazienti sintomatici che sviluppano IgM hanno una minor durata della presenza del virus (positività al test molecolare) e una migliore risoluzione clinica.^{50a}

La diagnostica per immagini

Circa la diagnostica per immagini, l'esame radiologico del torace evidenzia in genere un coinvolgimento dell'interstizio polmonare; la TC mostra consolidamenti subsegmentali mono o più spesso bilaterali e aspetto a vetro smerigliato. Si tratta di elementi poco specifici per porre una diagnosi differenziale con altre polmoniti virali.^{9,30,31,33,34,44}

Peraltro, uno studio effettuato nel momento in cui i criteri diagnostici del focolaio cinese sono stati modificati, passando dalla diagnosi virologica (tampone) alla diagnosi clinica, in una serie di 51 pazienti con una media di +/- 3 giorni dalla presentazione dei sintomi, la TC ha mostrato una sensibilità del 98% (rispetto al 71% dell'rRT-PCR). Quasi tutti i pazienti (50 su 51) avevano aspetti anomali compatibili con una polmonite virale fin dall'inizio. Dei 50 pazienti con anomalie, il 72% mostrava aspetti tipici (opacità a vetro smerigliato periferiche, spesso nei lobi polmonari inferiori), mentre i rimanenti avevano aspetti atipici e di più difficile diagnosi.⁵¹

Un altro studio di piccole dimensioni conferma la maggiore sensibilità della TC del torace rispetto alla RT-PCR (97,2% rispetto a 83,3%) nei casi sospetti o iniziali.^{51a}

Una revisione di 13 studi pubblicati da dicembre 2019 a febbraio 2020 su pazienti adulti con COVID-19 ha cercato di stabilire il ruolo della TC del torace. La metanalisi di oltre 27.000 casi permette di concludere che il tasso di positività dell'indagine è alto (89,8%), specie con la TC a strato sottile (90,4%). I quadri radiologici più comuni sono opacità a vetro smerigliato (83,2%), associata a consolidamento (58,4%), ispessimento dei setti interlobulari (48,5%), ispessimento della pleura (52,5%), broncogrammi aerei (46,5%). Il coinvolgimento è in genere bilaterale (78,2%), multilobulare (70,8%) e predilige i lobi inferiori. Gli autori sottolineano che si tratta di reperti aspecifici, presenti in altre infezioni del polmone e che è pertanto necessaria la conferma diagnostica con i test molecolari.^{51b}

L'interessamento del parenchima polmonare ha una progressione quasi sempre simile nei vari pazienti, che culmina dopo 10-12 giorni di malattia.⁵²

Due casi italiani con COVID-19, che sono esitati in ARDS, hanno mostrato aspetti particolari come versamenti pleurici e un aspetto di ingrossamento a forma tubulare dei vasi polmonari con una improvvisa riduzione di calibro e linfadenopatia mediastinica. Tali aspetti, se confermati, potrebbero costituire un segno radiologico precoce di un iniziale deterioramento polmonare.⁵³

Nei bambini che hanno sintomi lievi, la semplice radiografia del torace può essere negativa. Le immagini alla TC possono essere simili a quelle degli adulti, con opacità a vetro smerigliato sottopleuriche mono o bilaterali e consolidamenti con aloni circostanti.¹²

Un documento di consenso internazionale ha stabilito le indicazioni alla diagnostica per immagini del torace:

- l'indicazione non sussiste nei pazienti con sospetto di COVID-19 e quadro clinico lieve, a meno che siano a rischio di progressione;
- la diagnostica per immagini è indicata nei pazienti con COVID-19 e peggioramento dei sintomi respiratori;
- in situazioni con risorse limitate, la diagnostica per immagini è indicata per il *triage* dei pazienti con sospetto di COVID-19 con quadro clinico moderato-grave e una probabilità a priori di malattia alta.⁵⁴

Accanto ai quadri radiologici suggestivi di polmonite interstiziale, vengono descritti processi di natura tromboembolica. L'embolia polmonare acuta è riportata in un terzo circa dei casi, associata a livelli particolarmente elevati di D-dimero.^{54a}

Bibliografia

1. World Health Organization (WHO). Coronavirus. <https://www.who.int/health-topics/coronavirus>
2. Ministero della Salute. Circolare del 27 gennaio 2020. Polmonite da nuovo coronavirus (2019-nCoV) in Cina. <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/archivioNormativaNuovoCoronavirus.jsp>
3. World Health Organization (WHO). Novel Coronavirus(2019-nCoV). Situation Report-12. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200201-sitrep-12-ncov.pdf?sfvrsn=273c5d35_2
4. European Center for Disease Control (ECDC). Rapid risk assessment: Outbreak of acute respiratory syndrome associated with a novel coronavirus, China: first local transmission in the EU/EEA – third update.

- <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/risk-assessment-outbreak-acute-respiratory-syndrome-associated-novel-1>
5. Rapporto ISS COVID-19 n. 2/2020. Indicazioni ad interim per un utilizzo razionale delle protezioni per infezione da SARS-CoV-2 nelle attività sanitarie e socio-sanitarie (assistenza a soggetti affetti da COVID-19) nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2. (aggiornamento 28 marzo 2020).
https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID+2+_Protezioni_REV.V6.pdf/740f7d89-6a28-0ca1-8f76-368ade332dae?t=1585569978473
 6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim guidance on follow-up of close contacts of persons infected with novel influenza A viruses associated with severe human disease and on the use of antiviral medications for chemoprophylaxis. <https://www.cdc.gov/flu/avianflu/novel-av-chemoprophylaxis-guidance.htm>
 7. Wu J, Leung K, et al. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet* 2020;DOI:10.1016/S0140-6736(20)30260-9.
 8. Rothe C, Schunk M, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Eng J Med* 2020 DOI:10.1056/NEJMc2001468 <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2001468>
 9. Bai Y, Yao L, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA* 2020;DOI:10.1001/jama.2020.2565.
 10. Chan J, Yuan S, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020;DOI:10.1016/S0140-6736(20)30184-7, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9)
 11. Bi Q, Wu Y, et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in Shenzhen China. Analysis of 391 cases and 1,286 of their close contacts. *Medrxiv* 2020;DOI:<https://doi.org/10.1101/2020.03.03.20028423>.
 12. Xia W, Shao J, et al. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection. Different points from adult. *Ped Pulmonol* 2020;<https://doi.org/10.1002/ppul.24718>.
 13. Bae J. A Chinese case of COVID-19 did not show infectivity during the incubation period: based on an epidemiological survey. *J Prev Med Public Health* 2020;DOI:10.3961/jpmph.20.048.
 14. World Health Organization (WHO). Considerations in the investigation of cases and clusters of COVID-19. <https://www.who.int/publications-detail/considerations-in-the-investigation-of-cases-and-clusters-of-covid-19>
 15. European Center for Disease Control (ECDC). 12 March 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-sixth-update-Outbreak-of-novel-coronavirus-disease-2019-COVID-19.pdf>
 16. Li R, Pei S et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2). *Science* 2020;DOI:10.1126/science.abb3221.
 17. Zhang W, Du R, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:386-9.
 18. Lin Y, Xu S, et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin Med J* 2020;DOI:10.1097/CM9.0000000000000774.
 19. Xia J, Tong J, et al. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol* 2020;DOI:10.1002/jmv.25725.
 20. Wang W, Xu Y, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA* 2020;DOI:10.1001/jama.2020.3786.
 21. Kampf G, Todt D, et al. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect* 2020;DOI:10.1016/j.jhin.2020.01.022.
 22. Chowell G, Abdirizak F, et al. Transmission characteristics of MERS and SARS in the healthcare setting: a comparative study. *BMC Med* 2015;13:210.
 23. Wei S, Ong X, et al. Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. *JAMA* 2020; DOI:10.1001/jama.2020.3227.
 24. EpiCentro. COVID-19: gravidanza, parto e allattamento. <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-gravidanza-parto-allattamento-update>
 25. COVID-19: indicazioni per gravida-partoriente, puerpera, neonato e allattamento. *Circolare* del 31 marzo 2020. <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=73787&parte=1%20&serie=null>
 26. Chen H, Guo J, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* 2020 DOI:10.1016/S0140-6736(20)30365-2.
 27. Zhu H, Wang L, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr* 2020;DOI:tp.amegroups.com/article/view/35919/28274.
 28. del Rio C, Malani D. 2019 Novel Coronavirus - Important information for clinicians. *JAMA* 2020;DOI:10.1001/jama.2020.1490.
 29. Wang C, Horby P, et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* 2020;DOI:10.1016/S0140-6736(20)30185-9.
 30. Huang C, Wang Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;DOI:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
 31. Chen N, Zhou M, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;DOI:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
 32. Jasper Fuk-Woo Chan J, Shuofeng Yuan S, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020;DOI:10.1016/S0140-6736(20)30185-9
 33. Chang, Lin M, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of novel coronavirus infections involving 13 patients outside Wuhan, China. *JAMA* 2020;DOI:10.1001/jama.2020.1623. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761043>
 34. Wang D, Hu B, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;DOI:10.1001/jama.2020.1585. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761044>
 35. Li Q, Guan X, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl*

- J Med 2020;DOI:10.1056/NEJMoa2001316.
36. EpiCentro. Coronavirus, sintomi e diagnosi. <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sintomi-diagnosi>
37. Chen N, Zhou M, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;DOI:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
38. Zhou F, Yu T, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;DOI:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
39. Fang L, Karakiulakis G, et al. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Resp Med* 2020;DOI:10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
40. Li LQ, Huang T, et al. 2019 novel coronavirus patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol* 2020;DOI:10.1002/jmv.25757.
41. Liang W, Feng Z, et al. Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 Novel Coronavirus. *Gut* 2020. DOI:10.1136/gutjnl-2020-320832.
42. ENT UK at The Royal College of Surgeons of England. Loss of sense of smell as marker of COVID-19 infection, 21 March 2020. <https://www.entuk.org/loss-sense-smell-marker-covid-19-infection>
43. American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery (AAO-HNS). Anosmia, hyposmia, and dysgeusia symptoms of coronavirus disease. <https://www.entnet.org/content/coronavirus-disease-2019-resources>
44. Holshue M, DeBolt C, et al; Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020;DOI:10.1056/NEJMoa2001191.
45. Wu Z, McGoogan J. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Outbreak in China. Summary of a report of 72.314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;DOI:10.1001/jama.2020.2648.
46. Xu L, Liu J, et al. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int* 2020; DOI:10.1111/liv.14435.
47. Fan B, Seng T, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol* 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32129508/PMID/321295089>
48. Tang N, Li D, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;DOI:10.1111/jth.14768. doi:10.1111/jth.14768.
49. Liu Y, Yan LM, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020; DOI:10.1016/S1473-3099(20)30232-2.Li
50. Z, Yi Y, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol* 2020;DOI:10.1002/jmv.25727.
51. Fang Y, Zhang H, et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR. *Radiology* 2020;DOI:10.1148/radiol.2020200432.
52. Bernheim A, Mey X, et al. Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19). Relationship to duration of infection. *Radiology* 2020;DOI:10.1148/radiol.2020200463.
53. Albarello F, Pianura E, et al. 2019-novel Coronavirus severe adult respiratory distress syndrome in two cases in Italy: an uncommon radiological presentation. *Intern J Infect Dis* 2020;DOI:10.1016/j.ijid.2020.02.043.
54. Rubin G, Ryerson C, et al. The role of chest imaging in patient management during the COVID-19 pandemic. A multinational consensus statement from the Fleischner Society. *Chest* 2020;DOI:10.1016/j.chest.2020.04.003.

Aggiornamento del 07-04-2020

- 26a. Yu N, Li W, et al. Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020;DOI:S1473-3099(20)30176-6.
- 26b. Zeng L, Xia S, et al. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr* 2020;DOI:10.1001/jamapediatrics.2020.0878.
- 26c. Dong L, Tian J, et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA* 2020;DOI:10.1001/jama.2020.4621.
- 26d. Zeng H, Xu C, et al. Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia. *JAMA* 2020; DOI:10.1001/jama.2020.4861.
- 27a. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Coronavirus (COVID-19) infection in pregnancy: information for healthcare professionals (version 2). 13 March 2020. www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-03-21-covid19-pregnancy-guidance-2118.pdf
- 27b. Rimmer A. Covid-19: doctors in final trimester of pregnancy should avoid direct patient contact *BMJ* 2020; DOI:doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1173>
- 45a. Vardavas C, Nikitara K. COVID-19 and smoking: a systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis* 2020; DOI:10.18332/tid/119324.
- 45b. Shi S, Qin M, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020;DOI:10.1001/jamacardio.2020.0950.
- 45c. Fried A, Ramasubbu K, et al. The variety of cardiovascular presentations of COVID-19. *Circulation* 2020; DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164.
- 48d. Zhao J, Yuan Q, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020;DOI:10.1093/cid/ciaa344.
- 51a. Long C, Xu H, et al. Diagnosis of the coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? *Eur J Radiol* 2020;DOI:10.1016/j.ejrad.2020.108961.

Aggiornamento del 14-04-2020

- 48c. Tang N, Bai H, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020;DOI:10.1111/jth.14817.

Aggiornamento del 21-04-2020

- 6a. Anfinrud P, Stadnytskyi V, et al. Visualizing speech-generated oral fluid droplets with laser light scattering. *N Engl J*

- Med 2020;DOI:10.1056/NEJMc2007800. link al video <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMdo005745/full?requestType=popUp&relatedArticle=10.1056%2FNEJMc2007800>
- 6b. Meselson M. Droplets and aerosols in the transmission of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020;DOI:10.1056/NEJMc2009324.
- 16a. He X, Lau E, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* 2020;DOI: 10.1038/s41591-020-0869-5.
- 21a. van Doremalen N, Bushmaker T, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020;382:1564-67.
- 45d. Bangalore S, Sharma A, et al. ST-segment elevation in patients with Covid-19 - A case series. *N Engl J Med* 2020; DOI:10.1056/NEJMc2009020.
- 45e. Helms J, Kremer S, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med* 2020; DOI: 10.1056/NEJMc2008597.
- 48a. Yang X, Yang Q, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;DOI:10.1111/jth.14848.
- 48b. Zhang L, Yan X, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost* 2020;DOI: 10.1111/jth.14859.
- 51b. Bao C, Liu X, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) CT findings. A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Radiol* 2020;DOI:10.1016/j.jacr.2020.03.006.

Aggiornamento del 28-04-2020

- 16b. Arons M, Hatfield K, et al, for the Public Health–Seattle and King County and CDC COVID-19 Investigation Team. Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. *NEJM* 2020;DOI: 10.1056/NEJMoa2008457.
- 18a. Li Y, Hu Y, et al. Positive result of Sars-Cov-2 in faeces and sputum from discharged patient with COVID-19 in Yiwu, China. *J Med Virol* 2020; DOI: 10.1002/jmv.25905.
- 41a. Redd W, Zhou J, et al. Prevalence and characteristics of gastrointestinal symptoms in patients with SARS-CoV-2 infection in the United States. A multicenter cohort study. *Gastroenterology* 2020; DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.045>.
- 43a. Loffredo L, Pacella F, et al. Conjunctivitis and COVID-19: a meta-analysis. *J Med Virol* 2020; DOI:10.1002/jmv.25938.
- 50a. Lee Y, Liao C, et al. Dynamics of anti-SARS-Cov-2 IgM and IgG antibodies among COVID-19 patients. *J Infect* 2020;DOI:10.1016/j.jinf.2020.04.019.
- 54a. Leonard-Lorant I, Delabranche X, et al. Acute pulmonary embolism in COVID-19 patients on CT angiography and relationship to D-dimer levels. *Radiology* 2020;DOI:10.1148/radiol.2020201561.

5. Come fare la diagnosi e come trattare il paziente

Punti chiave

- Definizione di caso
- La procedura di conferma diagnostica
- Trattamento del paziente

In sintesi

La definizione di caso è molto stringente e deve rispettare i criteri stabiliti dal Ministero della Salute. Di fronte a un sospetto di infezione da SARS-CoV-2 l'esame dirimente è la Real Time RT-PCR. A oggi non ci sono terapie dirette contro il nuovo coronavirus e anche l'ipotesi di un vaccino è di là a venire. Il trattamento è quindi sintomatico e di supporto.

Definizione di caso

In Italia la Circolare del Ministero della Salute n. 1997 del 22 gennaio 2020,¹ ha stabilito l'attivazione del sistema di sorveglianza dei casi sospetti di infezione da nuovo coronavirus SARS-CoV-2.

Il coordinamento della sorveglianza è affidato all'Istituto Superiore di Sanità (ISS) che raccoglie le segnalazioni dalle Regioni attraverso una piattaforma web dedicata.

La definizione di caso (sospetto, probabile e confermato) si basa sulle informazioni attualmente disponibili e può essere rivista in base all'evoluzione della situazione epidemiologica e delle conoscenze scientifiche disponibili.

La circolare del Ministero della Salute del 27 gennaio 2020² ha fornito le prime definizioni di caso, evidenziando come il criterio clinico deve essere sempre accompagnato da quello epidemiologico.

Tali definizioni sono state aggiornate con il modificarsi del quadro epidemiologico.³ La più recente è quella pubblicata con la circolare del 9 marzo 2020.⁴

Caso sospetto⁴

1. Una persona con infezione respiratoria acuta (insorgenza improvvisa di almeno uno dei seguenti sintomi: febbre, tosse, dispnea)

e

senza un'altra eziologia che spieghi pienamente la presentazione clinica

e

storia di viaggi o residenza in un Paese/area in cui è segnalata trasmissione locale (facendo riferimento ai rapporti quotidiani dell'OMS e ai bollettini della situazione epidemiologica italiana) durante i 14 giorni precedenti l'insorgenza dei sintomi;

oppure

2. Una persona con una qualsiasi infezione respiratoria acuta

e

che è stata a stretto contatto con un caso probabile o confermato di COVID-19 nei 14 giorni precedenti l'insorgenza dei sintomi;

oppure

3. Una persona con infezione respiratoria acuta grave (febbre e almeno un segno/sintomo di malattia respiratoria, per esempio tosse, difficoltà respiratoria)

e

che richieda il ricovero ospedaliero (SARI)

e

senza un'altra eziologia che spieghi pienamente la presentazione clinica.

Nell'ambito dell'assistenza primaria o nel Pronto soccorso ospedaliero, tutti i pazienti con sintomatologia di infezione respiratoria acuta devono essere considerati casi sospetti se in quell'area o nel Paese è stata segnalata trasmissione locale.

Definizione di contatto stretto

La definizione di contatto stretto recepita dal Ministero della Salute è la seguente e in linea con quella dell'ECDC:^{1,2}

- una persona che vive nella stessa casa di un caso di COVID-19;
- una persona che ha avuto un contatto fisico diretto con un caso di COVID-19 (per esempio la stretta di mano);
- una persona che ha avuto un contatto diretto non protetto con le secrezioni di un caso di COVID-19 (per esempio toccare a mani nude fazzoletti di carta usati);
- una persona che ha avuto un contatto diretto (faccia a faccia) con un caso di COVID-19, a distanza minore di 2 metri e di durata superiore ai 15 minuti;
- una persona che si è trovata in un ambiente chiuso (per esempio aula, sala riunioni, sala d'attesa dell'ospedale) con un caso di COVID-19 per almeno 15 minuti, a distanza minore di 2 metri;
- un operatore sanitario o altra persona che fornisce assistenza diretta a un caso di COVID-19 oppure personale di laboratorio addetto alla manipolazione di campioni di un caso di COVID-19 senza l'impiego dei DPI raccomandati o mediante l'utilizzo di DPI non idonei;
- una persona che abbia viaggiato seduta in aereo nei due posti adiacenti, in qualsiasi direzione, di un caso di COVID-19, i compagni di viaggio o le persone addette all'assistenza e i membri dell'equipaggio addetti alla sezione dell'aereo dove il caso indice era seduto (qualora il caso indice abbia una sintomatologia grave o abbia effettuato spostamenti all'interno dell'aereo, determinando una maggiore esposizione dei passeggeri, considerare come contatti stretti tutti i passeggeri seduti nella stessa sezione dell'aereo o in tutto l'aereo).

Per il legame epidemiologico si fa riferimento a un periodo di 14 giorni prima o dopo la manifestazione della malattia nel caso in esame.

L'ECDC, identificando i criteri di definizione di contatto stretto con il concetto di contatto a rischio alto individua anche dei criteri per la definizione di contatto a rischio basso:³

- una persona che ha avuto un contatto diretto (faccia a faccia) con un caso di COVID-19, a distanza minore di 2 metri e di durata inferiore ai 15 minuti;
- una persona che si è trovata in un ambiente chiuso con un caso di COVID-19 per meno di 15 minuti;
- una persona che ha viaggiato con un caso di COVID-19 con qualsiasi mezzo di trasporto (fatta eccezione per viaggi aerei con le adeguate misure);
- un operatore sanitario o altra persona che fornisce assistenza diretta a un caso di COVID-19 oppure personale di laboratorio addetto alla manipolazione di campioni di un caso di COVID-19 con l'impiego dei DPI raccomandati.

Secondo quanto emerge da uno studio retrospettivo su serie di casi il 30% dei familiari in contatto con un soggetto che si è ammalato di COVID-19 è andato incontro a infezione.⁴

1. European Center for Disease Control (ECDC). Case definition for EU surveillance of COVID-19, as of 2 March 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/case-definition-and-european-surveillance-human-infection-novel-coronavirus-2019-ncov>

2. Ministero della Salute. COVID-19. Aggiornamento della definizione di caso. Circolare del 9 marzo 2020. <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioFaqNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=228#3>

3. European Center for Disease Control (ECDC). Contact tracing: public health management of persons, including healthcare workers, having had contact with COVID-19 cases in the European Union – second update, 8 aprile 2020. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Contact-tracing-Public-health-management-persons-including-healthcare-workers-having-had-contact-with-COVID-19-cases-in-the-European-Union%E2%80%93second-update_0.pdf

4. Wang Z, Ma W, et al. Household transmission of SARS-CoV-2. J Infect 2020;DOI:10.1016/j.jinf.2020.03.040.

Caso probabile⁴

Un caso sospetto il cui risultato del test per SARS-CoV-2 è dubbio utilizzando protocolli specifici di Real Time RT-PCR per SARS-CoV-2 presso i Laboratori di Riferimento Regionali individuati o è positivo utilizzando un test pan-coronavirus (vedi [Test di laboratorio](#)).

Caso confermato⁴

Un caso con una conferma di laboratorio per infezione da SARS-CoV-2 effettuata presso il Laboratorio di Riferimento Nazionale dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) o da Laboratori Regionali di Riferimento, indipendentemente dai segni e dai sintomi clinici (vedi [Come si manifesta l'infezione](#)).

Paziente che dopo essere stato sintomatico può essere considerato guarito da COVID-19⁵

Si definisce clinicamente guarito un paziente che, dopo aver presentato manifestazioni cliniche (febbre, rinite, tosse, mal di gola, eventualmente dispnea e, nei casi più gravi, polmonite con insufficienza respiratoria)

associate all'infezione documentata da SARS-CoV-2, diventa asintomatico per risoluzione della sintomatologia clinica presentata. Il soggetto clinicamente guarito può risultare ancora positivo al test per la ricerca di SARS-CoV-2. Il paziente guarito è colui il quale risolve i sintomi dell'infezione da COVID-19 e che risulta negativo in due test consecutivi, effettuati a distanza di 24 ore uno dall'altro, per la ricerca di SARS-CoV-2. Pur non esistendo chiare evidenze a supporto, si ritiene opportuno suggerire di risottoporre al test il paziente risultato positivo, una volta avvenuta la risoluzione dei sintomi clinici e, in caso di persistenza della sintomatologia, non prima di 7 giorni dal riscontro della prima positività.

Paziente con "clearance" (eliminazione) del virus SARS-CoV-2⁵

La definizione di "clearance" del virus indica la scomparsa dell'RNA del SARS-CoV-2 rilevabile nei fluidi corporei, sia in persone che hanno avuto segni e sintomi di malattia, sia in persone in fase asintomatica senza segni di malattia. Tale eliminazione solitamente si accompagna alla comparsa di anticorpi specifici di tipo IgG per il virus SARS-CoV-2 prodotti dall'organismo.

Per il soggetto asintomatico, si ritiene opportuno suggerire di ripetere il test per documentare la negativizzazione non prima di 14 giorni (durata raccomandata del periodo d'isolamento/quarantena) dal riscontro della positività. La definizione di scomparsa dell'RNA virale è attualmente data dall'esecuzione di due test molecolari, effettuati normalmente a distanza di 24 ore, aventi entrambi esito negativo.

La negatività del test deve accompagnarsi alla scomparsa dei sintomi della malattia eventualmente presenti. Al fine di fornire informazioni corrette, è necessario che i test diagnostici disponibili abbiano caratteristiche tali da essere massimamente sensibili (ossia capaci di riconoscere anche quantità minime di RNA virale), e massimamente specifici (ossia identifichino il SARS-CoV-2 con la più alta specificità possibile in modo univoco, senza positività aspecifica per altri virus).

Per questa ragione l'ISS prosegue la validazione dei campioni positivi attualmente eseguita sui campioni inviati dai Centri diagnostici abilitati. Inoltre, viste le importanti implicazioni legate alla comunicazione al Paese del numero di soggetti positivi (infettati) e considerata la necessità di competenze specifiche nella lettura dei dati molecolari, possono essere abilitati all'esecuzione di questi test solo laboratori qualificati, al fine di ridurre al minimo il tasso di test non adeguatamente processati e, pertanto, non in grado di fornire risultati attendibili. Nella maggior parte dei casi d'infezioni virali, la scomparsa del virus si accompagna alla produzione da parte dell'organismo di anticorpi di tipo IgG virus-specifici. Nella maggioranza delle infezioni virali, salvo rare eccezioni, tali anticorpi hanno carattere protettivo, ovvero sono in grado di proteggere l'organismo da eventuali reinfezioni con lo stesso virus. Sulla base dei dati disponibili, è ragionevole ritenere che questa protezione anticorpale possa essere presente anche per SARS-CoV-2. Un caso recentemente riportato di possibile reinfezione da SARS-CoV-2, potrebbe essere spiegato da una lunga persistenza del virus nell'organismo, e alla base dell'osservazione potrebbe esserci un'inadeguata gestione pre-analitica del campione o un limite di sensibilità del test. I dati correnti sembrerebbero escludere la possibilità di rapida insorgenza di mutanti in grado di sfuggire al controllo del sistema immunitario quando questo sia stato in grado di eliminare il virus.

Pertanto si ritiene a oggi che due test molecolari consecutivi per il SARS-CoV-2 con esito negativo, accompagnati nei pazienti sintomatici dalla scomparsa di segni e sintomi di malattia, siano indicativi di "clearance" virale dall'organismo. L'eventuale comparsa di anticorpi specifici rinforza la nozione di eliminazione del virus e di guarigione clinica e virologica.

L'ECDC ha pubblicato⁶ i criteri per la dimissione del paziente ospedalizzato o la conclusione della quarantena per il paziente domiciliare, in un contesto di trasmissione virale sostenuta:

- paziente ricoverato in ospedale per COVID-19: 2 test molecolari (RT-PCR) negativi a distanza di 24 ore, dopo almeno 8 giorni dalla comparsa dei sintomi;
 - se dimesso in una comunità chiusa (come una struttura residenziale): deve essere ospitato in camera singola fino a 8 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi e la risoluzione della febbre da almeno tre giorni e il miglioramento clinico degli altri sintomi;
 - se immunocompromesso: autoisolamento fino ad almeno 14 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi e la risoluzione della febbre da almeno tre giorni e il miglioramento clinico degli altri sintomi;
- caso sospetto o confermato con quadro clinico lieve: autoisolamento fino a 8 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi e la risoluzione della febbre e il miglioramento clinico degli altri sintomi da almeno tre giorni;
- familiari e altri contatti dei pazienti COVID-19: per i *caregiver* dei pazienti COVID-19 quarantena per 14 giorni dopo l'ultimo contatto; per i *caregiver* o i familiari che sviluppano sintomi nel periodo di quarantena di 14 giorni, isolamento domiciliare per 8 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi e la risoluzione

della febbre da almeno tre giorni e il miglioramento clinico degli altri sintomi; se i sintomi peggiorano, rivolgersi al medico.

E' interessante notare che nel follow up alcuni casi (peraltro operatori sanitari in quarantena domiciliare), trattati con antivirali e considerati clinicamente guariti (asintomatici, completa risoluzione delle immagini polmonari patologiche e due test RT-PCR su tamponi nasofaringei negativi) hanno invece mostrato positività alla RT-PCR in tamponi eseguiti da 5 a 13 giorni dopo la dimissione. Pur tenendo conto della possibilità di falsi positivi nei tamponi, sono necessari studi ulteriori sul significato della negativizzazione, i tempi di negativizzazione effettiva e i rischi di trasmissione del virus dopo la guarigione clinica.⁷

Notifica³

Le Regioni trasmettono i dati entro le ore 11 e le ore 17 di ogni giorno (inclusi i festivi) al Ministero della Salute (all'indirizzo malinf@sanita.it).

La sorveglianza epidemiologica

L'ISS ha messo a punto un sistema con il quale le Regioni possono registrare le caratteristiche epidemiologiche dei casi e dei loro contatti, sia per descrivere al meglio la diffusione dei casi sia per potere sviluppare modelli matematici per gestire al meglio le risorse sanitarie nei prossimi mesi ([vedi](#)).⁸

Un po' di chiarezza sui tamponi

Dopo una prima fase in cui in Italia non c'era circolazione del virus e i tamponi faringei venivano eseguiti anche in assenza di indicazioni stringenti e in pazienti asintomatici, con una percentuale superiore al 95% di negativi, il 26 febbraio il Gruppo di Lavoro permanente dell'ISS ha elaborato il "Documento relativo all'opportunità di sottoporre soggetti clinicamente asintomatici alla ricerca di COVID-19/SARS-CoV-2 attraverso tampone faringeo".¹

Il Gruppo di lavoro chiarisce che "trasferire un numero elevato di campioni che risulteranno poi essere, nella larghissima maggioranza dei casi, negativi a laboratori di virologia che, comunque, devono svolgere normale attività diagnostica per altri tipi di infezioni virali a potenziale impatto negativo sulla salute dei cittadini del nostro Paese, non è scientificamente giustificabile e rischia di esitare in un danno per altre priorità sanitarie di ordine virologico/infettivologico". Quindi "considerato che il contributo apportato da potenziali casi asintomatici nella dinamica della diffusione epidemica appare limitato, il Gruppo di lavoro ritiene appropriate e condivisibili le indicazioni emanate dal Ministero della Salute e ribadite nella circolare prot. n. 0005443-22/02/2020-DGP/RE/DGP/RE-P, raccomandando che l'esecuzione dei tamponi sia riservata ai soli casi sintomatici di ILI (Influenza-Like Illness, Sindrome simil-influenzale) non attribuibili ad altra causa e con link epidemiologico ad aree a trasmissione secondaria, a casi di ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome, sindrome da distress respiratorio acuto) e di SARI (Severe Acute Respiratory Infections, Infezione respiratoria acuta grave), oltre che ai casi sospetti di COVID-19".

La circolare del Ministero della Salute² fornisce indicazioni sul rintraccio dei contatti (*contact tracing*) in linea con quelle delle istituzioni internazionali^{3,4,5} sulla base delle prove disponibili su SARS-CoV-2 e altri patogeni respiratori assimilabili.

L'ECDC ha pubblicato un documento sulle modalità di *contact tracing* e di gestione dei contatti, compresi gli operatori sanitari.⁶

L'OMS³ raccomanda di identificare i contatti di un caso confermato da 2 giorni prima e fino a 14 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi. L'ECDC⁴ tiene conto del fatto che il virus è stato identificato in campioni del tratto respiratorio 1-2 giorni prima della comparsa dei sintomi e può persistere per 7-12 giorni nei casi moderati e fino a 2 settimane nei casi gravi. Il gruppo di lavoro permanente del Consiglio Superiore di Sanità ha considerato il ruolo degli asintomatici nella dinamica della diffusione epidemica di COVID-19 e ha concluso che "prendendo come modello l'infezione da SARS e MERS-CoV il rischio di trasmissione in fase asintomatica-prodromica sembra essere basso o molto basso. Anche in altri comuni modelli di infezione virale respiratoria, quali quelli dell'influenza e del virus respiratorio sinciziale, l'agente infettivo si trasmette in maniera significativa solamente durante la fase sintomatica. E' comunque ragionevole ritenere che la carica virale presente nei soggetti asintomatici sia marcatamente inferiore rispetto a quella presente nei secreti dei soggetti con sintomatologia pienamente espressa. Il contributo apportato da potenziali casi asintomatici nella diffusione epidemica appare limitato".

Pertanto, nell'attività di rintraccio nelle attività dei contatti è necessario identificare tutti gli individui che sono stati o possono essere stati a contatto con un caso confermato o probabile di COVID-19, focalizzando la ricerca con particolare attenzione alle 48 ore precedenti l'insorgenza dei sintomi fino al momento della diagnosi e dell'isolamento del caso.

Il rapporto tecnico dell'ISS n. 11⁷ descrive in modo dettagliato e illustra le procedure corrette per l'effettuazione dei tamponi, dalla sede alla modalità di esecuzione del prelievo oro-faringeo o nasale dall'eti-chettatura alla conservazione e spedizione. Spiega infine i principi della diagnosi molecolare con RT-PCR. Si segnalano, infine, la Linea guida su come raccogliere e gestire i campioni orofaringei e nasofaringei pubblicata dai Centers for Disease Control statunitensi⁸ e il documento su come eseguire il tampone nasofaringeo pubblicato dal *New England Journal of Medicine*.⁹

1. Ministero della Salute. Documento relativo ai criteri per sottoporre soggetti clinicamente asintomatici alla ricerca d'infezione da SARS-CoV-2 attraverso tampone rino-faringeo e test diagnostico. Circolare del 27 febbraio 2020. <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=73444&parte=1%20&serie=null>
2. Ministero della Salute. Annullamento e sostituzione della Circolare del Ministero della Salute n. 0009480 del 19 marzo 2020 "COVID-19: rintraccio dei contatti in ambito di sorveglianza sanitaria e aggiornamento delle indicazioni relative alla diagnosi di laboratorio di casi di infezione da SARS-CoV-2. Circolare del 20 marzo 2020. <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=73714&parte=1%20&serie=null>
3. European Center for Disease Control (ECDC). Rapid risk assessment: novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK – sixth update. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-sixth-update-Outbreak-of-novel-coronavirus-disease-2019-COVID-19.pdf>
4. World Health Organization (WHO). Considerations in the investigation of cases and clusters of COVID-19. <https://www.who.int/publications-detail/considerations-in-the-investigation-of-cases-and-clusters-of-covid-19>
5. Ministero della salute. Documento relativo ai criteri per sottoporre soggetti clinicamente asintomatici alla ricerca d'infezione da SARS-CoV-2 attraverso tampone rino-faringeo e test diagnostico. <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=73444&parte=1%20&serie=null>
6. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). European Contact tracing: Public health management of persons, including healthcare workers, having had contact with COVID-19 cases in the European Union - second update. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Contact-tracing-Public-health-management-persons-including-healthcare-workers-having-had-contact-with-COVID-19-cases-in-the-European-Union%E2%80%93second-update_0.pdf
7. Rapporto ISS COVID-19 n. 11/2020. Raccomandazioni per il corretto prelievo, conservazione e analisi sul tampone oro/nasofaringeo per la diagnosi di COVID-19. <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/pdf/rapporto-covid-19-11-2020.pdf>
8. Center for Disease Control (CDC). Interim guidelines for collecting, handling, and testing clinical specimens from persons for coronavirus disease 2019 (COVID-19). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html>
9. Marty F, Chen K, et al. How to obtain a nasopharyngeal swab specimen. *New Engl J* 2020;DOI:10.1056/NEJMc2010260.

La procedura di conferma diagnostica

Data la scarsa specificità dei sintomi, per la conferma della diagnosi di infezione da nuovo coronavirus è necessario effettuare test di laboratorio (Real Time PCR) su campioni respiratori e/o siero.

Con la circolare del 27 gennaio 2020² e successivamente con la circolare del 20 marzo 2020,⁹ il Ministero della Salute ha fornito le raccomandazioni per i test di laboratorio e la raccolta e l'invio di campioni biologici. La diagnosi molecolare può essere effettuata dai laboratori dei principali ospedali individuati dalle Regioni su campioni clinici respiratori secondo il protocollo validato di Real Time PCR per SARS-CoV-2.^{4,10,11}

La diagnosi di laboratorio del virus va effettuata, dove possibile, su campioni biologici prelevati dalle basse vie respiratorie (espettorato, aspirato endotracheale o lavaggio bronco-alveolare). Se i pazienti non presentano segni di malattia delle basse vie respiratorie, o se la raccolta dei materiali dal tratto respiratorio inferiore non è possibile seppur clinicamente indicata, si raccomanda la raccolta di campioni prelevati dalle alte vie respiratorie (aspirato rinofaringeo, tamponi nasofaringei e orofaringei combinati). In caso di risultato negativo di un test condotto su un campione biologico da paziente fortemente sospetto, si raccomanda di ripetere il prelievo di campioni biologici in tempi successivi e da diversi siti del tratto respiratorio (naso, espettorato, aspirato endotracheale). Campioni biologici aggiuntivi quali sangue, urine e feci possono essere raccolti per monitorare la presenza di virus nei diversi compartimenti corporei. I campioni devono essere immediatamente trasportati in laboratorio e impiegati nella diagnosi molecolare. La raccolta dei campioni biologici deve avvenire adottando precauzioni e dispositivi di protezione individuale utili a minimizzare la possibilità di esposizione a patogeni.⁴

Le circolari del 20 marzo 2020⁹ e del 3 aprile 2020^{11a} forniscono l'elenco dei laboratori e indicano le modalità di imballaggio e invio dei campioni all'ISS. I laboratori di riferimento regionali devono svolgere funzione di coordinamento per i laboratori aggiuntivi identificati dalle Regioni a effettuare la diagnosi SARS-CoV-2, fornendo il supporto e le indicazioni necessarie secondo specifici piani regionali. Quale criterio per la valutazione delle capacità diagnostiche per infezione da COVID-19 dei nuovi laboratori arruolati dalle Regioni si ritiene sufficiente un riscontro dei risultati di diagnosi riguardanti i loro primi 5 campioni positivi e 10 campioni negativi con quanto rilevato presso i laboratori di riferimento regionali.

Laddove vi sia ancora una limitata trasmissione di COVID-19, la conferma della diagnosi di campioni positivi può essere effettuata dallo stesso laboratorio che esegue la diagnosi SARS-CoV-2 mediante un test RT-PCR che utilizzi un secondo gene *target* di SARS-CoV-2.

In aree con diffusa trasmissione COVID-19 è considerata sufficiente quale diagnosi di laboratorio la positività al test RT-PCR rilevata su un singolo gene *target* di SARS-CoV-2. I casi considerati indeterminati per positività a un solo gene *target* in presenza di sintomatologia vanno considerati confermati in laboratorio.

Viene chiesto l'invio di un numero rappresentativo di campioni clinici al Laboratorio Nazionale di Riferimento dell'ISS (WHO National Influenza Centre/NIC-ISS, telefono 0649906135, flulab@iss.it), in genere tramite i Carabinieri dei NAS previo accordo, al fine di monitorare l'epidemiologia molecolare di SARS-CoV-2.

Tutti i campioni risultati positivi SARS-CoV-2 in pazienti deceduti devono essere conservati congelati a -80°C presso la struttura che effettua il prelievo e/o la diagnosi di laboratorio e inviati successivamente al Laboratorio di Riferimento Nazionale in ISS su espressa richiesta.^{9,11a}

L'estrazione dell'RNA e l'amplificazione con tecnica Real Time PCR richiedono 4-5 ore. Al momento il laboratorio ISS, attivo praticamente 24 ore su 24 è in grado di effettuare circa 200 test al giorno. Il risultato viene comunicato alle autorità competenti sia italiane sia internazionali (ECDC, OMS).^{1,12}

I tempi di risposta sono di 1-2 giorni.

Circa la raccolta e l'invio dei campioni, in linea con le indicazioni dell'OMS:^{10,12a}

- ove possibile i campioni biologici devono essere prelevati dalle basse vie respiratorie, come espettorato, aspirato endotracheale o lavaggio bronco-alveolare. Se i pazienti non presentano segni di malattia delle basse vie respiratorie, o se la raccolta dei materiali dal tratto respiratorio inferiore non è possibile seppur clinicamente indicata, si raccomanda la raccolta di campioni prelevati dalle alte vie respiratorie, come aspirato rinofaringeo o tamponi nasofaringei e orofaringei combinati;
- in caso di risultato negativo di un test condotto su un campione biologico da paziente fortemente sospettato di infezione da SARS-CoV-2, si raccomanda di ripetere il prelievo di campioni biologici da diversi siti del tratto respiratorio (naso, espettorato, aspirato endotracheale);
- campioni biologici aggiuntivi quali sangue, urine e feci possono essere raccolti per monitorare la presenza di virus nei diversi compartimenti corporei. Campioni di siero sia in fase acuta che convalescente possono essere raccolti per il rilevamento di anticorpi non appena saranno disponibili test sierologici specifici per SARS-CoV-2;
- i campioni devono essere immediatamente trasportati in laboratorio e impiegati nella diagnosi molecolare. La raccolta dei campioni biologici deve avvenire adottando precauzioni e dispositivi di protezione individuale utili a minimizzare la possibilità di esposizione a patogeni.

La circolare del 3 aprile 2020^{11a} stabilisce che, qualora in aree con diffusa trasmissione di COVID-19 la capacità di laboratorio non consenta di effettuare le analisi diagnostiche previste dalla circolare del 20 marzo 2020,⁹ andrà valutata la possibilità di ampliare ulteriormente il numero di laboratori aggiuntivi identificati dalle Regioni/Province autonome e coordinati dai laboratori di riferimento regionali, considerando la possibilità di utilizzare laboratori mobili o *drive-in clinics*, consistenti in strutture per il prelievo di campioni attraverso il finestrino aperto dell'automobile su cui permane il paziente. Secondo la Commissione europea,^{12b} queste strutture permettono di ridurre il rischio di infezione al personale sanitario o ad altri pazienti.

In caso di necessità, per esempio per accumularsi di campioni da analizzare con ritardi nella risposta, carenza di reagenti, impossibilità di stoccaggio dei campioni in modo sicuro, sovraccarico lavorativo del personale di laboratorio, si raccomanda di applicare, nell'effettuazione dei test diagnostici, i criteri di priorità di seguito riportati:

- pazienti ospedalizzati con infezione acuta respiratoria grave (SARI), al fine di fornire indicazioni sulla gestione clinica, incluso l'eventuale isolamento del caso e l'uso di appropriati dispositivi di protezione individuale;
- tutti i casi di infezione respiratoria acuta ospedalizzati o ricoverati nelle residenze sanitarie assistenziali e nelle altre strutture di lunga degenza, in considerazione del fatto che ivi risiedono i soggetti esposti al maggior rischio di sviluppare quadri gravi o fatali di COVID-19;
- operatori sanitari esposti a maggior rischio (compreso il personale dei servizi di soccorso ed emergenza, il personale ausiliario e i tecnici verificatori), per tutelare gli operatori sanitari e ridurre il rischio di trasmissione nosocomiale;
- operatori dei servizi pubblici essenziali sintomatici, anche affetti da lieve sintomatologia per decidere l'eventuale sospensione dal lavoro;
- operatori, anche asintomatici, delle RSA e altre strutture residenziali per anziani;
- persone a rischio di sviluppare una forma grave della malattia e fragili, come persone anziane con comorbilità quali malattie polmonari, tumori, malattie cerebrovascolari, insufficienza cardiaca, patologie renali, patologie epatiche, ipertensione, diabete e immunosoppressione con segni di malattia acuta respiratoria, che possono richiedere ospedalizzazione e cure ad alta intensità per COVID-19; ivi incluse le

persone vulnerabili, quali le persone che risiedono in residenze per anziani, dovrebbero essere particolarmente fatte oggetto di attenzione;

- primi individui sintomatici all'interno di comunità chiuse per identificare rapidamente i focolai e garantire misure di contenimento.

Se la capacità di esecuzione dei test è limitata, tutti gli altri individui che presentano sintomi possono essere considerati casi probabili e isolati senza test supplementari.

Nelle aree in cui vi è ancora una limitata trasmissione di SARS-CoV-2, se si dispone di risorse sufficienti, effettuare test diagnostici in tutti i pazienti con infezione respiratoria. Per ottimizzare le risorse, la UECOMM raccomanda, inoltre, di:

- effettuare un unico tampone naso faringeo e orofaringeo per ogni paziente;
- effettuare un solo test da più tamponi di un singolo paziente riuniti in un solo saggio diagnostico;
- i pazienti che sono stati già confermati positivi non devono essere sottoposti a ulteriori test diagnostici per COVID-19 fino al momento della guarigione clinica che deve essere supportata da assenza di sintomi e tampone naso-faringeo ripetuto due volte a distanza di almeno 24 ore e risultati negativi per la presenza di SARS-CoV-2 prima della dimissione;
- considerare la presenza di un test indeterminato come un caso di COVID-19;
- non effettuare test in assenza di prescrizione medica od ospedaliera.

I test rapidi

Il 3 aprile 2020,¹ il Ministero della Salute ha emanato una circolare sulle priorità per l'esecuzione dei test diagnostici molecolari per SARS-CoV-2, sulla base delle raccomandazioni della Commissione europea (UECOMM)² dell'OMS.³ Secondo il Comitato Tecnico Scientifico (CTS) costituito presso il Dipartimento della Protezione Civile Nazionale, un elemento critico è rappresentato dalla ripetuta segnalazione di carenze nella disponibilità di reagenti necessari per l'esecuzione di questi test, che potrebbe in futuro acuirsi vista l'elevata domanda internazionale. L'OMS sottolinea, inoltre, come vada preservata la capacità dei laboratori di effettuare analisi diagnostiche e attività di sorveglianza per altre malattie. Anche l'ECDC ha prodotto un documento sui test rapidi, illustrandone le caratteristiche e le indicazioni. L'ECDC sottolinea l'impegno di risorse necessario per le attività di diagnosi basate sui test molecolari e il rischio che la domanda saturi la disponibilità dei laboratori in termini di tempi, di materiali e di strumenti.⁴

Che cosa sono i test rapidi⁴

I test rapidi prevedono procedure non automatizzate e forniscono informazioni di tipo qualitativo o semi-quantitativo nell'arco di 10-30 minuti (rispetto a 4 ore per i test molecolari tradizionali che, in aggiunta, richiedono il trasporto nei laboratori autorizzati). Essendo relativamente semplici da eseguire e da interpretare, richiedono una formazione limitata per l'operatore.

Test rapidi di diagnosi virologica¹

Secondo l'OMS, l'impiego di kit commerciali di diagnosi rapida virologica è auspicabile e rappresenti un'esigenza in situazioni di emergenza come quella attuale, per quanto gli approcci diagnostici al momento tecnicamente più vantaggiosi, attendibili e disponibili rimangano quelli basati sul rilevamento del virus in secrezioni respiratorie attraverso metodi di RT-PCR.

Sono stati messi a punto i test molecolari rapidi CE-IVD e/o EUA/FDA basati sulla rilevazione del materiale genetico virale direttamente nelle secrezioni respiratorie che permetterebbero di ottenere risultati in tempi brevi. Secondo il CTS, questi test, in grado attualmente di processare peraltro solo pochi campioni contemporaneamente, potrebbero essere utili nei casi in cui la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 assuma carattere di urgenza. La circolare riporta l'elenco dei kit diagnostici e delle aziende certificate produttrici e/o distributrici.

Test sierologici

I test sierologici sono molto importanti nella ricerca e nella valutazione epidemiologica della circolazione virale, mentre la loro *performance* nella diagnosi di infezione in atto è ancora da valutare.³ In particolare, secondo il parere espresso dal CTS, i test rapidi basati sull'identificazione di anticorpi IgM e IgG specifici per SARS-CoV-2, non possono attualmente sostituire il test molecolare basato sull'identificazione di RNA virale dai tamponi naso-faringei per diverse ragioni:

- il risultato qualitativo ottenuto su un singolo campione di siero non è sufficientemente attendibile perché non è indicativo di un'infezione acuta in atto e quindi della presenza di virus nel paziente e rischio associato a una sua diffusione nella comunità;
- è possibile una cross-reattività con altri patogeni affini come altri coronavirus umani;
- il non rilevamento di anticorpi non esclude la possibilità di un'infezione in atto in fase precoce o asintomatica con il relativo rischio di contagiosità dell'individuo

La circolare richiama il fatto che i test sierologici rapidi, qualora non marcati CE ai sensi del D.Lgs. 332/00 come dispositivi per test autodiagnostici, non possono essere usati da chi non abbia qualificazione/competenza nel merito e, pertanto, l'eventuale fornitura al pubblico generale sarebbe incoerente con la loro destinazione d'uso.

1. Ministero della Salute. Pandemia di COVID-19 - Aggiornamento delle indicazioni sui test diagnostici e sui criteri da adottare nella determinazione delle priorità. Aggiornamento delle indicazioni relative alla diagnosi di laboratorio. Circolare del 3 aprile 2020. <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=73799&parte=1%20&serie=null>
2. European Commission. COVID-19 EU recommendations for testing strategies, 18 marzo 2020. https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/covid19_-_eu_recommendations_on_testing_strategies_v2.pdf
3. World Health Organization (WHO). Laboratory testing strategy recommendations for COVID-19. Interim guidance, 22 marzo 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331509>
4. European Center for Disease Control (ECDC). An overview of the rapid test situation for COVID-19 diagnosis in the EU/EEA. 1° aprile 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Overview-rapid-test-situation-for-COVID-19-diagnosis-EU-EEA.pdf>

Trattamento del paziente

Al momento non ci sono terapie consigliate per il nuovo coronavirus, e nelle linee guida sull'assistenza ai pazienti sono indicate solo terapie di supporto.^{12c}

Terapia sintomatica e di supporto¹³⁻¹⁶

Il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2 è al momento aspecifico, sintomatico e di supporto, mirato al controllo della febbre, alla reidratazione e al supporto della funzionalità respiratoria, come per altre polmoniti virali, con l'utilizzo di antibiotici solo in caso di sovrainfezione batterica.

Si discute sull'immediata autoprescrizione di antipiretici ai primi sintomi di febbre e malessere, in quanto potrebbe mascherare le prime manifestazioni dell'infezione da SARS-CoV-2 e ritardare la diagnosi differenziale.

Quando la compromissione delle funzioni respiratorie è particolarmente grave e si evolve in ARDS, oltre alla respirazione assistita è possibile ricorrere anche all'ECMO (ossigenazione extracorporea a membrana). Il suo utilizzo era già previsto dal Ministero della Salute per le polmoniti più gravi da virus influenzale H1N1 del 2009.

Raccomandazioni per sottogruppi di pazienti a rischio

Per cercare di contenere il maggiore rischio e la comprensibile ansia dei pazienti con comorbilità, alcune società scientifiche e associazioni di pazienti hanno iniziato a fornire suggerimenti mirati per la specifica patologia. A titolo di esempio l'Associazione Medici Diabetologi (AMD) e la Società Italiana di Diabetologia (SID)¹ hanno condiviso le informazioni della International Diabetes Federation.

I rischi sono maggiori in chi, oltre al diabete (specie se di lunga durata e in scarso controllo), ha contemporaneamente altre patologie come ipertensione, malattie cardiache, malattie renali o respiratorie. Per i pazienti diabetici valgono le norme igieniche e di distanziamento sociale raccomandate per la popolazione generale, con poche regole fondamentali, utili peraltro anche nella stagione influenzale, o quando si debba affrontare qualsiasi altra patologia in aggiunta al diabete.

Tali semplici raccomandazioni, da seguire senza eccessiva ansia, sono:

- mantenersi idratati;
- monitorare scrupolosamente la glicemia;
- misurare regolarmente la febbre;
- tenere sotto controllo anche i chetoni in caso di terapia a base di insulina;
- seguire in modo puntuale le indicazioni che si ricevono dai curanti.

L'aumento del rischio di contagio e di un'evoluzione più grave di COVID-19 per i pazienti affetti da patologie oncologiche o onco-ematologiche è stato confermato dai ricercatori cinesi del National Clinical Research Center for Respiratory Disease e del National Health Commission of the People's Republic of China che raccomandano tre strategie: rimandare la chemioterapia o gli interventi chirurgici programmati, utilizzo dei dispositivi di protezione individuale da parte dei pazienti, sorveglianza attenta.²

Il Ministero della Salute suggerisce raccomandazioni differenziate fra pazienti oncologici che hanno completato il percorso terapeutico (*off-therapy*) e quelli ancora in trattamento (citostatico, radiante o sottoposti a interventi chirurgici maggiori e in trattamento immunoterapico).

A tutti questi vengono ricordate le norme di distanziamento sociale, il lavaggio delle mani con l'uso di mascherine chirurgiche per visite in ospedale, il distanziamento, evitando visite al proprio domicilio di familiari o amici con sintomi respiratori e provenienti da aree affette e mantenendo in ambito lavorativo la distanza di almeno 1 metro (preferibilmente 2) dai colleghi con sintomi respiratori.

Per i pazienti ancora in trattamento, anche immunoterapico, si raccomanda alle strutture che li hanno in carico di istituire percorsi e sale d'attesa dedicati e ai sanitari o di indossare gli appositi DPI (mascherine

chirurgiche) e di individuare strategie specifiche per garantire la prosecuzione del percorso diagnostico-terapeutico anche in caso di potenziale esposizione a soggetti contagiati.

Ai pazienti *off-therapy* e in semplice *follow-up* si raccomanda di posticipare i controlli per limitare sia il rischio di esposizione sia la mole di lavoro delle strutture impegnate nell'emergenza da COVID-19.³

1. Coronavirus e persone con diabete: da SID e AMD le regole di cautela per gestire l'emergenza

<https://indexmedical.it/articoli/coronavirus-e-persone-con-diabete-da-sid-e-amd-le-regole-di-cautela-per-gestire-lemergenza/>

2. Liang W, Guan W, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020;DOI:10.1016/S1470-2045(20)30096-6.

3. Ministero della Salute. Raccomandazioni per la gestione dei pazienti oncologici e onco-ematologici in corso di emergenza da COVID-19. 10 marzo 2020.

<http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=73635&parte=1%20&serie=null>

Prospettive terapeutiche^{13,15,16}

L'OMS precisa che al momento non esistono farmaci specifici contro i coronavirus patogeni per l'uomo.¹⁶

Su alcuni pazienti si stanno utilizzando alcuni farmaci già in uso o in sperimentazione per altre patologie, mentre per altri sono iniziati i test preclinici in vista di un possibile uso.

L'EMA ha invitato gli Stati dell'UE a concentrare la ricerca su studi clinici multicentrici di grandi dimensioni. Il Comitato per i medicinali a uso umano (CHMP) ha sottolineato la necessità fondamentale di dati affidabili per determinare quali medicinali sperimentali o impiegati per diverse indicazioni terapeutiche possano risultare sicuri ed efficaci per il trattamento dell'infezione da coronavirus. Il Comitato teme che le sperimentazioni cliniche con un numero limitato di pazienti arruolati o i programmi di uso compassionevole non siano in grado di generare i dati richiesti per trarre conclusioni solide sugli effetti di determinate terapie e supportare adeguatamente gli operatori sanitari e i pazienti. L'Agenzia europea è attualmente impegnata con le diverse parti interessate in grado di supportare lo svolgimento di studi clinici su COVID-19 in tutta Europa, così come gli sviluppatori di nuovi farmaci potenzialmente efficaci contro il nuovo coronavirus, mettendo in campo tutti gli strumenti normativi disponibili e procedure accelerate.¹⁷

L'Agenzia italiana del farmaco avvalendosi della sua Commissione Tecnico Scientifica e dei suoi Uffici, ha attivato una procedura semplificata che intende favorire, regolamentare e vigilare l'accesso alle terapie potenzialmente utili a contrastare questa pandemia. La lista aggiornata delle sperimentazioni in corso è disponibile sul sito istituzionale dell'Agenzia alla pagina [Sperimentazioni cliniche COVID-19](#).

In particolare si segnala che l'Agenzia Italiana del Farmaco ha intrapreso alcune tempestive azioni per favorire l'accesso precoce alle terapie e facilitare la conduzione di studi clinici sull'efficacia e la sicurezza delle terapie utilizzate per il trattamento della malattia da COVID-19. In particolare:

- remdesivir, viene reso disponibile in due studi clinici randomizzati nei soggetti con malattia COVID-19 moderata o severa e per uso compassionevole in soggetti gravi;
- tocilizumab, tutti i centri che ne fanno richiesta potranno avere accesso a questo farmaco tramite l'inserimento dei pazienti in un unico programma nazionale che comprende uno studio di fase 2 non randomizzato per valutare l'efficacia e la sicurezza del farmaco in pazienti con criteri ben definiti e una raccolta dati prospettica/retrospettiva di tutti i casi trattati nell'attuale emergenza.¹⁸

AIFA ha dedicato una sezione del suo sito alle informazioni aggiornate sui farmaci utilizzati *off label* al di fuori delle sperimentazioni cliniche. In considerazione dell'alto livello di incertezza e del particolare stato di emergenza, sono state predisposte delle schede che riportano le prove di efficacia e sicurezza oggi disponibili, le interazioni e le modalità d'uso raccomandabili nei pazienti COVID 19.^{18a}

Si segnala inoltre che l'Organizzazione mondiale della sanità ha dato il via a un nuovo studio mondiale sui quattro farmaci che sembrano più promettenti per il trattamento di COVID-19: remdesivir, l'associazione lopinavir e ritonavir, l'associazione lopinavir, ritonavir e interferone beta e la cloroquina.¹⁹

Associazione lopinavir/ritonavir

Durante la pandemia di SARS è stata utilizzata un'associazione di lopinavir e ritonavir, inibitori della proteasi del virus HIV, efficace nell'attenuare i sintomi dell'ARDS e diminuire quindi la mortalità.²⁰

Uno studio controllato e randomizzato cinese condotto su 199 pazienti con COVID-19 grave, ospedalizzati, non ha mostrato alcuna efficacia della combinazione di farmaci per quanto riguarda il decorso della malattia e la mortalità a 28 giorni.²¹

Questo risultato, che apparentemente potrebbe risultare a sfavore del trattamento, deve tuttavia essere interpretato alla luce delle seguenti considerazioni. Innanzitutto la popolazione studiata comprendeva pazienti con malattia avanzata (SaO₂ <94%, necessità di ricorrere all'ossigenoterapia o a tecniche di ventilazione meccanica e che hanno manifestato i sintomi della patologia da più di 12 giorni), mentre i protocolli attualmente in uso presso i principali centri clinici, nonché le più recenti Linee guida SIMIT Lombardia, ne prevedono

l'utilizzo in fasi più precoci e in pazienti meno compromessi. Nello studio, inoltre, la mortalità (esito secondario per la quale lo studio non era stato dimensionato) pur non risultando significativamente diversa rispetto al controllo mostrava una tendenza a favore del trattamento. E' stata infine osservata anche una tendenza verso la riduzione della permanenza in terapia intensiva nei soggetti trattati con l'associazione.

L'AIFA segnala che al momento non sembrano sussistere ragioni sufficienti per escludere dalla rimborsabilità l'associazione lopinavir/ritonavir per il trattamento dei pazienti COVID-19.

Una revisione sistematica, oltre a confermare il dato negativo circa l'impiego di lopinavir/ritonavir, rileva come al momento siano disponibili soltanto studi di caso o serie di casi sull'efficacia degli antivirali, non conclusivi, mentre mancano studi clinici adeguati.^{21a}

Remdesivir

Il remdesivir è un inibitore a largo spettro di RNA polimerasi virali che ha mostrato una certa efficacia sia *in vitro* sia in modelli animali di SARS e MERS-CoV.^{21b} Un articolo pubblicato su *New England Journal of Medicine* riporta il caso di un paziente, trattato nelle scorse settimane con questo farmaco negli Stati Uniti, che è guarito.²² Ne è stato ipotizzato l'uso a Wuhan, ma la sua efficacia resta da dimostrare. Il Wuhan Institute of Virology ha annunciato di aver ottenuto risultati favorevoli *in vitro* (colture cellulari) con un'associazione di remdesivir e cloroquina. Ma anche in questo caso si tratta di osservazioni aneddotiche e non di uno studio controllato e randomizzato.²³

Il più ampio studio al momento disponibile, in aperto e non controllato, riguarda 61 pazienti COVID-19 gravi (57% dei casi in ventilazione meccanica e 8% in ECMO) trattati per uso compassionevole in diverse parti del mondo. A un follow up mediano di 18 giorni, si è osservato un miglioramento clinico nel 68% dei casi.^{23a}

L'AIFA ha reso disponibile il remdesivir tramite due studi clinici autorizzati in soggetti con malattia COVID-19 moderata o severa e anche tramite la fornitura per uso compassionevole in soggetti gravi ricoverati in terapia intensiva.²⁴

Cloroquina e idrossicloroquina

Si ipotizza che la cloroquina possa interferire con il meccanismo con cui il virus si lega ai recettori di superficie ACE2 a livello di polmone, intestino, cuore e rene e con la capacità di acidificare i lisosomi e di attivare autofagosomi, che sono tutti meccanismi con cui i tessuti vengono distrutti. Inoltre nel COVID-19 la cloroquina potrebbe avere anche un'azione positiva indiretta riducendo le citochine proinfiammatorie e attivando le cellule CD8+ anti SARS-CoV-2.²⁵

Viene poi impiegata fuori indicazione l'idrossicloroquina, con l'obiettivo di sfruttarne l'azione antinfiammatoria per risolvere l'interstiziopatia che caratterizza la polmonite virale da SARS-CoV-2. Studi *in vitro* dimostrerebbero che l'idrossicloroquina è anche in grado di ridurre la replicazione virale, ma queste osservazioni necessitano di conferma.²⁶

Va assolutamente scoraggiato l'impiego di dosi superiori a quelle raccomandate per le indicazioni autorizzate, specie se in associazione ad azitromicina o ad antivirali per il rischio di eventi avversi (mortalità e prolungamento dell'intervallo QT).^{26a}

Tocilizumab

Il tocilizumab è un principio attivo già utilizzato nel trattamento di altre patologie come l'artrite reumatoide; è in corso uno studio multicentrico di fase 2 sulla sua efficacia e sicurezza nel trattamento di pazienti con polmonite da COVID-19. Lo studio, che dovrebbe terminare entro la metà del mese di maggio 2020, nasce dai risultati di un'esperienza resa nota da ricercatori cinesi²⁷ secondo cui il tocilizumab ha prodotto incoraggianti benefici clinici e nei parametri di laboratorio in 21 soggetti affetti da polmonite severa o critica COVID-19.

Il tocilizumab è un anticorpo monoclonale diretto contro il recettore dell'interleuchina 6, uno dei mediatori dell'infiammazione che consegue alla risposta immunitaria contro il virus che si realizza a livello degli alveoli polmonari. Tale risposta immunitaria e la conseguente "tempesta citochinica" finiscono con il produrre un significativo danno al parenchima polmonare che riduce notevolmente la funzionalità respiratoria.

Si può seguire l'evoluzione dello studio con dati aggiornati in tempo reale da AIFA.²⁸

E' stato nel frattempo pubblicato uno studio di dimensioni limitate (15 pazienti con quadro clinico di gravità variabile che hanno ricevuto tocilizumab in associazione a metilprednisolone). Il trattamento ha indotto una risposta favorevole degli indici di flogosi (PCR e IL-6), ma non è stato in grado di modificare il decorso e la sopravvivenza dei pazienti in condizioni gravi ovvero con tempesta citochinica in stadio avanzato.^{28a}

Eparine

Studi retrospettivi su pazienti ricoverati in ospedali cinesi suggeriscono che in presenza di parametri che indicano l'attivazione della coagulazione, la somministrazione di parina (non frazionata o a basso peso mole-

colare) per almeno 7 giorni può migliorare la sopravvivenza. Nei pazienti con valori di D-dimero nella norma, il rischio di sanguinamento associato al trattamento e la mancanza di prove di efficacia esclude invece l'indicazione.^{28b,28c,28d}

Steroidi

Circa l'impiego di corticosteroidi nei pazienti critici, una revisione sistematica con metanalisi di 15 studi (5.270 casi) segnala che si associa a un aumento del rischio di mortalità (rischio relativo 2,11), di sovrainfezione batterica, di ipocalcemia e a una maggiore durata del ricovero.^{28e}

Vaccino

Circa lo sviluppo di un vaccino, anche se le moderne tecnologie possono accelerare i tempi per l'individuazione e la messa a punto, qualsiasi candidato vaccinale deve seguire il percorso della ricerca clinica (studi di fase 1 - tossicità, fase 2 - dosaggio e modalità di somministrazione e fase 3 - efficacia clinica) adottando disegni di studio controllati e randomizzati. Realisticamente, questo percorso richiede diversi mesi.

La European Medicine Agency (EMA), pur ribadendo l'attuale indisponibilità di un farmaco e la necessità di procedure di validazione affidabili ha dichiarato la propria disponibilità a coordinare e sostenere le attività di ricerca orientate allo sviluppo di un vaccino contro SARS-CoV-2.²⁹

Una revisione, a cura di ricercatori cinesi e statunitensi, descrive la struttura e la funzione delle proteine chiave di SARS-CoV-2, ponendo le basi per la progettazione e lo sviluppo di vaccini. Le proteine virali su cui si concentra l'interesse sono la proteina S (*spike*), per la possibilità di evocare una risposta da parte di anticorpi neutralizzanti, e la proteina N (nucleocapside) per la possibilità di evocare una risposta anticorpale e cellulare.^{29e}

Al momento non è noto quale protezione nel tempo conferiscano gli anticorpi sviluppati in risposta all'infezione da SARS-CoV-2.

Plasma

Al momento non è noto quale protezione nel tempo conferiscano gli anticorpi sviluppati in risposta all'infezione da SARS-CoV-2.

Per trattare alcuni pazienti del focolaio cinese sono stati utilizzati, con risultati incoraggianti, derivati del sangue contenenti il plasma di pazienti che hanno superato la fase acuta.^{29a,29b,29f} Tenendo conto di queste prove di efficacia, la FDA ha autorizzato l'impiego di questo derivato del sangue nei pazienti con COVID-19 grave.^{29c,29d}

La Commissione Europea ha pubblicato le linee guida sulle modalità di raccolta, manipolazione, conservazione e trasfusione del plasma.^{29g}

Farmacovigilanza

Riguardo al presunto effetto negativo delle terapie antipertensive a base di ACE inibitori o di sartani sulla trasmissione ed evoluzione della malattia da SARS-CoV-2, AIFA in un comunicato ha precisato che a oggi non ci sono in merito prove scientifiche derivanti da studi clinici ma solo ipotesi molecolari verificate con studi *in vitro*. Raccomanda quindi di non modificare la terapia antipertensiva in atto.³⁰ Successivi studi confermano questa posizione ipotizzando anche una possibile azione protettiva di questi farmaci.^{31,31a,31b,31c,31d}

In base a quanto emerge da una revisione condotta su oltre 1.100 adulti ipertesi ricoverati per COVID sembra infatti che la terapia con ACE inibitori o con sartani riduca la mortalità.^{31e}

E' comunque in corso in Italia uno studio caso-controllo per valutare l'eventuale effetto di ACE inibitori e sartani sulla mortalità in pazienti con COVID-19.

Si stanno diffondendo anche attraverso i *social* comunicazioni che sollevano dubbi riguardo al fatto che l'assunzione di FANS possa peggiorare la malattia da SARS-CoV-2. Al riguardo l'EMA in un comunicato ha dichiarato che al momento non ci sono prove scientifiche che stabiliscano una relazione tra FANS e in particolare tra ibuprofene e il peggioramento della malattia. L'EMA si impegna a monitorare la situazione e valuterà tutte le nuove informazioni che saranno disponibili.³²

Riguardo al possibile uso di farmaci con efficacia ipotetica nella COVID-19, per quanto concerne cloroquina e idrossicloroquina l'AIFA sottolinea, a fronte di un'efficacia ancora da dimostrare, che il profilo di sicurezza non è del tutto favorevole visto il rischio di eventi avversi gravi, soprattutto a dosi elevate, e di interazioni se in associazione ad altri farmaci. L'AIFA sottolinea anche la possibile criticità di una carenza di questi farmaci per il trattamento di pazienti con malattie autoimmuni in trattamento.^{32a}

Le proposte, in crescita, di utilizzo *off label* di farmaci già disponibili e il verosimile ampio utilizzo in futuro per finalità preventive o terapeutiche pone in primo piano la questione della sicurezza (eventi avversi, interazioni, controindicazioni in sottogruppi della popolazione con insufficienza epatica o renale, in gravidanza o nell'allattamento). Dall'esperienza cinese, in anticipo rispetto al resto del mondo, risulta un'elevata incidenza

di eventi avversi (37,8%) nei pazienti trattati per COVID-19 soprattutto gastrointestinali ed epatici riconducibili nella maggior parte casi all'impiego di antivirali. Emerge chiaramente la necessità di un'attenta attività di farmacovigilanza.^{32b}

Carenze di farmaci ed emergenza COVID-19¹

L'improvviso incremento della domanda per i farmaci utilizzati nelle terapie ospedaliere dei pazienti ricoverati a causa dell'epidemia ha generato delle carenze per le quali, oltre a rilasciare le usuali autorizzazioni all'importazione, AIFA sta definendo in collaborazione con le aziende soluzioni eccezionali ed emergenziali. L'Agenzia segue il problema raccordandosi costantemente con le Regioni e le Province autonome, cui tutte le strutture territoriali sono invitate a rapportarsi per la valutazione e l'inoltro ad AIFA di segnali, dando priorità ai casi urgenti di irreperibilità per i quali siano già stati espletati tutti i passaggi previsti con gli aggiudicatari delle gare regionali. I messaggi inerenti le carenze possono essere inviati alla mail unica di riferimento, farmacicarenti@aifa.gov.it. L'AIFA inoltre ha comunicato che nelle strutture che si trovassero in particolare difficoltà a causa dell'emergenza coronavirus, l'inserimento obbligatorio dei dati relativi ai trattamenti con medicinali soggetti a monitoraggio tramite registro AIFA web-based può essere posticipato fino a un massimo di 90 giorni. Tale misura è valida per il tempo strettamente necessario alla gestione dell'emergenza epidemiologica da COVID-19 ed esclusivamente nel caso di pazienti già avviati al trattamento e, pertanto, registrati nella piattaforma AIFA.²

Per limitare ulteriormente gli spostamenti e ridurre la diffusione del virus il Ministero della salute e il Dipartimento della protezione civile hanno stabilito con un'ordinanza la possibilità per i cittadini di ottenere dal proprio medico il "numero di ricetta elettronica" senza più la necessità di ritirare fisicamente, e portare in farmacia, il promemoria cartaceo. Al momento della generazione della ricetta elettronica da parte del medico prescrittore l'assistito può chiedere al medico il rilascio del promemoria dematerializzato ovvero l'acquisizione del Numero di Ricetta Elettronica tramite:

- trasmissione del promemoria in allegato a messaggio di posta elettronica, laddove l'assistito indichi al medico prescrittore la casella di posta elettronica certificata (PEC) o quella di posta elettronica ordinaria (PEO);
- comunicazione del numero di ricetta elettronica con SMS o con applicazione per telefonia mobile che consente lo scambio di messaggi e immagini, laddove l'assistito indichi al medico prescrittore il numero di telefono mobile;
- comunicazione telefonica da parte del medico prescrittore del numero di ricetta elettronica laddove l'assistito indichi al medesimo medico il numero telefonico.

1. <https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/carenze-di-farmaci-ed-emergenza-covid-19>

2. <https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/proroga-della-compilazione-dei-registri-di-monitoraggio-aifa>

3. <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioComunicatiNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=5490>

Bibliografia

1. Ministero della Salute. Circolare n. 1997 del 22 gennaio 2020. Polmonite da nuovo coronavirus (2019-nCoV) in Cina. <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=72796&parte=1%20&serie=null>
2. Ministero della Salute. Circolare del 27 gennaio 2020. Polmonite da nuovo coronavirus (2019-nCoV) in Cina. Polmonite da nuovo coronavirus (2019-nCoV) in Cina. <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=72847&parte=1%20&serie=null>
3. Ministero della Salute. COVID-2019. Nuove indicazioni e chiarimenti. Circolare del 27 febbraio 2020. <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=73195&parte=1%20&serie=null>
4. Ministero della Salute. COVID-2019. COVID-19. Aggiornamento della definizione di caso. Circolare del 9 marzo 2020. <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=73622&parte=1%20&serie=null>
5. Ministero della Salute. 3 Documento relativo alla definizione di "Paziente guarito da COVID-19" e di "Paziente che ha eliminato il virus SARS-CoV-2". Parere del Consiglio Superiore di Sanità del 29 febbraio 2020. <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=73458&parte=1%20&serie=null>
6. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Guidance for discharge and ending isolation in the context of widespread community transmission of COVID-19 – first update, 8 aprile 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-guidance-discharge-and-ending-isolation-first%20update.pdf>
7. Lan L, Xu D, et al. Positive RT-PCR test results in patients recovered from COVID-19. JAMA 2020; DOI:10.1001/jama.2020.2783.
8. Istituto Superiore di Sanità (ISS). SARS-CoV-2: gli epidemiologi dell'ISS al lavoro con le regioni per un registro sulle caratteristiche dei casi e dei loro contatti. <https://www.iss.it/?p=5253>
9. Annullamento e sostituzione della Circolare del Ministero della Salute n. 0009480 del 19 marzo 2020 "COVID-19: rintraccio dei contatti in ambito di sorveglianza sanitaria e aggiornamento delle indicazioni relative alla diagnosi di laboratorio di casi di infezione da SARS-CoV-2. Circolare del 20 marzo 2020

- <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=73714&parte=1%20&serie=null>
10. Corman V, Landt O, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance* 2020;DOI:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045.
 11. World Health Organization (WHO). Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases – interim guidance. <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>
 12. Istituto Superiore di Sanità (ISS). Coronavirus: il viaggio dei test. <https://www.iss.it/?p=5230>
 13. European Center for Disease Control (ECDC). Rapid risk assessment: outbreak of acute respiratory syndrome associated with a novel coronavirus, China: first local transmission in the EU/EEA – third update. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/novel-coronavirus-risk-assessment-china-31-january-2020_0.pdf
 14. EpiCentro. Coronavirus - Trasmissione, prevenzione e trattamento. <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/trasmissione-prevenzione-trattamento>
 15. Istituto Superiore di Sanità (ISS). Coronavirus, il punto sui farmaci. Primo piano del 7 febbraio 2020. <https://www.iss.it/?p=4993>
 16. World Health Organization. WHO to accelerate research and innovation for new coronavirus. <https://www.who.int/news-room/detail/06-02-2020-who-to-accelerate-research-and-innovation-for-new-coronavirus>.
 17. <https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/covid-19-l-ema-spinge-i-ricercatori-ue-a-dare-priorita-a-grandi-studi-controllati-randomizzati>
 18. Agenzia Italiana del farmaco. Azioni intraprese per favorire la ricerca e l'accesso ai nuovi farmaci per il trattamento del COVID-19. <https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/azioni-intraprese-per-favorire-la-ricerca-e-l-accesso-ai-nuovi-farmaci-per-il-trattamento-del-covid-19>
 19. <https://www.who.int/thailand/news/detail/20-03-2020-thailand-joins-the-who-solidarity-trial-global-testing-of-effective-treatments-of-covid-19-across-8-countries-an-aggressive-effort-to-save-lives-from-the-pandemic>
 20. Chu C, Cheng V, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004;59:252-6.
 21. Cao B, Wang Y, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med* 2020;DOI:10.1056/NEJMoa2001282.
 22. Holshue M, DeBolt C, et al; for the Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020;DOI:10.1056/NEJMoa2001191.
 23. Wang M, Cao R, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;DOI:10.1038/s41422-020-0282-0.
 24. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) <https://www.aifa.gov.it/-/azioni-intraprese-per-favorire-la-ricerca-e-l-accesso-ai-nuovi-farmaci-per-il-trattamento-del-covid-19>
 25. Gao J, Tian Z et al. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020;DOI: 10.5582/bst.2020.01047.
 26. Cortegiani A, Ingoglia G, et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Critical Care* 2020;DOI:10.1016/j.jcrr.2020.03.005.
 27. Xu X, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *ChinaXiv:202003.00026v1*
 28. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) <https://www.aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19>
 29. European Medicine Agency (EMA). EMA to support development of vaccines and treatments for novel coronavirus. https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-support-development-vaccines-treatments-novel-coronavirus_en.pdf
 30. Agenzia Italiana del farmaco (AIFA). Precisazioni AIFA su malattia da coronavirus COVID-19 ed utilizzo di ACE inibitori e sartani. <https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/precisazioni-aifa-su-malattia-da-coronavirus-covid-19-ed-utilizzo-di-ace-inibitori-e-sartani>
 31. Patel A, Verma A, et al. COVID-19 and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: What Is the Evidence? *JAMA* 2020;DOI:10.1001/jama.2020.4812.
 32. European Medicines Agency. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19>

Aggiornamento del 07-04-2020

- 11a. Ministero della Salute. Pandemia di COVID-19 - Aggiornamento delle indicazioni sui test diagnostici e sui criteri da adottare nella determinazione delle priorità. Aggiornamento delle indicazioni relative alla diagnosi di laboratorio. Circolare del 3 aprile 2020. <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=73799&parte=1%20&serie=null>
- 12a. Food and Drug Administration (FDA). Accelerated emergency use authorization (EUA) summary COVID-19 RT-PCR test (Laboratory Corporation of America) <https://www.fda.gov/media/136151/download>
- 12b. European Commission. COVID-19 EU recommendations for testing strategies, 18 marzo 2020. https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/covid19_-_eu_recommendations_on_testing_strategies_v2.pdf
- 21b. Sheahan T, Sims A, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun* 2020;11:222.
- 29a. Shen C, Wang Z, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA* 2020;DOI:10.1001/jama.2020.4783
- 29b. Zhang B, Liu S, et al. Treatment with convalescent plasma for critically ill patients with SARS-CoV-2 infection. *Chest* 2020;DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.039>
- 29c. Tanne J. COVID-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients. *Brit Med J* 2020;DOI:10.1136/bmj.m1256
- 29d. Food and Drug Administration (FDA). Investigational COVID-19 convalescent plasma - emergency INDs. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/investigational-covid-19-convalescent-plasma-emergency-inds>

- 31a. McMurray J, Pfeffer M, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2020;DOI:10.1056/NEJMSr2005760
- 31b. Christopher J, Tignanelli C, et al. Antihypertensive drugs and risk of COVID-19? *Lancet Resp Med* 2020; DOI:10.1016/S2213-2600(20)30153-3.
- 32a. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Comunicazione EMA sull'uso di cloroquina e idrossicloroquina nel trattamento del COVID-19. <https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/comunicazione-ema-sull-uso-di-cloroquina-e-idrossicloroquina-nel-trattamento-del-covid-19>

Aggiornamento del 14-04-2020

- 18a. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Farmaci utilizzabili per il trattamento della malattia COVID-19. Schede informative sui farmaci utilizzati per emergenza COVID-19 e relative modalità di prescrizione. <https://aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19>
- 23a. Grein J, Ohmagari N, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;DOI:10.1056/NEJMoa2007016.
- 28a. Luo P, Liu Y, et al. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *J Med Virol* 2020; DOI:10.1002/jmv.25801.
- 28b. Tang N, Li D, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;DOI:10.1111/jth.14768.
- 28c. Tang N, Bai H, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020;DOI:10.1111/jth.14817.
- 28d. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Eparine a basso peso molecolare nei pazienti adulti con COVID-19. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Eparine_Basso_Peso_Molecolare_11.04.2020.pdf/e30686fb-3f5e-32c9-7c5c-951cc40872f7
- 29e. Wang N, Shang J, et al. Subunit vaccines against emerging pathogenic human coronaviruses. *Front Microbiol* 2020;DOI:10.3389/fmicb.2020.00298.
- 29f. Duan K, Liu B, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020;DOI:10.1073/pnas.200416811.
- 29g. European Commission (EU). Directorate General for Health and Food Safety. An EU programme of COVID-19 convalescent plasma collection and transfusion. Guidance on collection, testing, processing, storage, distribution and monitored use https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood_tissues_organs/docs/guidance_plasma_covid19_en.pdf

Aggiornamento del 21-04-2020

- 12c. Sanders J, Monogue M, et al. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA* 2020;DOI:10.1001/jama.2020.6019.
- 31e. Zhang P, Zhu L, et al. Association of inpatient use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. *Circ Res* 2020;DOI:10.1161/CIRCRESAHA.120.317134.

Aggiornamento del 28-02-2020

- 21a. Yousefifard M, Zali A, Mohamed Ali K, et al. Antiviral therapy in management of COVID-19: a systematic review on current evidence. *Arch Acad Emerg Med* 2020;8:e45.
- 26a. Borba M, Val F, et al. Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2020;3:e208857.
- 28e. Yang Z, Liu J, et al. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2020;DOI:10.1016/j.jinf.2020.03.062.
- 31c. Li J, Wang X, et al. Association of renin-angiotensin system inhibitors with severity or risk of death in patients with hypertension hospitalized for coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020;DOI:10.1001/jamacardio.2020.1624.
- 31d. Vaduganathan M, Vardeny O, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:1653-9.
- 32b. Sun J, Deng X, et al. Incidence of adverse drug reactions in COVID-19 patients in China: an active monitoring study by Hospital Pharmacovigilance System. *Clin Pharmacol Ther* 2020;DOI:10.1002/cpt.1866.

6. Come prevenire l'infezione

Punti chiave

- Misure di prevenzione per tutta la popolazione
- Misure di prevenzione per gli operatori di servizi/esercizi a contatto con il pubblico
- Misure di prevenzione per gli operatori sanitari

In sintesi

Le misure di prevenzione consentono di abbattere il rischio di contagiarsi in presenza di un soggetto infetto. Diverse sono le raccomandazioni per la popolazione, per la quale lavaggio delle mani e *cough etiquette* sono i cardini da seguire, le persone a contatto con il pubblico e infine gli operatori sanitari, che devono usare gli appositi dispositivi di protezione individuale.

Misure di prevenzione per tutta la popolazione

Il lavaggio delle mani

L'OMS definisce l'igiene delle mani la procedura più semplice ed economica per contrastare le infezioni, compresa quella da SARS-CoV-2. Perché il lavaggio delle mani sia efficace occorre che la procedura sia eseguita per 40 secondi avendo cura di insaponare e sfregare il sapone sul palmo, sul dorso e nello spazio tra le dita. Le mani vanno sciacquate quindi con acqua corrente pulita, fredda o tiepida. In assenza di acqua si raccomanda il frizionamento delle mani con soluzione alcolica per 20-40 secondi. Le mani vanno lavate spesso, in particolare:

- prima e dopo aver cucinato;
- prima di mangiare;
- prima e dopo aver assistito qualcuno con vomito o diarrea;
- prima e dopo aver medicato una ferita;
- dopo essere stati in bagno;
- dopo aver cambiato il pannolino a un bambino;
- dopo essersi soffiati il naso, dopo aver tossito o starnutito;
- dopo aver toccato il cibo per animali;
- dopo aver toccato la spazzatura.

Per ulteriori indicazioni sul lavaggio corretto delle mani vedi anche il corso "Igiene delle mani come farla perché sia efficace"^{1,2}

La circolare ministeriale del 22 febbraio 2020 ribadisce l'importanza dell'igiene delle mani. Raccomanda di posizionare distributori di gel alcolici (60-85%) nei luoghi affollati (aeroporti, stazioni ferroviarie, porti, metropolitane, scuole, centri commerciali, mercati, centri congressuali, eccetera) e di esporre contestualmente materiali informativi su igiene delle mani, igiene respiratoria e distanziamento sociale.³

La cough etiquette

Per proteggere gli altri, in presenza di qualsiasi infezione respiratoria, bisognerebbe sempre coprire naso e bocca quando si tossisce o starnutisce, possibilmente con un fazzoletto di carta o coprendosi con la parte interna del gomito. Il fazzoletto di carta va quindi eliminato e occorre lavarsi subito le mani con acqua e sapone. In alcuni Paesi asiatici, in particolare Cina e Giappone, le persone hanno l'abitudine di utilizzare le mascherine chirurgiche anche quando sono sane o hanno un semplice raffreddore. A riguardo l'OMS segnala che la circolazione di persone provenienti da questi Paesi con mascherina chirurgica non deve allarmare e non deve essere considerato segno di infezione respiratoria grave e/o da SARS-CoV-2, si tratta semplicemente di una usanza tipica del Paese (*cough etiquette*).

Inoltre l'OMS segnala che l'uso delle mascherine da parte di persone sane a scopo di prevenzione non è raccomandato in quanto tale pratica non è sostenuta da prove di efficacia. Il timore di infezione da SARS-CoV-2 ha portato a un uso non giustificato di mascherine, causando un picco di richieste e un conseguente aumento dei prezzi. Il rischio inoltre è che tale aumento di richiesta possa determinare difficoltà di approvvigionamento in caso di focolai epidemici.^{2,4}

L'utilizzo infatti è raccomandato solo in caso di malattia (sintomi febbrili e respiratori) per diminuire il rischio di contagio di parenti, amici, colleghi, personale di assistenza, contatti ravvicinati casuali per esempio sui mezzi pubblici, compagni di scuola, persone con difese immunitarie diminuite e anche neonati durante l'allattamento.⁴

Non va dimenticato infine che, se necessarie, le mascherine devono essere indossate e maneggiate con cura dopo aver lavato le mani, così da evitare il rischio di trasmissione associato all'uso scorretto.

In particolare si raccomanda di:

- posizionare la mascherina sulla bocca e sul naso riducendo lo spazio tra il viso e la maschera;
- evitare di toccare la mascherina;
- togliere la mascherina senza toccarla davanti;
- cambiare la mascherina con una pulita, non riutilizzare due volte la stessa.⁴⁻⁶

Per maggiori dettagli su quando usare la mascherina, come indossarla e come rimuoverla si rimanda al video dell'OMS: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/when-and-how-to-use-masks>

Un documento degli ECDC ha preso in esame la possibilità di riutilizzare le mascherine chirurgiche dopo adeguata sterilizzazione. Tale indicazione è suggerita solo in condizione di emergenza per carenza di dispositivi di protezione. Viene anche indicata come ulteriore alternativa la possibilità di usare mascherine di tessuto, ma anche in questo caso l'uso è indicato solo se c'è una effettiva necessità, in quanto le mascherine di tessuto sono meno efficaci di quelle chirurgiche usa e getta.^{6a}

La vaccinazione antinfluenzale

La vaccinazione antinfluenzale non protegge dall'infezione da SARS-CoV-2. Tuttavia l'OMS raccomanda la vaccinazione antinfluenzale perché riduce in una certa percentuale gli episodi e la gravità dei sintomi e segni dell'infezione da SARS-CoV-2.

La vaccinazione favorisce inoltre la diagnosi differenziale e da un punto di vista organizzativo le strutture sanitarie possono occuparsi dei casi sospetti, che richiedono un grande dispendio di risorse umane, diagnostiche e assistenziali, in contemporanea con il picco influenzale.

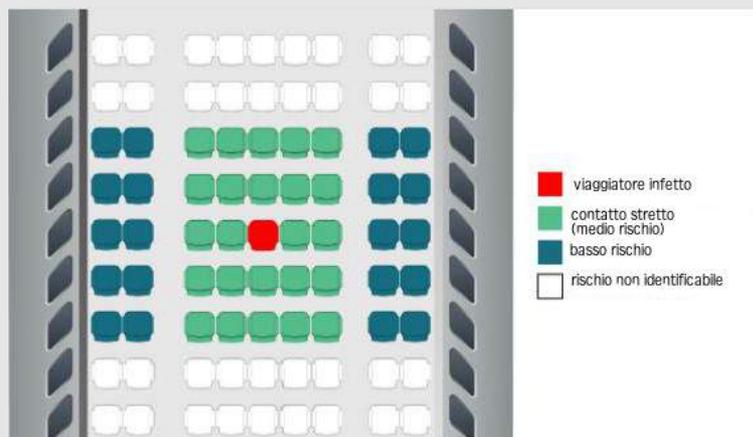
I viaggi aerei

La Cina ha rapidamente deciso drastiche restrizioni nella libertà di movimento via terra e via area prima degli abitanti di Wuhan e poi di molte altre città. Quando la circolazione del virus era limitata al focolaio internazionale cinese, molti Paesi, come l'Italia,¹ hanno stabilito il blocco dei voli diretti dalla Cina per evitare l'importazione di casi e hanno adottato misure di controllo per i voli con scali intermedi (misurazione della temperatura corporea a tutti i passeggeri provenienti dall'estero).

Sulla base di revisioni e di modelli relativi ad analoghi provvedimenti per limitare la diffusione dell'influenza,² sembra che il blocco dei viaggi aerei possa rallentare l'introduzione di una pandemia in un Paese fino a 2 mesi e ritardarne la diffusione di 3-4 mesi, guadagnando tempo per interventi di sanità pubblica.

Relativamente al rischio di aver viaggiato in aereo con una persona infetta i CDC statunitensi³ differenziano il rischio in basso, medio o nullo in base alla distanza dal passeggero infetto, tenendo conto della posizione del sedile. Analoghe indicazioni fornisce il Ministero della Salute (vedi [Gestione dei contatti](#)).⁴

Rischio di infettarsi avendo viaggiato nello stesso aereo di un soggetto infetto



1. Ministero della Salute. Misure profilattiche contro il nuovo Coronavirus (2019 - nCoV). Ordinanza del 30 gennaio 2020. <http://www.normativasanitaria.it/jsp/dettaglio.jsp?id=72991>
2. Mateus AL, Otete HE, Beck CR et al Effectiveness of travel restrictions in the rapid containment of human influenza: a systematic review Bulletin of the World Health Organization 2014;92:868-880D. doi: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.14.135590> <https://www.who.int/bulletin/volumes/92/12/14-135590/en/>
3. CDC. Interim US guidance for risk assessment and public health management of persons with potential 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) exposure in travel-associated or community settings updated. February 5, 2020 <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/risk-assessment.html>
4. Ministero della Salute. Potenziali casi di coronavirus (nCoV) e relativa gestione. Circolare del 31 gennaio 2020. <http://www.trova-norme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=72990&parte=1%20&serie=null>.

Misure di prevenzione per gli operatori di servizi/esercizi a contatto con il pubblico

Con l'esclusione degli operatori sanitari per i quali sono state fornite indicazioni specifiche (vedi [Misure di prevenzione per gli operatori sanitari](#)), il Ministero della Salute il 3 febbraio 2020 ha fornito indicazioni di prevenzione per gli operatori di servizi aperti al pubblico. Anche se al momento, con l'entrata in vigore del DPCM del 9 marzo 2020, la portata e l'ambito di applicazione di tali misure sono relative, rappresentano informazioni di comportamento utili per gli operatori a contatto con il pubblico.⁷

Si precisa che la responsabilità di tutelarli è del datore di lavoro con la collaborazione del medico competente. Il Ministero raccomanda di adottare le comuni misure preventive della diffusione delle malattie trasmesse per via respiratoria e in particolare:⁸

- lavarsi le mani immediatamente prima e immediatamente dopo il contatto con la persona infetta o supposta tale, immediatamente dopo il contatto con qualsiasi fluido corporeo, immediatamente dopo l'esecuzione di qualsiasi procedura sul paziente e immediatamente dopo la rimozione dei guanti;⁹
- porre attenzione all'igiene delle superfici;
- evitare i contatti stretti e protratti con persone con sintomi simil influenzali.
- adottare ogni ulteriore misura di prevenzione eventualmente dettata dal datore di lavoro.

Se nel corso dell'attività lavorativa si viene a contatto con un soggetto che risponde alla definizione di caso sospetto (rimando) è necessario provvedere – direttamente o nel rispetto di indicazioni fornite dall'azienda – a contattare i servizi sanitari segnalando che si tratta di caso sospetto per SARS-CoV-2.

Nell'attesa dell'arrivo dei sanitari:

- evitare contatti ravvicinati con la persona malata;
- se disponibile, fornirla di una maschera di tipo chirurgico;
- lavarsi accuratamente le mani. Prestare particolare attenzione alle superfici corporee che sono venute eventualmente in contatto con i fluidi (secrezioni respiratorie, urine, feci) del malato;
- far eliminare in un sacchetto impermeabile, direttamente dal paziente, i fazzoletti di carta utilizzati. Il sacchetto sarà smaltito con i materiali infetti prodotti con le attività sanitarie del personale di soccorso.

Misure di prevenzione per gli operatori sanitari

In un articolo pubblicato sul *British Medical Journal* la FNOMCeO ha sottolineato l'importanza che in corso di una pandemia come quella da COVID-19 gli operatori sanitari debbano essere adeguatamente protetti e avere a disposizione tutti i dispositivi di protezione individuale che invece sul territorio sono spesso mancati. La tutela degli operatori sanitari è a garanzia della salute della popolazione.¹⁰

L'ECDC ha pubblicato le seguenti indicazioni per la prevenzione e il controllo dell'infezione nell'assistenza a pazienti con SARS-CoV-2 in ambito sanitario, differenziando fra assistenza primaria, inclusa l'emergenza, e l'ambito ospedaliero.¹¹

Contatto iniziale e valutazione del rischio in assistenza primaria ed emergenza

- Tutto il personale coinvolto, incluso quello amministrativo a contatto con il paziente, dovrebbe essere consapevole:
 - della situazione epidemiologica del SARS-CoV-2 nel proprio paese e a livello globale
 - dei fattori di rischio conosciuti per le infezioni
 - dei segni e sintomi clinici dei casi con SARS-CoV-2
 - delle misure raccomandate per la prevenzione e il controllo delle infezioni

→ delle procedure per la notifica e il trasferimento delle persone in accertamento e dei casi sospetti, probabili e confermati e delle loro definizioni corrette (rimando);

- effettuare una prima valutazione del rischio sul posto, compresa una sintesi della storia di viaggi, clinica, epidemiologica e della presentazione clinica del paziente per valutare la probabilità di una infezione da SARS-CoV-2. La probabilità di trasmissione dipende dai segni e sintomi del paziente e dalle procedure che possono causare una esposizione a goccioline e aerosol di secrezioni respiratorie potenzialmente contenenti il virus;
- valutare la disponibilità sul posto di dispositivi per la protezione individuale (DPI, vedi [box](#)) di tutto il personale coinvolto per applicare le precauzioni standard per evitare il contatto e la trasmissione da goccioline di saliva e secrezioni respiratorie. I DPI consigliati per i casi sospetti sono gli stessi previsti per i casi confermati;
- essere consapevoli che i casi sospetti dovrebbero essere isolati o almeno separati dagli altri pazienti e istruiti a indossare una mascherina chirurgica di protezione, cercando di evitare contatti non necessari;
- contattare il numero unico 112 che organizzerà il trasporto presso una delle strutture ospedaliere con un reparto di malattie infettive e avvisare il Dipartimento di Igiene e Prevenzione Sanitaria della struttura territoriale del SSN (ASL/USL/ATS) per segnalare il caso.

Per gli operatori sanitari valgono le misure di prevenzione generiche e in modo particolare l'igiene delle mani. In ambito sanitario è peraltro raccomandato l'uso preferenziale di soluzioni/gel a base alcolica, in modo da consentire l'igiene delle mani al letto del paziente in tutti i momenti raccomandati (prima e dopo il contatto, prima di manovre asettiche, dopo il contatto con liquidi biologici, dopo il contatto con le superfici in vicinanza del paziente).¹²

I dispositivi per la protezione individuale

Indicazioni all'uso dei DPI^{13,14}

I DPI dovrebbero essere utilizzati sulla base del rischio di esposizione e della modalità di trasmissione del patogeno.

La selezione del tipo di DPI deve tenere conto del rischio di trasmissione che dipende da:

- tipo di trasmissione (da *droplet* e da contatto);
- tipo di paziente: i pazienti più contagiosi sono quelli che presentano tosse e/o starnuti; se tali pazienti indossano una mascherina chirurgica o si coprono naso e bocca con un fazzoletto la diffusione del virus si riduce notevolmente;
- tipo di contatto assistenziale. Il rischio aumenta quando:
 - il contatto è ravvicinato (<1 metro) e prolungato (>15 minuti)
 - si eseguono manovre e procedure a rischio di produrre aerosol delle secrezioni del paziente (esempi: rianimazione cardiopolmonare, intubazione, estubazione, broncoscopia, induzione di espettorato, terapie in grado di generare nebulizzazione, NIV, BiPAP, CPAP, tampone nasofaringeo, anche effettuato in comunità).
- L'attività assistenziale prolungata e/o continuata con pazienti sospetti/probabili/confermati, in via precauzionale è considerata a maggiore rischio e, come tale, è necessario valutare l'uso dei filtranti facciali in base alla disponibilità e in base alla valutazione del rischio della struttura, effettuata dal datore di lavoro con la collaborazione del responsabile del servizio di prevenzione e protezione e del medico competente.¹⁴

Per evitare il sovrautilizzo, e di conseguenza l'esaurimento delle scorte, dei DPI:^{13,14}

- utilizzare il tipo di DPI adeguato al *setting* assistenziale e al tipo di attività da svolgere;
- gli operatori sanitari coinvolti nella cura diretta dei pazienti con COVID-19 dovrebbero utilizzare i seguenti DPI: camice, guanti, mascherina e occhiali di protezione;
- gli operatori devono evitare di entrare nella stanza in cui sia ricoverato un caso sospetto/accertato di COVID-19 se ciò non è necessario a fini assistenziali. E' opportuno raggruppare le attività e pianificare le attività assistenziali al letto del paziente per minimizzare il numero di ingressi nella stanza (per esempio, controllo dei segni vitali durante la somministrazione di farmaci oppure distribuzione del cibo a opera di un operatore sanitario che deve eseguire altri atti assistenziali);
- in caso di disponibilità limitata, è possibile programmare l'uso della stessa mascherina chirurgica o del filtrante per assistenza di pazienti COVID-19 che siano raggruppati nella stessa stanza, purché la mascheri-

na non sia danneggiata, contaminata o umida. Alle stesse condizioni, i filtranti possono essere utilizzati per un tempo prolungato, fino a 4 ore al massimo.

- in particolare, per eseguire procedure generanti aerosol (intubazione tracheale, ventilazione non invasiva, tracheostomia, rianimazione cardiopolmonare, ventilazione manuale prima dell'intubazione, broncoscopia) gli operatori sanitari dovrebbero utilizzare i respiratori con filtro facciale, occhiali di protezione, guanti e camice (in caso di camice non idroresistente è indicato l'utilizzo del grembiule);
- i soggetti con sintomi respiratori o i *caregiver* dei soggetti con COVID-19 gestiti a domicilio dovrebbero indossare una mascherina chirurgica;
- i soggetti asintomatici non dovrebbero indossare mascherine di nessun tipo. Indossare mascherine laddove non indicato potrebbe causare costi ingiustificati oltre che creare un falso senso di sicurezza che potrebbe portare a sottovalutare altre misure preventive essenziali.

Il set minimo di DPI¹⁵

Il set di DPI consigliato dall'ECDC protegge dalla trasmissione aerea via *droplet*, da contatto, e particelle:

- **protezione respiratoria:** filtranti respiratori FFP2 o FFP3 (*filtering face-piece*, FFP di classe 2 o 3) con o senza valvola (utilizzare sempre FFP3 per le procedure che generano aerosol);
- **protezione oculare:** occhiali di protezione o maschera facciale;
- **protezione del corpo:** camice a manica lunga idro-resistente;
- **protezione delle mani:** guanti.

La maggior parte dei DPI non ha una "taglia unica", ma sono disponibili diverse taglie per ciascun dispositivo. È pertanto necessario porre l'accento sull'importanza di provare i DPI prima di entrare in contatto con pazienti con sospetta o accertata infezione da SARS-CoV-2, al fine di individuare la taglia corretta ed essere protetti dalla contaminazione. Una taglia non adeguata non garantirà la protezione all'operatore.

Inoltre secondo quanto emerge da una revisione Cochrane sembra che l'uso di DPI con design modificato, cioè studiati per garantire una maggiore aderenza al corpo (in particolare collo e polsi), possa ridurre il rischio di contaminazione, migliorare il comfort dell'operatore sanitario e facilitare la procedura di vestizione e svestizione garantendo anche in questa fase delicata una maggiore protezione.^{15a}

Protezione respiratoria¹³⁻¹⁷

Il respiratore con filtrante facciale protegge dalla trasmissione via *droplet* e particelle. Data la vasta gamma di filtranti facciali disponibili, è necessario innanzitutto che l'operatore li provi e li adatti al proprio volto (*fitting*) in quanto possono risultare scomodi e, negli operatori sanitari predisposti o non abituati e addestrati, possono comportare difficoltà respiratorie tali da limitare la capacità lavorativa. Per una buona aderenza al volto non devono esserci barba o baffi.

I filtranti facciali vanno sostituiti dopo 8 ore, dopo le quali non si possono riutilizzare, e vanno smaltiti correttamente dopo l'uso, a maggior ragione se c'è il sospetto di contaminazione.

L'ECDC consiglia protezione respiratoria con FFP2 (efficacia minima del 92%) o FFP3 o N95 secondo la classificazione americana (efficacia minima al 98%).

Quando si stanno effettuando procedure che generano aerosol come l'intubazione endotracheale, la tracheostomia, la ventilazione non invasiva, la ventilazione manuale e la broncoscopia, sono raccomandati filtranti FFP2 secondo l'OMS,¹³ FFP3 secondo l'ECDC¹⁵ e l'ISS.¹⁶

C'è consenso all'uso di mascherine chirurgiche in caso di carenza di respiratori con filtrante facciale, valutandone caso per caso le limitazioni e i rischi correlati, in quanto le mascherine chirurgiche forniscono una protezione limitata, prevalentemente contro i *droplet*.^{15,16,18}

Protezione oculare

Gli occhiali di protezione (con cinturino elastico o con stanghette) o i caschi sono indicati per prevenire l'esposizione delle mucose oculari al virus. Gli occhiali di protezione devono essere adeguati alle caratteristiche facciali dell'operatore (e all'uso di occhiali da vista) e devono essere compatibili con il filtrante facciale.

Protezione per il corpo

Per prevenire la contaminazione del corpo dovrebbero essere utilizzati camici a manica lunga e idroresistenti. Questi DPI non necessitano di essere sterili a meno che non vengano utilizzati in condizioni di sterilità (per esempio in sala operatoria).

L'ISS segnala che in tutti gli scenari è possibile usare un grembiule monouso in assenza di camice monouso.¹⁴

Protezione per le mani

Approcciando pazienti con infezione sospetta o accertata da SARS-CoV-2 è indicato l'uso di guanti. Per i soggetti allergici ai guanti in lattice, un'alternativa sono i guanti in nitrile.

Le mascherine^{14,19}

Innanzitutto bisogna sapere che esistono anche semplici mascherine igieniche, che non riportano marchio CE e hanno la notazione di non proteggere le vie respiratorie, ma servono soltanto per proteggere alcuni prodotti industriali e alimenti, per esempio nelle mense.

Le mascherine chirurgiche sono invece veri e propri dispositivi di protezione individuale e sono disponibili in 4 tipi: I, IR, II e IIR, con protezione crescente a seconda degli strati filtranti e della conseguente filtrazione batterica, che arriva al 98% per il tipo IIR, che resiste anche agli spruzzi. Proteggono da schizzi e da particelle visibili di secrezioni respiratorie e nasali, ma non dall'aerosol virale vero e proprio e andrebbero comunque sostituite ogni 2-3 ore perché inumidendosi perdono efficacia. Bisogna lavarsi le mani prima di indossarla e dopo essersela tolta e assicurarsi che copra bene naso e bocca, anche se comunque lascia sempre spazi laterali liberi, che ne diminuiscono l'efficacia.

Tenendo conto delle modalità di trasmissione di SARS-CoV-2, le mascherine chirurgiche (dispositivi medici opportunamente certificati e preferibilmente del tipo IIR o equivalente), in grado di proteggere l'operatore che le indossa da schizzi e spruzzi, rappresentano una protezione sufficiente nella maggior parte dei casi. A massima tutela della salute degli operatori sanitari esposti, l'ISS si raccomanda di garantire sempre un adeguato livello di protezione respiratoria per gli operatori sanitari esposti a più elevato rischio professionale, impegnati in aree assistenziali dove vengano effettuate procedure a rischio di generare aerosol o che operino in un contesto ospedaliero o comunitario di elevata intensità assistenziale e prolungata esposizione al rischio d'infezione COVID-19.¹²

L'ISS ha pubblicato e aggiornato il 28 marzo 2020 le indicazioni per l'utilizzo dei DPI nei diversi contesti assistenziali.¹² Le indicazioni fornite fanno riferimento alle prove al momento disponibili a tutela della salute dei lavoratori e dei pazienti e agli orientamenti delle più autorevoli organizzazioni internazionali, tra cui l'OMS. Il documento tiene peraltro conto del contesto della gestione dell'epidemia COVID-19, caratterizzata a livello sia nazionale sia mondiale da una grave carenza di disponibilità e possibilità di approvvigionamento di DPI. Viene ribadito che i DPI devono essere considerati come una misura efficace per la protezione dell'operatore sanitario solo se inseriti all'interno di un più ampio insieme di interventi e che nella situazione attuale è prioritaria la massima tutela possibile del personale sanitario. In situazione di ridotta disponibilità di risorse, i DPI disponibili dovrebbero essere utilizzati secondo un criterio di priorità per gli operatori a più elevato rischio professionale che svolgano procedure in grado di generare aerosol e che operino in un contesto di elevata intensità assistenziale e prolungata esposizione al rischio.

Assume, inoltre, fondamentale importanza che tutti gli operatori sanitari coinvolti in ambito assistenziale siano opportunamente formati e aggiornati in merito ai rischi di esposizione professionale, alle misure di prevenzione e protezione disponibili, nonché alle caratteristiche del quadro clinico di COVID-19, al fine di permettere uno screening degli accessi o dei pazienti ricoverati che permetta una quanto più rapida identificazione dei casi sospetti. Pertanto la partecipazione a corsi disponibili online dovrebbe essere resa obbligatoria, laddove non siano già state effettuate iniziative di formazione.

L'ECDC sintetizza così le indicazioni sull'impiego delle mascherine:

- per quanto riguarda la disponibilità di mascherine chirurgiche, bisogna dare priorità d'uso agli operatori rispetto alla popolazione generale;
- l'uso delle mascherine chirurgiche è una misura di controllo della diffusione dell'infezione, per ridurre l'emissione di *droplet* da soggetti con infezione che non hanno ancora sviluppato sintomi o che rimangono asintomatici. Non è noto quanto l'uso di mascherine in comunità possa contribuire alla diminuzione della trasmissione in aggiunta alle altre misure;
- l'uso delle mascherine chirurgiche in comunità potrebbe essere preso in considerazione, soprattutto quando si visitano spazi affollati e chiusi, come negozi di alimentari, centri commerciali o quando si utilizzano i mezzi pubblici;
- si potrebbe prendere in considerazione l'uso di mascherine non mediche, realizzate in vari tessuti, soprattutto se, a causa di problemi di fornitura, le mascherine chirurgiche siano destinate prioritariamente agli operatori sanitari. Ciò si basa su limitate prove indirette a favore dell'uso di mascherine non chirurgiche (igieniche);

- l'uso delle mascherine chirurgiche in comunità dovrebbe essere considerato solo come una misura complementare e non come un'alternativa alle altre misure di prevenzione;
- è necessario un uso corretto delle mascherine chirurgiche, che può essere promosso e migliorato attraverso campagne educative;
- le raccomandazioni all'uso delle mascherine chirurgiche in comunità dovrebbero tenere conto delle lacune conoscitive sulle prove di efficacia, della disponibilità e dei potenziali effetti collaterali negativi, soprattutto il senso di falsa sicurezza che può indurre ad allentare l'attenzione verso le altre misure di prevenzione e protezione.²⁰

Le indicazioni dell'OMS prendono in considerazione i diversi contesti di utilizzo delle mascherine chirurgiche, dalla comunità all'assistenza.²¹

Un'analisi delle prove di efficacia disponibili e delle indicazioni espresse dalle istituzioni internazionali pubblicata sul *British Medical Journal* arriva a queste conclusioni:

- il principio di precauzione prevede che in determinate situazioni si debba agire anche in assenza di prove definitive;
- c'è controversia sul fatto che le mascherine siano in grado di ridurre la trasmissione di COVID-19 nella popolazione;
- anche una protezione limitata potrebbe impedire in parte la trasmissione di COVID-19 e salvare vite umane;
- data la gravità della minaccia, andrebbe consigliato di indossare mascherine in pubblico.²²

Come procedere alla vestizione e svestizione dei DPI

In questo box si sintetizza la procedura proposta dall'ECDC¹, sottolineandone le differenze rispetto alla circolare ministeriale del 22 febbraio 2020.²

La **vestizione** (nell'antistanza/zona filtro):

- togliere ogni monile e oggetto personale. Praticare l'igiene delle mani con acqua e sapone o soluzione alcolica;
- controllare l'integrità dei dispositivi e non utilizzare dispositivi non integri;
- indossare un primo paio di guanti;
- indossare la divisa o il camice monouso;
- indossare idoneo filtrante facciale;
- indossare gli occhiali di protezione;
- indossare i guanti/indossare un secondo paio di guanti.

La **svestizione** (nell'antistanza/zona filtro):

- igienizzare le mani ancora con i guanti (consigliato)
- rimuovere i guanti, smaltirli nel biobox e igienizzare le mani;
- indossare un secondo paio di guanti nuovi (non è prevista la vestizione di un nuovo paio di guanti);
- rimuovere il camice (con o senza l'assistenza di un operatore) e rimuovere il primo paio di guanti smaltendolo nel contenitore;
- rimuovere gli occhiali e sanificarli;
- rimuovere il respiratore maneggiandolo dalla parte posteriore e smaltirlo nel contenitore;
- rimuovere i guanti/rimuovere il secondo paio di guanti;
- praticare l'igiene delle mani con soluzioni alcoliche o con acqua e sapone.

Nella svestizione è fondamentale evitare qualsiasi contatto tra i DPI potenzialmente contaminati e il viso, le mucose o la cute; i DPI monouso vanno smaltiti nell'apposito contenitore nell'area di svestizione; decontaminare i DPI riutilizzabili.

1. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Guidance for wearing and removing personal protective equipment in healthcare settings for the care of patients with suspected or confirmed COVID-19. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-guidance-wearing-and-removing-personal-protective-equipment-healthcare-settings-updated.pdf>

2. Ministero della Salute. COVID-2019. Nuove indicazioni e chiarimenti. Circolare del 22 febbraio 2020. <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=73195&parte=1%20&serie=null>

Bibliografia

1. World Health Organization (WHO). WHO guidelines on hand hygiene in health care. First global patient safety challenge. Clean care in safer care. WHO 2009. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44102/9789241597906_eng.pdf;jsessionid=CA853287C2FBA39A5242D43FF04251FC?sequence=1
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Handwashing: clean hands saves lives, 2019. <https://www.cdc.gov/handwashing/when-how-handwashing.html>

3. Ministero della Salute. COVID-2019. Nuove indicazioni e chiarimenti. Circolare del 22 febbraio 2020. <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=73195&parte=1%20&serie=null>
4. World Health Organization (WHO). Advice on the use of masks in the community, during home care and in health care settings in the context of novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. WHO 2020.
5. Ministero della Salute. Guida per l'uso corretto di mascherine chirurgiche e respiratori per ridurre la trasmissione del nuovo virus influenzale AH1N1v. Ministero della Salute, 2009. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1034_allegato.pdf
6. World Health Organization (WHO). [Do vaccines against pneumonia protect you against the new coronavirus?](https://www.who.int/publications-detail/advise-on-the-use-of-masks-in-the-community-during-home-care-and-in-healthcare-settings-in-the-context-of-the-novel-coronavirus-(2019-ncov)-outbreak)
7. Ministero della Salute. Decreto del presidente del Consiglio dei Ministri del 9 marzo 2020. Ulteriori disposizioni attuative del decreto-legge 23 febbraio 2020, n. 6, recante misure urgenti in materia di contenimento e gestione dell'emergenza epidemiologica da COVID-19, applicabili sull'intero territorio nazionale. Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 62 del 09 marzo 2020. <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=73629>
8. Ministero della Salute. Polmonite da nuovo coronavirus (2019-nCoV). Circolare del 22 gennaio 2020, allegato 3. <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=72796&parte=1%20&serie=null>
9. World Health Organization (WHO). About save lives: clean your hands. <https://www.who.int/gpsc/5may/background/5moments/en/>
10. Anelli F, Leoni G, et al. Italian doctors call for protecting healthcare workers and boosting community surveillance during covid-19 outbreak. Brit Med J 2020;368:m1254.
11. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Infection prevention and control for the care of patients with 2019-nCoV in healthcare settings. ECDC, Stockholm, 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/nove-coronavirus-infection-prevention-control-patients-healthcare-settings.pdf>
12. Rapporto ISS COVID-19 n. 2/2020. Indicazioni ad interim per un utilizzo razionale delle protezioni per infezione da SARS-CoV-2 nelle attività sanitarie e socio-sanitarie (assistenza a soggetti affetti da COVID-19) nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2. (aggiornamento 28 marzo 2020). https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID+2_+Protezioni_REV.V6.pdf/740f7d89-6a28-0ca1-8f76-368ade332dae?t=1585569978473
13. World Health Organization (WHO). Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease 2019 (COVID-19), 27 febbraio 2020. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331215/WHO-2019-nCov-IPCPE_use-2020.1-eng.pdf
14. Rapporto ISS COVID-19 n. 2/2020. Indicazioni ad interim per un utilizzo razionale delle protezioni per infezione da SARS-CoV-2 nelle attività sanitarie e socio-sanitarie (assistenza a soggetti affetti da COVID-19) nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2. (aggiornamento 28 marzo 2020). https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID+2_+Protezioni_REV.V6.pdf/740f7d89-6a28-0ca1-8f76-368ade332dae?t=1585569978473
15. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Guidance for wearing and removing personal protective equipment in healthcare settings for the care of patients with suspected or confirmed COVID-19. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-guidance-wearing-and-removing-personal-protective-equipment-healthcare-settings-updated.pdf>
16. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Safe use of personal protective equipment in the treatment of infectious diseases of high consequence. 2014 e 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/safe-use-of-ppe.pdf>
17. Ministero della Salute. COVID-2019. Nuove indicazioni e chiarimenti. Circolare del 22 febbraio 2020. <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=73195&parte=1%20&serie=null>
18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim infection prevention and control recommendations for patients with known or patients under investigation for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in a healthcare setting. January 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/infection-control.html>
19. Ministero della Salute. Guida per l'uso corretto di mascherine chirurgiche e respiratori per ridurre la trasmissione del nuovo virus influenzale AH1N1. Ministero della Salute, 2009. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1034_allegato.pdf
20. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Using face masks in the community - Reducing COVID-19 transmission from potentially asymptomatic or pre-symptomatic people through the use of face masks. 8 aprile 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/using-face-masks-community-reducing-covid-19-transmission>
21. World Health Organization (WHO). Advice on the use of masks in the context of COVID-19. 6 aprile 2020. [https://www.who.int/publications-detail/advise-on-the-use-of-masks-in-the-community-during-home-care-and-in-healthcare-settings-in-the-context-of-the-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)-outbreak](https://www.who.int/publications-detail/advise-on-the-use-of-masks-in-the-community-during-home-care-and-in-healthcare-settings-in-the-context-of-the-novel-coronavirus-(2019-ncov)-outbreak)
22. Greenhalgh T, Schmid M, et al. Face masks for the public during the COVID-19 crisis. Brit Med J 2020;369:m1435.

Aggiornamento del 07-04-2020

- 6a. ECDC. Cloth masks and mask sterilisation as options in case of shortage of surgical masks and respirators. ECDC Technical report 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Cloth-face-masks-in-case-shortage-surgical-masks-respirators2020-03-26.pdf>

Aggiornamento del 21-04-2020

- 15a. Verbeek J, Rajamaki B, et al. Personal protective equipment for preventing highly infectious diseases due to exposure to contaminated body fluids in healthcare staff. Cochrane Rew 2020;DOI:10.1002/14651858.CD011621.pub2.

7. Come gestire il paziente

Punti chiave

- Gestione del soggetto isolato a domicilio
- Trasferimento e ricovero
- Pulizia e disinfezione ambientale

In sintesi

Diversi documenti del Ministero della Salute e dell'Istituto Superiore di Sanità hanno preso in considerazione la gestione dei casi sospetti e dei casi confermati in diverse situazioni, dal domicilio al contesto assistenziale.

Gestione del soggetto isolato a domicilio^{1,2}

In base al documento tecnico dell'ISS,² l'isolamento fiduciario di casi di COVID-19 e di contatti è una misura di salute pubblica molto importante che viene effettuata per evitare l'insorgenza di ulteriori casi secondari dovuti a trasmissione del virus SARS-CoV-2 e per evitare di sovraccaricare il sistema ospedaliero.

I soggetti che devono essere messi isolamento domiciliare per 14 giorni e vanno monitorati al domicilio (o in struttura dedicata in caso di domicilio inadeguato) sono:

- Contatti stretti di caso
 - contatti asintomatici (a cui non è necessario effettuare il test): isolamento fino a 14 giorni dall'ultimo contatto con il caso (quarantena);
 - contatti paucisintomatici a cui va eseguito il test; in caso di risultato positivo: isolamento fino a negativizzazione del test e scomparsa dei sintomi;
 - contatti paucisintomatici a cui va eseguito il test; in caso di risultato negativo: isolamento fino a 14 giorni dall'ultimo contatto con il caso.
- Pazienti che vengono dimessi dall'ospedale clinicamente guariti, ancora COVID-19 positivi.

L'operatore di sanità pubblica e i servizi di sanità pubblica territorialmente competenti, accertata la necessità di avviare la sorveglianza sanitaria e l'isolamento fiduciario, avrà il compito di informare il medico di medicina generale o il pediatra di libera scelta del soggetto isolato a domicilio e in collaborazione e accordo con questo, informare dettagliatamente l'interessato sulle misure da adottare. È compito dei servizi di sanità pubblica territorialmente competenti fornire le mascherine chirurgiche per i soggetti in isolamento domiciliare.

L'operatore di sanità pubblica deve inoltre:

- accertare l'assenza di febbre o altra sintomatologia del soggetto da porre in isolamento, nonché degli altri eventuali conviventi;
- informare la persona circa i sintomi, le caratteristiche di contagiosità, le modalità di trasmissione della malattia, le misure da attuare per proteggere gli eventuali conviventi in caso di comparsa di sintomi; informare la persona circa la necessità di misurare la temperatura corporea due volte al giorno (mattina e sera).

I compiti del medico di medicina generale inoltre comprendono:

- contribuire a informare l'interessato sulle misure da adottare nell'isolamento domiciliare insieme all'operatore di sanità pubblica;
- garantire l'invio delle segnalazioni al dipartimento di salute pubblica riguardanti l'insorgenza o l'aggravamento dei sintomi da parte dei soggetti in isolamento domiciliare;
- valutare la fondatezza dei sintomi segnalati anche attraverso la visita domiciliare se necessaria
- curare l'attivazione del sistema di emergenza

Gli operatori sanitari che prestano cure dirette al soggetto in isolamento devono indossare camice monouso, mascherina chirurgica, protezione oculare e guanti e, dopo l'eliminazione delle protezioni, effettuare accurata igiene delle mani con soluzione idroalcolica o con acqua e sapone se non disponibile o se le mani sono visibilmente sporche. Mascherine e guanti non possono essere riutilizzati.

Le indicazioni riguardo la igienizzazione delle superfici, la biancheria e i rifiuti sono gli stessi riportati per l'assistenza ai casi.

Si sottolinea l'opportunità di adeguata formazione degli operatori sanitari e, nel caso si rendesse necessaria l'effettuazione di manovre invasive, si raccomanda l'esecuzione delle stesse da parte di specifiche squadre adeguatamente addestrate.

Si suggerisce anche, ove possibile, di effettuare, tramite le schede di incident reporting adottate dalle organizzazioni sanitarie, la eventuale segnalazione di accadimenti correlati alla sicurezza dei pazienti (per esempio difformità rispetto alle appropriate indicazioni delle istituzioni ministeriali o regionali e alle relative procedure aziendali), al fine di promuovere azioni correttive e di miglioramento.

Triage telefonico (112/118)

Gli operatori della centrale operativa del 112/118 provvedono a effettuare una prima procedura di *triage* telefonico valutando la presenza dei criteri di definizione di caso sospetto. Nel caso di una persona che corrisponda ai criteri sopra citati, la centrale operativa provvederà a contattare il personale di accettazione dell'UO di Malattie infettive del DEA di II livello di riferimento per concordare le modalità di trasporto e i tempi di arrivo presso la suddetta struttura.

Le misure di quarantena

Una revisione condotta¹ con la pandemia da COVID-19 già in atto ha stabilito che l'aderenza alla quarantena durante periodi di epidemie infettive può variare da percentuali molto basse al 92,8% e tende a ridursi nel tempo. L'aderenza dipende dalla capacità di fornire tempestive e chiare motivazioni, protocolli, sottolineare l'aspetto altruistico, aumentare la percezione del beneficio per la salute generale, assicurare che ci sia sempre sufficiente disponibilità di cibo, farmaci e beni essenziali.

E' da notare che le misure di quarantena, oltre le ricadute sociali ed economiche, hanno notevoli e durature ripercussioni psicologiche a livello individuale. Una dettagliata revisione della letteratura in proposito² ha evidenziato che chi è posto in quarantena (inclusi alcuni studi su operatori sanitari) presenta sintomi da stress post traumatico, confusione e rabbia, in alcuni casi anche nel lungo periodo. Le possibili azioni da parte delle autorità sanitarie per diminuire le conseguenze della quarantena in coloro che vi sono sottoposti sono:

- mantenere la quarantena per il periodo più breve possibile, non prorogandolo se non assolutamente necessario;
- fornire più informazioni possibili, facendo comprendere la malattia e i motivi per la quarantena;
- fornire provviste adeguate per le necessità quotidiane e sufficiente materiale sanitario, rinnovando le scorte prima che terminino;
- ridurre la noia e migliorare le comunicazioni (intese sia come reti sociali sia come linee telefoniche di supporto con operatori sanitari che possono dare indicazioni e far sentire assistiti coloro che sono in quarantena);
- dedicare attenzione particolare agli operatori sanitari in quarantena, che dovrebbero essere sostenuti dai loro colleghi e dalle loro organizzazioni;
- esplicitare e rinforzare il messaggio altruistico dell'importanza della quarantena per mantenere al sicuro anche i più vulnerabili della comunità (per esempio gli anziani e coloro che hanno già altre malattie), ma senza che la quarantena metta a rischio i propri familiari.

Pur tenendo conto delle differenze socio-culturali sono interessanti i risultati dell'indagine tramite questionario online condotta in Cina dal 31 gennaio al 2 febbraio sulla popolazione generale, all'inizio dell'epidemia e quando erano già state implementate le misure della quarantena. Lo scopo era la valutazione di impatto psicologico, ansia, depressione e stress per poter trovare strategie per favorire la resilienza. Più della metà di coloro che hanno risposto ha valutato l'impatto psicologico dell'epidemia da moderato a grave, il 28% ha riferito sintomi moderati e gravi d'ansia. La quasi totalità (84,7%) degli intervistati trascorrevano a casa 20-24 ore al giorno e la stragrande maggioranza (75%) era preoccupata che i familiari potessero contagiarsi e si dichiarava soddisfatta delle informazioni sanitarie ricevute. I maggiori livelli di stress, ansia e depressione e il maggior impatto psicologico erano correlati con il genere femminile, l'essere studente, la percezione di specifici sintomi fisici (dolori muscolari, capogiri, raffreddore) e una cattiva autovalutazione del proprio stato di salute. Al contrario un minor disagio è risultato associato a una informazione specifica e aggiornata sulle misure pratiche di prevenzione (igiene della mani, utilizzo di mascherine).³

Un gruppo di ricercatori sudamericani ha esaminato la letteratura scientifica a proposito degli effetti psicologici ed emotivi dell'epidemia in Cina sui pazienti e sugli operatori sanitari, individuando il bisogno di speciali programmi di sostegno per le categorie più vulnerabili come gli anziani, specie se con patologie psichiatriche, e i lavoratori immigrati. La ricerca sottolinea che la maggioranza dei professionisti sanitari che lavorano in reparti di isolamento non ha di solito ricevuto nessuna formazione per fornire un corretto aiuto e assistenza psicologica agli altri e neppure per una migliore igiene mentale personale e gestione dello stress.⁴

La popolazione anziana, la categoria più vulnerabile a COVID-19, è anche quella che può maggiormente risentire delle misure di isolamento, specie se prolungate.⁵ L'isolamento sociale degli anziani è considerato un grave problema di sanità pubblica perché aumenta il rischio di patologie cardiovascolari, autoimmuni, neurocognitive e mentali, in particolare depressione e ansia.⁶ Ancora più a rischio sono gli anziani il cui unico contatto sociale è extrafamiliare (centri diurni, riabilitativi e luoghi di culto) che possono

appoggiarsi solo ai servizi di volontariato e sociali. Il *web* può essere utilizzato per creare reti di supporto sociale e dare un senso di appartenenza, anche se ci sono disuguaglianze notevoli nella capacità di accedervi e di utilizzarlo.

Gli interventi possibili possono essere intensificare i contatti telefonici, creare progetti di sostegno locali, mettere in atto terapie comportali e cognitive. Possono anche essere fornite online per diminuire la solitudine e migliorare il benessere mentale.⁷

Una revisione Cochrane ha valutato l'efficacia della quarantena, da sola o in combinazione con altre misure, sulla base 29 studi di coorte, caso-controllo, serie di casi o modelli matematici. Gli studi riguardavano la quarantena imposta ai contatti di casi confermati di COVID-19, ma sono stati compresi anche alcuni studi relativi alla quarantena in corso di SARS e MERS. Per la variabilità dei disegni e degli esiti considerati non è stato possibile effettuare una metanalisi. Dalle stime emerge comunque un beneficio della quarantena, che eviterebbe dal 44 all'81% di nuovi casi e dal 31 al 61% dei decessi. La quarantena è più efficace in associazione ad altre misure di prevenzione e controllo (chiusura delle scuole, riduzione degli spostamenti e distanziamento sociale).⁸

1. Webster R, Brooks S, et al. How to improve adherence with quarantine: rapid review of the evidence. *Medrxiv* 2020;DOI:10.1101/2020.03.17.20037408.
2. Brooks S, Webster R, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet* 2020;DOI:10.1016/S0140-6736(20)30460-8.
3. Wang C, Pan R, et al. Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of the 2019 coronavirus disease (COVID-19) epidemic among the general population in China. *Int J Environ Res Public Health* 2020;DOI:10.3390/ijer-ph17051729.
4. Lima C, Carvalho P, et al. The emotional impact of Coronavirus 2019-nCoV (new Coronavirus disease). *Psychiatry Res* 2020;287:112915.
5. Armitage R, Nellums L. COVID-19 and the consequences of isolating the elderly. *Lancet Public Health* 2020; DOI:10.1016/S2468-2667(20)30061-X.
6. Gerst-Emerson K, Jayawardhana J. Loneliness as a public health issue: the impact of loneliness on health care utilization among older adults. *Am J Public Health* 2015;105:1013-19.
7. Käll A, Jägholm S, et al. Internet-based cognitive behavior therapy for loneliness: a pilot randomized controlled trial. *Behav Ther* 2020;51:54-68.
8. Nussbaumer-Streit B, Mayr V, et al. Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020;DOI:10.1002/14651858.CD013574.

Trasferimento e ricovero

Trasferimento di casi

Il trasferimento di casi sospetti di SARS-CoV-2 deve avvenire utilizzando un'ambulanza che sarà decontaminata immediatamente dopo il trasferimento. L'ambulanza deve avere una divisione tra vano autista e vano paziente. Il personale sanitario deve indossare adeguati DPI, consistenti in filtranti respiratori FFP2, protezione facciale, tuta protettiva, doppi guanti non sterili, protezione per gli occhi. Il caso sospetto o confermato deve indossare una mascherina chirurgica durante il trasporto.

Il trasferimento di casi confermati di SARS-CoV-2 deve invece avvenire con le necessarie precauzioni e dopo attenta pianificazione tra la struttura di provenienza e quella di destinazione.

Accesso ai Pronto soccorso/DEA

Nella fase di accoglienza, per i pazienti con sintomi respiratori che accedono al Pronto soccorso è necessario prevedere un percorso immediato e un'area dedicata per il *triage* per evitare il contatto con gli altri pazienti. Il paziente con sospetto COVID-19/polmonite va indirizzato al Dipartimento di malattie infettive, indossando sempre la maschera chirurgica anche durante le procedure diagnostiche.

Nella gestione del caso, l'operatore sanitario deve:

- essere dotato di idonei DPI;
- eseguire le corrette procedure di disinfezione e smaltimento rifiuti.

Gestione dei casi nelle strutture sanitarie

Le strutture sanitarie sono tenute al rispetto rigoroso e sistematico delle precauzioni standard oltre a quelle previste per via aerea, da *droplet* e da contatto. I casi confermati di COVID-19 devono essere ospedalizzati, ove possibile in stanze d'isolamento singole con pressione negativa, con bagno dedicato e, possibilmente, anticamera. Qualora ciò non sia possibile, il caso confermato deve comunque essere ospedalizzato in una stanza singola con bagno dedicato e trasferito appena possibile in una struttura con idonei livelli di sicurezza.

Si raccomanda che tutte le procedure che possono generare aerosol siano effettuate in una stanza d'isolamento con pressione negativa.

Il personale sanitario in contatto con un caso sospetto o confermato di COVID-19 deve indossare DPI adeguati, consistenti in filtranti respiratori FFP2 (utilizzare sempre FFP3 per le procedure che generano aerosol), protezione facciale, camice impermeabile a maniche lunghe, guanti. Si richiama l'attenzione sulla necessità di assicurare la formazione del personale sanitario sulle corrette metodologie per indossare e rimuovere i DPI ([vedi box](#)).

Non sono consentite visite al paziente con COVID-19. Tutte le persone che debbono venire a contatto con un caso confermato di COVID-19 devono indossare appropriati DPI, devono essere registrate e monitorate per la comparsa di sintomi nei 14 giorni successivi all'ultima visita al caso confermato. I casi confermati di COVID-19 devono rimanere in isolamento fino alla guarigione clinica che dovrebbe essere supportata da assenza di sintomi e tampone naso-faringeo ripetuto due volte a distanza di 24 ore e risultati negativi per presenza di SARS-CoV-2 prima della dimissione ospedaliera.

Pulizia e disinfezione ambientale

Ambienti sanitari

Tenendo conto delle caratteristiche di sopravvivenza dei coronavirus sulle superfici inerti ([vedi Come si trasmette il virus](#)), sono procedure efficaci e sufficienti una pulizia accurata delle superfici ambientali con acqua e detergente seguita dall'applicazione di disinfettanti comunemente usati a livello ospedaliero (come l'ipoclorito di sodio).

La stanza di isolamento dovrà essere sanificata almeno una volta al giorno, al più presto in caso di spandimenti evidenti e in caso di procedure che producano aerosol, alla dimissione del paziente, da personale con protezione DPI. Una cadenza superiore è suggerita per la sanificazione delle superfici a maggiore frequenza di contatto da parte del paziente e per le aree dedicate alla vestizione/svestizione dei DPI da parte degli operatori.

Per la decontaminazione ambientale è necessario utilizzare attrezzature dedicate o monouso. Le attrezzature riutilizzabili devono essere decontaminate dopo l'uso con un disinfettante a base di cloro. I carrelli di pulizia comuni non devono entrare nella stanza. Il personale addetto alla sanificazione deve essere formato e dotato dei DPI previsti per l'assistenza ai pazienti e seguire le misure indicate per la vestizione e la svestizione (rimozione in sicurezza dei DPI). In presenza del paziente questo deve essere invitato a indossare una mascherina chirurgica, compatibilmente con le condizioni cliniche, nel periodo necessario alla sanificazione.

Ambienti non sanitari

In stanze, uffici pubblici, mezzi di trasporto, scuole e altri ambienti non sanitari dove abbiano soggiornato casi confermati di COVID-19 prima di essere stati ospedalizzati, verranno applicate le misure di pulizia di seguito riportate. A causa della possibile sopravvivenza del virus nell'ambiente per diverso tempo, i luoghi e le aree potenzialmente contaminati da SARS-CoV-2 devono essere sottoposti a completa pulizia con acqua e detersivi comuni prima di essere nuovamente utilizzati. Per la decontaminazione, si raccomanda l'uso di ipoclorito di sodio 0,1% dopo pulizia.

Per le superfici che possono essere danneggiate dall'ipoclorito di sodio, utilizzare etanolo al 70% dopo pulizia con un detergente neutro. Durante le operazioni di pulizia con prodotti chimici, assicurare la ventilazione degli ambienti. Tutte le operazioni di pulizia devono essere condotte da personale che indossa DPI (filtrante respiratorio FFP2 o FFP3, protezione facciale, guanti monouso, camice monouso impermeabile a maniche lunghe, e seguire le misure indicate per la rimozione in sicurezza dei DPI (svestizione).

Dopo l'uso, i DPI monouso vanno smaltiti come materiale potenzialmente infetto.

Vanno pulite con particolare attenzione tutte le superfici toccate di frequente, quali superfici di muri, porte e finestre, superfici dei servizi igienici e sanitari. La biancheria da letto, le tende e altri materiali di tessuto devono essere sottoposti a un ciclo di lavaggio con acqua calda a 90°C e detergente. Qualora non sia possibile il lavaggio a 90°C per le caratteristiche del tessuto, aggiungere il ciclo di lavaggio con candeggina o prodotti a base di ipoclorito di sodio).

Rischio intossicazione

In questo periodo l'uso dei disinfettanti per proteggersi dall'infezione da coronavirus è cresciuto vertiginosamente. In alcuni casi, però, il tentativo di fermare il virus ha indotto comportamenti pericolosi. Il Centro Antiveneni dell'Ospedale Niguarda di Milano, tra i più importanti riferimenti italiani per la diagnosi e il tratta-

mento di intossicazioni acute, lancia l'allarme: dall'inizio dell'emergenza, infatti, le richieste di consulenza per intossicazione da disinfettanti è aumentata circa del 65%, e fino al 135% nella fascia di età inferiore ai 5 anni. In questi casi valgono le raccomandazioni di sempre: non lasciare i contenitori dei prodotti alla portata dei bambini e in caso di ingestione prima di recarsi in pronto soccorso chiamare il centro antiveleni.³

Bibliografia

1. Ministero della Salute. COVID-2019. Nuove indicazioni e chiarimenti. Circolare del 22 febbraio 2020. <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=73195&parte=1%20&serie=null>
2. Istituto Superiore di Sanità. Indicazioni ad interim per l'effettuazione dell'isolamento e della assistenza sanitaria domiciliare nell'attuale contesto COVID-19. <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/pdf/rapporto-covid-19-1-2020.pdf>
3. Alert dal Centro Antiveleni del Niguarda. <https://www.ospedaleniguarda.it/news/leggi/alert-dal-centro-antiveleni-del-niguarda-aumentate-del-65-le-intossicazioni-domestiche-da-disinfettanti-picco-del-135-nella-fascia-pediatria>

8. Le misure di sanità pubblica

Punti chiave

- OMS ed ECDC
- Istituzioni italiane

In sintesi

L'emergenza di sanità pubblica di rilevanza internazionale legata alla nuova infezione da coronavirus ha visto impegnate le autorità sanitarie internazionali (OMS, ECDC, CDC), nazionali (Ministero della Salute e Istituto Superiore di Sanità) e regionali, da quando si sono avuti focolai di casi in alcune regioni, nella produzione di raccomandazioni e nella pubblicazione di indicazioni e divieti. Le misure adottate mirano a permettere una rapida identificazione dei casi sospetti, la loro conferma diagnostica per un adeguato isolamento e trattamento dei casi e la ricerca di eventuali contatti per interrompere potenziali catene di trasmissione e contenere il più possibile l'epidemia.

L'OMS, il 30 gennaio, ha dichiarato il focolaio internazionale da nuovo coronavirus SARS-CoV-2 un'emergenza di sanità pubblica di rilevanza internazionale, come previsto dal Regolamento sanitario internazionale del 2005.^{1,2}

Per "emergenza di sanità pubblica di rilevanza internazionale" si intende: "un evento straordinario che può costituire una minaccia sanitaria per altri Stati membri attraverso la diffusione di una malattia e richiedere una risposta coordinata a livello internazionale".

In considerazione della dichiarazione di "Emergenza internazionale di salute pubblica" da parte della OMS, il 31 gennaio 2020 il Consiglio dei Ministri ha dichiarato lo [stato di emergenza](#) in conseguenza del rischio sanitario connesso all'infezione da Coronavirus.

L'OMS, come previsto dal Regolamento, ha fornito raccomandazioni e misure temporanee, che non sono vincolanti per i Paesi, relativamente a: viaggi, commerci, quarantena, screening e trattamento. L'OMS inoltre ha definito standard di pratica globali.

Le organizzazioni sanitarie sovranazionali (CDC, ECDC) e nazionali (Ministero della Salute e Istituto Superiore di Sanità) hanno subito dopo iniziato a produrre comunicati, dichiarazioni ufficiali, provvedimenti e indicazioni anche online per le autorità sanitarie, le figure professionali coinvolte e informazioni per la popolazione.¹

OMS ed ECDC

L'OMS ha predisposto una guida tecnica,² in progressivo aggiornamento, sul nuovo coronavirus, che viene aggiornata quando sono disponibili ulteriori informazioni rilevanti.

Nell'incontro del 30 gennaio 2020, il Comitato di Sicurezza¹ ha sottolineato il grande impegno della Cina e gli sforzi fatti per contenere il focolaio di infezione, a partire dall'isolamento della sequenza genica e della condivisione di questo dato con gli altri Paesi.

L'OMS offre le proprie reti di esperti per contenere la diffusione a livello globale, fornire il supporto tecnico e operativo per il contenimento del focolaio, attivando reti con i partner e le istituzioni con cui collabora per implementare una strategia globale di comunicazione del rischio e consentire il progresso della ricerca sul nuovo coronavirus.

Tutti i Paesi dovrebbero essere preparati a limitare il rischio di trasmissione locale. Viene raccomandata l'attivazione di una sorveglianza attiva, l'individuazione precoce, isolamento e gestione clinica dei casi di infezione e la ricerca di contatti di casi confermati di infezione da SARS-CoV-2.

I Paesi dovrebbero porre particolare enfasi nel ridurre l'infezione umana, prevenire la trasmissione secondaria e la diffusione internazionale. Inoltre, dovrebbero contribuire alla risposta internazionale attraverso la comunicazione e la collaborazione multisettoriale e contribuendo ad aumentare le conoscenze sul virus e sulla malattia, nonché favorendo la ricerca.

Viene ricordato che in base al Regolamento Sanitario Internazionale (2005)³ i Paesi hanno l'obbligo legale di condividere le informazioni con l'OMS e devono informare l'OMS sulle eventuali misure prese che abbiano

un impatto sul traffico internazionale. Il Comitato, sulla base dell'articolo 3 del regolamento sanitario internazionale (2005), invita i Paesi a non intraprendere azioni che promuovano stigma o discriminazione. La comunità globale dovrebbe continuare a dimostrare solidarietà e cooperazione, in conformità con l'articolo 44 del Regolamento sanitario internazionale del 2005 per:

- individuare la fonte di questo nuovo virus e il suo reale potenziale di trasmissione da uomo a uomo;
- farsi trovare preparati in previsione della potenziale importazione di casi
- sostenere la ricerca per lo sviluppo delle terapie necessarie.

Inoltre si raccomanda alla comunità globale di sostenere Paesi a basso e medio reddito nel rispondere a questo evento, facilitando l'accesso alla diagnostica, ai potenziali vaccini e alle terapie.

Ai sensi dell'articolo 43 del Regolamento sanitario internazionale, gli Stati membri che attuano misure sanitarie supplementari che interferiscono in modo significativo con il traffico internazionale (rifiuto di ingresso o di partenza di viaggiatori internazionali, bagagli, merci, *container*, trasporti, merci e simili, o il loro ritardo per più di 24 ore) sono obbligati a inviare all'OMS la motivazione e la giustificazione di salute pubblica entro 48 ore dall'attuazione di queste norme. L'OMS esaminerà la giustificazione e potrà chiedere ai Paesi di riconsiderare le proprie misure. L'OMS è tenuta a condividere con gli altri Paesi le informazioni sulle misure e le giustificazioni ricevute.

Il 7 marzo 2020, quando l'epidemia ha superato i 100.000 casi a livello mondiale, l'OMS,⁴ prendendo ad esempio quanto avvenuto con il focolaio cinese, ha ricordato a tutti i Paesi e a tutte le comunità che la diffusione di SARS-CoV-2 può essere significativamente rallentata o addirittura bloccata mettendo in atto una serie di misure di contenimento e controllo.

Ha invitato tutti i Paesi a proseguire le azioni che si sono dimostrate efficaci nel limitare il numero di casi con l'obiettivo di salvare vite umane, dare ai sistemi sanitari e a tutta la società il tempo necessario per prepararsi e ai ricercatori il tempo per identificare trattamenti efficaci e sviluppare i vaccini.

Ha invitato ogni persona a contribuire, proteggere se stessa e gli altri in casa, nella comunità, nel sistema sanitario, sul posto di lavoro o nel sistema dei trasporti.

L'11 marzo 2020 l'OMS ha dichiarato lo stato di pandemia.

Strategie di sanità pubblica dell'OMS¹

L'OMS ha aggiornato le linee guida per i decisori pubblici per la graduazione delle misure sociali e di salute pubblica adottate in tutto il mondo per controllare la pandemia di COVID-19.

Sono previsti tre possibili scenari, dall'auspicabile (ma improbabile) interruzione completa della trasmissione da uomo a uomo, alle ondate epidemiche ricorrenti, alla trasmissione continua a basso livello. Alla luce delle prove attuali, il più probabile scenario a breve consisterà in ondate epidemiche ricorrenti, intervallate da periodi di trasmissione continua a basso livello.

La decisione di modulare le misure sociali e di salute pubblica dovrebbe basarsi sulla valutazione del rischio effettuata con metodologia standardizzata e dettagliata dall'OMS, modulata anche a livello regionale e di comunità più piccole.

Basandosi su fattori epidemiologici, capacità del sistema sanitario e della sanità pubblica e tenendo conto che ancora non ci sono terapie di provata efficacia né vaccini, la valutazione del rischio deve prendere in esame quanto l'allentamento delle misure di sanità pubblica implementate potrebbe far risalire i casi e se il sistema è in grado di rispondere adeguatamente.

In sintesi le condizioni necessarie per ripartire sono:

1. il controllo della trasmissione di COVID-19
2. la disponibilità di una sufficiente quantità di operatori e di risorse nella sanità pubblica
3. la riduzione al minimo del rischio di focolai in ambienti ad alta vulnerabilità come ospedali, ambulatori, residenze per anziani e disabili e anche in spazi chiusi che non permettono il distanziamento fisico
4. l'adozione di misure preventive igieniche e di modalità organizzative per ridurre l'affollamento sui luoghi di lavoro
5. la gestione del rischio di esportare e importare casi da aree ad alto rischio
6. il coinvolgimento delle popolazioni, chiarendo modalità, motivi e tempi per gli allentamenti e inasprimenti delle misure e che la "nuova normalità" significherà lo spostamento dell'attenzione dai casi gravi in ospedale ai casi, anche lievi, a domicilio, mantenendo le precauzioni igieniche e di distanziamento.

1. WHO. Considerations in adjusting public health and social measures in the context of COVID-19. WHO 2020. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331773/WHO-2019-nCoV-Adjusting_PH_measures-2020.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Gli ECDC in un documento del 12 marzo 2020 si sono rivolti a tutti i paesi europei indicando le misure da adottare:⁵

“Considerati gli attuali aspetti epidemiologici e di valutazione del rischio e gli sviluppi attesi a partire dai prossimi giorni o settimane, è necessario implementare nei paesi UE/EAA le seguenti misure di sanità pubblica per mitigare l’impatto della pandemia:

- Dovrebbero essere adottate tempestivamente misure di distanziamento sociale al fine di mitigare l’impatto dell’epidemia e ritardare il picco epidemico. Tali misure potrebbero interrompere le catene di trasmissione uomo-uomo, prevenire un’ulteriore diffusione, ridurre l’intensità dell’epidemia e rallentare l’aumento dei casi, consentendo al contempo ai sistemi sanitari di prepararsi a far fronte all’aumento dell’afflusso di pazienti.

Tali misure dovrebbero includere:

- l’isolamento immediato di casi sintomatici con COVID-19 sospetta o confermata;
- la sospensione degli assembramenti di persone, tenendo conto delle dimensioni dell’evento, della densità dei partecipanti e dell’eventualità che l’evento si svolga in un ambiente interno confinato;
- misure di distanziamento sociale nei luoghi di lavoro (per esempio telelavoro, sospensione delle riunioni, annullamento di viaggi non essenziali);
- misure all’interno delle scuole e chiusura delle stesse, tenendo in considerazione l’incertezza delle evidenze riguardo la capacità dei bambini di trasmettere la malattia, della necessità di assistenza diurna per i bambini, dell’impatto sulle babysitter, del potenziale aumento di trasmissione ai nonni vulnerabili;
- cordoni sanitari in aree residenziali con alti livelli di trasmissione nella comunità.

- Assicurarsi che i cittadini siano consapevoli della gravità del COVID-19. È necessario un alto grado di comprensione, solidarietà e disciplina della popolazione al fine di applicare una rigorosa igiene personale, etichetta della tosse, auto-monitoraggio e misure di distanziamento sociale. Il coinvolgimento e l’accettazione da parte della comunità delle misure di distanziamento sociale messe in atto sono fondamentali per ritardare e ridurre ulteriormente la diffusione”.

Per quanto riguarda la risposta sanitaria dei paesi colpiti sempre nello stesso documento⁵ l’ECDC raccomanda che:

“La prevenzione e il controllo del COVID-19 negli ospedali e nelle strutture di assistenza di lungodegenza, rappresentano una priorità immediata al fine di:

- rallentare la richiesta di assistenza sanitaria specializzata, come per esempio i letti di terapia intensiva;
- salvaguardare le popolazioni vulnerabili da gravi esiti a seguito di infezione;
- proteggere gli operatori sanitari che forniscono assistenza;
- ridurre al minimo l’esportazione di casi verso altre strutture sanitarie e nella comunità.

Tutte le strutture sanitarie dovrebbero avviare corsi di formazione per tutto il personale e per coloro che potrebbero essere necessari per l’assistenza sanitaria in caso di sovraccarico. Ciascun paese dovrebbe identificare le strutture sanitarie che possono essere assegnate alla cura dei casi di COVID-19, per ridurre al minimo la trasmissione ai non casi e ridurre l’uso di DPI.

Tutti i Paesi e le istituzioni sanitarie dovrebbero individuare strutture aggiuntive che possano essere utilizzate per raggruppare casi con sintomi lievi, in caso di sovraccarico delle strutture sanitarie.

Gli operatori sanitari, in particolare quelli che eseguono procedure che generano aerosol, inclusi i tamponi, hanno la priorità più alta per l’uso dei filtranti facciali (FFP2/3).

In caso di risorse o di capacità limitate, dovrebbero essere adottati approcci razionali, allo scopo di dare priorità alle azioni più vantaggiose, che includono:

- uso razionale dei test di conferma;
- riduzione del tracciamento di contatti ai soli contatti ad alto rischio;
- uso razionale dei DPI e dei ricoveri ospedalieri;
- utilizzo razionale dei criteri di interruzione dell’isolamento.

L’approccio all’esecuzione del test dovrebbe dare priorità alle popolazioni vulnerabili, alla protezione delle istituzioni socio-sanitarie, compreso il personale.

I sistemi di sorveglianza nazionali dovrebbero inizialmente mirare a identificare rapidamente i casi e a valutare la trasmissione nella comunità. Con il progredire dell’epidemia, la sorveglianza dovrebbe monitorare l’intensità, la diffusione geografica e l’impatto dell’epidemia sulla popolazione e sui sistemi sanitari e valutare l’efficacia delle misure in atto.

In circostanze di sovraccarico delle strutture e di una rigida attuazione delle misure di distanziamento sociale, la sorveglianza dovrebbe concentrarsi sulle infezioni respiratorie acute, sorveglianza sentinella nelle cliniche ambulatoriali o raccolta di dati attraverso centralini di assistenza telefonica.

Un approccio strategico basato sull'applicazione tempestiva e rigorosa di queste misure contribuirà a ridurre il carico e la pressione sul sistema sanitario, in particolare sugli ospedali, e consentirà di avere più tempo per la sperimentazione delle terapie e lo sviluppo di vaccini”.

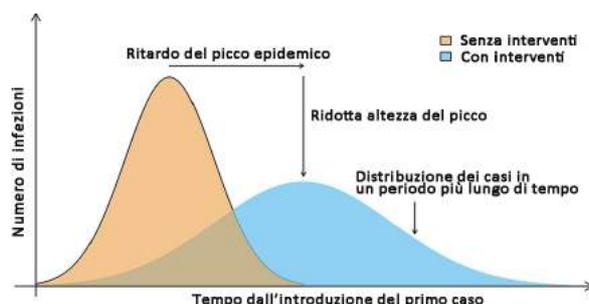
Istituzioni italiane

Misure urgenti di contenimento e gestione dell'emergenza epidemiologica

Come a tutti noto, sono diverse le norme, le circolari e ordinanze che si sono susseguite nel tempo e che hanno via via posto limiti ulteriori alle attività e agli spostamenti tutte volte al contenimento della pandemia in corso. Si rimanda quindi alla [pagina del Ministero della Salute](#) in cui sono raccolte in ordine cronologico per la consultazione. Si segnala che, sempre con questo obiettivo, dal 21 febbraio 2020, quando si sono verificati i primi casi di trasmissione locale in Italia, dapprima le Regioni interessate (Lombardia, Veneto, Piemonte), poi alcune limitrofe e via via un numero crescente di Enti locali hanno emesso circolari e ordinanze più dettagliate, che non sono oggetto di questo documento.

Il rationale di questi provvedimenti che richiedono anche una momentanea limitazione della libertà di movimento e in alcuni casi anche personale è quello di rallentare la già sostenuta circolazione del virus sul territorio italiano, in modo da ritardare e attenuare il picco epidemico e contenere l'impatto dell'epidemia entro la capacità di risposta del sistema sanitario ([Figura 4](#)).

Figura 4. Efficacia delle misure di distanziamento sociale sul contenimento delle epidemie⁶



Uno studio ha valutato, con un modello matematico, l'efficacia degli interventi per limitare la diffusione del coronavirus a Singapore, simulando che cosa accadrebbe in base alle misure adottate. Sono stati ipotizzati quattro scenari: misure di isolamento per i soggetti infetti e quarantena per i familiari; in aggiunta al precedente chiusura delle scuole; in aggiunta a isolamento e quarantena distanziamento obbligatorio sul luogo di lavoro; tutte le limitazioni insieme. L'intervento combinato porterebbe a una riduzione del 99,3% del numero mediano di infezioni in caso di R_0 uguale a 1,5, del 93,0% in caso di R_0 uguale a 2 e del 78,2% in caso di R_0 uguale a 2,5.⁷

Uno studio cinese ha fatto alcune proiezioni per valutare nel tempo l'efficacia delle misure di distanziamento sociale, sostenendo che la troppo rapida ripresa del ritorno al lavoro può portare a un nuovo picco di casi con nuovo sovraccarico per il servizio sanitario. Considerato che l'epidemia è iniziata in Cina sul finire del 2019, i ricercatori suggeriscono che non sia opportuno la ripresa di tutte le attività lavorative nell'area epidemica cinese prima del mese di aprile 2020, con ciò si arriverebbe a una riduzione del numero mediano di infezioni di oltre il 92% a metà del 2020 e una ulteriore riduzione del 24% alla fine del 2020.⁸

Tante variabili, previsioni difficili

Lo strumento classico per contenere un'epidemia è l'individuazione dei casi e il tracciamento dei contatti (*contact tracing*). Nelle simulazioni fatte per valutare l'efficacia di questa strategia nell'epidemia di COVID-19 la principale incognita è il grado di contagiosità nelle fasi prodromiche paucisintomatiche o addirittura, secondo alcune ipotesi, asintomatiche.

Secondo il WHO Collaborating Centre for Infectious Disease Modelling¹ l'identificazione nei casi sospetti deve essere il più possibile ampia, compatibilmente con le risorse del sistema sanitario e deve includere l'identificazione, il test e l'isolamento dei casi sospetti anche soltanto con sintomi da lievi a moderati (di tipo influenzale - ILI). Così si è infatti proceduto in Italia con i primi focolai in Lombardia e Veneto, individuando e isolando molti asintomatici, fino a quando non sono divenuti troppo numerosi.

Rispetto all'efficacia del tracciamento dei contatti e dell'isolamento dei casi per controllare le trasmissioni da casi importati, un modello matematico ha definito come "controllo dell'epidemia" nessun nuovo caso dopo 12-16 settimane dai casi iniziali, ma ha anche considerato che i focolai che raggiungono i 5.000 casi cumulativi sono troppo grandi per sperare in un controllo in questo arco temporale e rientrano nella categoria di focolai non controllati. Ipotizzando scenari con diversi R_0 (fra 1, 5 e 3,5, più probabilmente intorno a 2,5) per raggiungere il controllo del 90% dei focolai c'è la necessità di rintracciare e isolare l'80% dei contatti. La probabilità di controllo però diminuisce con l'aumento del numero dei casi iniziali, anche con un tracciamento efficiente; si riduce in particolare (dall'89% al 31%) se c'è ritardo fra l'insorgenza dei sintomi e l'isolamento dei casi. Il modello presentato non include altre misure di controllo, come per esempio il "distanziamento sociale", anche su base volontaria e individuale, che è l'ulteriore misura al momento fortemente raccomandata in Italia. Misure rapide ed efficienti di tracciamento dei contatti e relativo isolamento contribuiscono comunque a ridurre le dimensioni del focolaio e a controllarlo anche se in un tempo superiore ai tre-quattro mesi assunti come ipotesi iniziale.²

Alcuni contesti facilitano molto la contagiosità, indipendentemente da R_0 che è comunque un valore medio. Uno studio cinese³ per esempio illustra come un paziente in una cena condivisa con molte persone all'inizio del focolaio cinese sia arrivato a infettare ben 48 dei 137 commensali con un tasso di attacco secondario (Secondary Attack Rate-SAR) del 35%. Tali possibilità di superdiffusione (o superspreading) giustificano l'importanza di vietare eventi con molte persone a stretto contatto e di ricercare rigorosamente il distanziamento sociale.

Viene spesso discussa l'efficacia delle misure di contenimento sociale per limitare la diffusione dell'epidemia. Secondo uno studio pubblicato su Science le drastiche misure di controllo sociale che sono state applicate alla popolazione cinese e in particolare la limitazione degli spostamenti sono state efficaci per mitigare la diffusione del virus.⁴

Uno studio condotto da ricercatori italiani e svizzeri ha stimato, assumendo un R_0 iniziale pari a 3,6, che le misure di contenimento adottate in Italia hanno ridotto la trasmissione del 45% (dal 42 al 49%) ed evitato (dall'inizio dell'epidemia al 25 marzo) circa 200.000 ricoveri ospedalieri.⁵

1. Imai N, Cori A, et al. Report 3: Transmissibility of 2019-nCoV. WHO Collaborating Centre for Infectious Disease Modelling, MRC Centre for Global Infectious Disease Analysis, J-IDEA, Imperial College London, UK <https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/sph/ide/gida-fellowships/Imperial-2019-nCoV-transmissibility.pdf>

2. Hellewell J, Abbott S, et al. Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts. Lancet Global Health 2020;DOI:10.1016/S2214-109X(20)30074-7.

3. Liu Y, Eggo M, Kucharski AJ. Secondary attack rate and superspreading events for SARS-CoV-2. Lancet 2020; DOI:10.1016/S0140-6736(20)30462-1.

4. Kraemer M, Yang C, et al. The effect of human mobility and control measures on the COVID-19 epidemic in China. Science 2020. <https://science.sciencemag.org/content/early/2020/03/25/science.abb4218>

5. Marino Gatto M, Bertuzzo E, et al. Spread and dynamics of the COVID-19 epidemic in Italy. Effects of emergency containment measures. PNAS 2020;DOI:10.1073/pnas.2004978117.

Il potenziamento del SSN

Sempre il 9 marzo è stato pubblicato il Decreto legge per il potenziamento del Servizio Sanitario Nazionale¹ che fornisce indicazioni su:

- potenziamento delle risorse umane, con assunzioni straordinarie e incarichi temporanei per medici (inclusi medici di medicina generale e pediatri di libera scelta) e altro personale sanitario, anche in formazione e in specializzazione e pensionati e aumento delle ore di specialistica ambulatoriale;
- potenziamento delle reti assistenziali, con la creazione fra l'altro di Unità Speciali di continuità assistenziale per la gestione domiciliare dei pazienti affetti da COVID-19 che non necessitano di ricovero ospedaliero, che dovranno essere attive sette giorni su sette dalle ore 8:00 alle 20:00, limitatamente al periodo di emergenza. Viene anche prevista la possibilità di creare ulteriori Unità Speciali per erogare prestazioni sanitarie e sociosanitarie a domicilio per particolari persone fragili e disabili. Sono inoltre previste modalità specifiche per garantire l'utilizzo di dispositivi medici per ossigenoterapia;
- incentivi per la produzione di dispositivi medici e misure di semplificazione per l'acquisto.

Nella risposta all'epidemia e in particolare nella cura dei casi più gravi è stato fondamentale il ruolo delle Unità di terapia intensiva, già il giorno successivo al primo caso in Regione Lombardia è stata creata una rete di queste unità, definendo da subito le modalità per aumentarne la capacità e i letti in particolare nelle due settimane successive per assicurare che ci fosse un letto di terapia intensiva per ogni paziente che ne avesse necessità attraverso la collaborazione e quando necessario il trasferimento fra tutte le strutture della rete e anche in altre regioni di personale, materiale e degli stessi pazienti.²

1. Ministero della Salute. Decreto legge n. 14 del 9 marzo 2020. Disposizioni urgenti per il potenziamento del Servizio sanitario nazionale in relazione all'emergenza COVID-19. Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 62 del 09 marzo 2020. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2020/03/09/20G00030/sq>

2. Grasselli G, Pesenti A, et al. Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy early experience and forecast during an emergency response. JAMA 2020; DOI:10.1001/jama.2020.4031.

Trasfusioni di sangue

Sebbene a oggi non siano documentati casi di trasmissioni mediante la trasfusione di emocomponenti labili e il rischio di trasmissione trasfusionale non sia attualmente noto, Centro Nazionale Sangue ha recentemente aggiornato⁹ le precedenti indicazioni e raccomanda in via precauzionale di :

- rafforzare le misure di sorveglianza sui possibili casi importati attivando la sorveglianza anamnestica del donatore di sangue per viaggi nella Repubblica Popolare Cinese e sui possibili casi con anamnesi positiva per contatti con soggetti con documentata infezione da SARS-CoV-2;
- applicare il criterio di sospensione temporanea di 14 giorni:
 - dal rientro per i donatori che hanno soggiornato nella Repubblica Popolare Cinese
 - dopo la possibile esposizione al rischio di contagio per soggetti con infezione documentata
 - dei soggetti a rischio perché sono transitati o hanno sostato dal 1 febbraio 2020 nell'area rossa;
- applicare il criterio di sospensione temporanea di almeno 14 giorni dalla risoluzione dei sintomi o dall'interruzione dell'eventuale terapia per i donatori con anamnesi positiva per infezione da SARS-CoV-2;
- sensibilizzare i donatori e informare il Servizio trasfusionale di riferimento in caso di comparsa di sintomi compatibili con infezione da SARS-CoV-2 oppure in caso di diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 nei 14 giorni successivi alla donazione.
- promuovere nei Servizi trasfusionali l'implementazione di semplici processi di *triage* con la misurazione estemporanea della temperatura corporea nei donatori, rinviando la donazione a partire da 37,5°C.

Trapianto di organi, tessuti e cellule

Sebbene a oggi non siano state documentate trasmissioni di SARS-COV-2 mediante la donazione di organi, tessuti e cellule e il rischio di trasmissione non sia attualmente noto, la Circolare del Centro Nazionale Trapianti del 24 febbraio 2020¹⁰ aggiorna le indicazioni precedentemente fornite estendendo la necessità di test specifici per la ricerca del virus ai donatori di tessuti deceduti e viventi di tutte le Regioni italiane. Fornisce indicazioni analoghe anche per il trapianto di cellule staminali emopoietiche da sangue midollare, periferico e cordonale e invita a raccomandare ai pazienti trapiantati e in trattamento con immunosoppressori di evitare, ove possibile, luoghi di grande assembramento di persone e l'uso di dispositivi di protezione individuale (soprattutto mascherine).

Task force del Ministero della Salute

A partire dal 22 gennaio 2020,¹ il Ministero della Salute ha istituito una *task force* per coordinare 24 ore su 24 le azioni da mettere in campo per evitare la diffusione dell'epidemia da SARS-CoV-2 in Italia. In particolare la *task force* provvede a:

- allertare le strutture sanitarie competenti a fronteggiare la situazione in strettissimo contatto con l'OMS e l'ECDC;
- attivare controlli agli aeroporti e verificare la piena operatività delle procedure avviate;
- diramare a istituzioni, enti e organizzazioni professionali interessati, circolari contenenti indicazioni operative;
- verificare che le misure adottate dall'Italia siano in linea con quanto indicato dall'OMS;
- gestire i casi confermati in Italia, in collaborazione con le Regioni e le ASL.

La *task force* è composta dal Segretario generale, dalla Direzione generale per la prevenzione, dalle altre direzioni competenti, dai Carabinieri dei NAS, dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), dall'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" di Roma, dagli USMAF (Uffici di Sanità Marittima, Aerea e di Frontiera), dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), dall'AgeNaS (Agenzia Nazionale per i Servizi sanitari regionali) e dal Consigliere diplomatico.

Il 3 febbraio 2020 il capo del Dipartimento della Protezione Civile ha istituito per ordinanza² il Comitato Tecnico Scientifico per fornire consulenza in merito all'adozione delle misure di prevenzione necessarie a fronteggiare la diffusione del virus. Ne fanno parte il segretario generale del Ministero della Salute, il direttore generale della prevenzione sanitaria del Ministero della Salute, il direttore dell'Ufficio di coordinamento degli uffici di sanità marittima, aerea e di frontiera del Ministero della Salute, il direttore scientifico dell'Istituto nazionale per le malattie infettive "Lazzaro Spallanzani", il presidente dell'Istituto Superiore di Sanità, un rappresentante della commissione Salute designato dal presidente della Conferenza delle Regioni e Province autonome, il coordinatore dell'ufficio promozione e integrazione del servizio nazionale della protezione civile del Dipartimento della protezione civile, con funzioni di coordinatore del Comitato. Il Comitato è integrato dal direttore dell'Ufficio V della direzione generale della prevenzione sanitaria del Ministero della salute e dal coordinatore del Servizio risorse sanitarie dell'Ufficio I del Dipartimento della protezione civile in qualità di segretario del Comitato. In casi particolari, a discrezione del

capo del Dipartimento della protezione civile o su proposta del coordinatore del Comitato o dei componenti dello stesso, possono essere invitati a partecipare alle riunioni qualificati esperti del settore.

1. Ministero della Salute. Nuovo coronavirus, *task force*. <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=5339&area=nuovoCoronavirus&menu=vuoto>
2. Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento della Protezione Civile. Primi interventi urgenti di protezione civile in relazione all'emergenza relativa al rischio sanitario connesso all'insorgenza di patologie derivanti da agenti virali trasmissibili. Ordinanza n. 630 del 3 febbraio 2020. Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 32 dell'8 febbraio 2020. <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=73082>

Bibliografia

1. World Health Organization (WHO). Statement on the second meeting of the international health regulations (2005). Emergency committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))
2. World Health Organization (WHO). Novel coronavirus (2019-nCoV) technical guidance. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance>
3. World Health Organization (WHO). International Health Regulations (2005). Third edition. <https://www.who.int/ihr/publications/9789241580496/en/>
4. World Health Organization (WHO). WHO statement on cases of COVID-19 surpassing 100,000. <https://www.who.int/news-room/detail/07-03-2020-who-statement-on-cases-of-covid-19-surpassing-100-000>
5. <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/pdf/sars-cov-2-traduzione-RRA-ECDC-12-marzo-2020.pdf>
6. Fong M, Gao H, et al. Nonpharmaceutical measures for pandemic influenza in nonhealthcare settings-social distancing measures. *Emerg Infect Dis* 2020;DOI:10.3201/eid2605.190995.
7. Koo J, Cook A, et al. Interventions to mitigate early spread of SARS-CoV-2 in Singapore: a modelling study. *Lancet Infect Dis* 2020;DOI:10.1016/S1473-3099(20)30162-6.
8. Prem K, Liu Y, et al. The effect of control strategies to reduce social mixing on outcomes of the COVID-19 epidemic in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet Public Health* 2020;DOI:/10.1016/S2468-2667(20)30073-6.
9. Centro Nazionale Sangue. Aggiornamento delle misure di prevenzione della trasmissione dell'infezione da nuovo coronavirus (SARS-CoV-2) mediante la trasfusione di emocomponenti labili. <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=73502&parte=1%20&serie=null>
10. Istituto Superiore di Sanità. Centro Nazionale Trapianti. Aggiornamento delle misure di prevenzione della trasmissione dell'infezione da nuovo Coronavirus (SARS-CoV-2) in Italia attraverso il trapianto di organi, tessuti e cellule. <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=73526&parte=1%20&serie=null>

9. L'importanza di una corretta comunicazione

Punti chiave

- L'approccio comunicativo
- I messaggi chiave

In sintesi

In corso di emergenze infettive, la comunicazione riveste un ruolo cruciale: le autorità sanitarie e i singoli operatori devono sapere quali informazioni trasmettere e come trasmetterle, evitando un approccio dall'alto al basso (*top-down*), dalle istituzioni ai cittadini, e promuovendo le conoscenze in tutti i gruppi sociali. Tutte le istituzioni di riferimento, accanto a documenti di indirizzo per i professionisti, hanno pubblicato informazioni per i cittadini.

Un monito dalla FNOMCeO

La FNOMCeO ha ricevuto diverse segnalazioni circa l'uso sempre più comune e incontrollato di video, postati sui *social*, da parte dei professionisti sanitari, per veicolare messaggi sul contagio e sulla situazione degli Ospedali e, al fine di realizzare una comunicazione più corretta e in linea con i principi dell'etica e della deontologia professionale, invita i professionisti sanitari, prima di pubblicare i video sui *social*, a indicare la propria qualifica, l'Ordine di appartenenza e il numero di iscrizione.

Comunicazione FNOMCeO n. 37 dell'11 marzo 2020. https://portale.fnomceo.it/wp-content/uploads/2020/03/COMUNICAZIONE-N-37-2020.pdf?fbclid=IwAR3Bcv_AIQ4887nK4gbrvWci77fe5OjN92be1oMYS2hMQaQvMIFgH-Zu-0

L'approccio comunicativo

La comunicazione è una delle strategie chiave per una efficace applicazione delle misure preventive: è cruciale educare e informare i cittadini sul rischio reale stimato in base ai dati al momento disponibili e sui corretti comportamenti, aumentando la consapevolezza della malattia ed evitando la cattiva informazione.

Gli operatori sanitari sono l'interfaccia tra le istituzioni e i cittadini e pertanto giocano un ruolo fondamentale. I pazienti di solito tendono a porre più fiducia nel proprio medico di famiglia che nelle comunicazioni che arrivano dalle autorità governative.

Al riguardo è stata richiesta una maggiore disponibilità telefonica dei medici di famiglia per i pazienti con sintomi influenzali, così da evitare il più possibile che questi pazienti si rechino personalmente presso gli studi sul territorio o nei servizi sanitari come Pronto soccorso e Continuità assistenziale. A tutti i medici della medicina generale verrà fornita una scheda di triage telefonico da utilizzare per porre ai pazienti, sospetti di un contagio da SARS-CoV-2, domande con le quali fare una prima diagnosi. Sarà sempre il medico di famiglia a consigliare ogni ulteriore step da seguire.¹

In tal senso i medici di medicina generale dovrebbero personalizzare la comunicazione, sapendo come parlare di prevenzione sia cruciale per i professionisti della salute.

Inoltre una comunicazione adeguata contribuisce a controbilanciare la crescita della stigmatizzazione.

Gli operatori sanitari devono quindi anzitutto essere informati e aggiornati sulle misure di prevenzione esistenti e sulla loro efficacia. Inoltre dovrebbero essere in grado di spiegare che cosa dovrebbe fare la gente per proteggersi da un'esposizione potenziale al SARS-CoV-2 in maniera semplice e lineare.

L'ascolto insieme all'empatia, alla capacità, all'esperienza, all'onestà, alla franchezza, alla dedizione e al coinvolgimento sono tutti fattori chiave su cui si basano affidabilità e fiducia.²

La comunicazione del rischio deve essere in sintonia con la percezione del rischio stesso. Secondo Peter Sandman, la percezione del rischio da parte delle persone non dipende solo dal pericolo attuale:³ dipende dal fatto se è un rischio "domestico" o esotico, se è obbligato o volontario, se è cronico o acuto e così via. Gli studi sui fattori che influenzano la percezione del rischio sottolineano che è collegata con i fattori emotivi a tal punto che una serie di componenti corrispondenti alla "offesa percepita", più che il pericolo reale, contribuiscono a determinare il rischio percepito. Gli operatori sanitari devono ricevere e ascoltare attivamente le preoccupazioni delle persone (soprattutto quelle delle categorie più deboli come i bambini, le donne gravide o i soggetti delle classi sociali meno abbienti) ed essere consapevoli dei determinanti che caratterizzano il rischio

percepito, in modo da avere maggiori opportunità di comprendere l'origine della percezione e saperla gestire.^{4,5}

La comunicazione deve perciò seguire il modello partecipativo, basato sullo scambio interattivo di valutazioni tra le parti,⁶ ponendo l'attenzione sulla componente emozionale della percezione individuale e collettiva,⁷ e allo stesso tempo comprendendo le posizioni personali e sociali, fondamentali per far sì che i dati scientifici siano un'utile conoscenza per i cittadini.

L'ascolto empatico può favorire la "comunicazione dell'incertezza" un processo chiave soprattutto quando, come accade in un'emergenza epidemica, si ha una crisi mentre la comunicazione è spesso incompleta e talvolta contrastante.

La gente deve capire ed essere informata anche quando c'è un'incertezza, dichiarando che cosa è noto e che cosa non lo è. Lo stesso è vero a un livello individuale.

Il numero 1500 del Ministero della Salute e i numeri verdi regionali

Il numero di pubblica utilità 1500 è stato attivato dal Ministero della Salute il 27 gennaio per rispondere alle domande dei cittadini sul nuovo coronavirus.

Rispondono 24 ore su 24 dirigenti sanitari e mediatori culturali dalla Sala operativa del Ministero della Salute.

Il personale dedicato all'attività ha effettuato un corso formativo anche sulle tecniche di counselling per accogliere e dirimere quesiti, dubbi e incertezze delle persone che hanno viaggiato o dovranno andare in Paesi extra Ue, compresa la Cina.

Nelle conversazioni, possibili anche in lingua cinese per i cittadini che non parlano la lingua italiana, vengono fornite indicazioni circa le precauzioni da adottare quando si rientra dalla Cina.

Vengono inoltre date indicazioni alle persone in Italia che nelle due settimane successive al rientro dalla Cina dovessero presentare sintomi respiratori (febbre, tosse secca, mal di gola, difficoltà respiratoria).

A seguito della comparsa dei focolai lombardo e veneto, sono state date nuove disposizioni ed è aumentata la disponibilità di linee telefoniche. Il Ministero della Salute e la Protezione Civile raccomandano di non recarsi nei Pronto soccorso o nelle strutture sanitarie e di chiamare i numeri di emergenza solo se strettamente necessario.

Le Regioni hanno attivato [numeri verdi](#) dedicati che sono stati raccolti in un'unica pagina del sito del Ministero della Salute.

In caso di sintomi respiratori e febbrili rilevanti che rappresentino una reale necessità di assistenza medica si raccomanda di contattare il 112 o il 118 ed evitare di recarsi presso gli studi o gli ambulatori dei medici di medicina generale o dei pediatri di libera scelta.

Quando le persone ricevono spiegazioni dettagliate sull'ipotesi e consigli scelti perché considerati più probabili o adeguati in base alle conoscenze attuali, esse hanno la possibilità di valutare la situazione con una maggiore serenità e competenza e di adeguare le scelte al loro contesto di vita. Nel momento dell'emergenza esse sono probabilmente più collaboranti, disposte ad affrontare situazioni difficili. Dichiarando e sostenendo l'incertezza è possibile accorciare la distanza tra una valutazione scientifico-probabilistica di un rischio e una valutazione personale soggettiva determinata dalla percezione del rischio, che aumenta quando aumenta il livello emozionale.

E' importante che anche gli operatori sanitari e le istituzioni siano in grado di comunicare correttamente in caso di pandemia. Di questo si è occupato il progetto di ricerca europeo Tell Me (Transparent communication in Epidemics: Learning Lessons from experience, delivering effective Messages, providing Evidence) che ha prodotto una guida pratica per la comunicazione del rischio in ambito sanitario, con diversi documenti disponibili.⁸

La FNOMCeO ha ricevuto diverse segnalazioni circa l'uso sempre più comune e incontrollato di video, postati sui *social*, da parte dei professionisti sanitari, per veicolare messaggi sul contagio e sulla situazione degli Ospedali e, al fine di realizzare una comunicazione più corretta e in linea con i principi dell'etica e della deontologia professionale, invita i professionisti sanitari, prima di pubblicare i video sui *social*, a indicare la propria qualifica, l'Ordine di appartenenza e il numero di iscrizione.⁹

FNOMCeO segnala al CNF i comportamenti non etici degli avvocati

Si stanno diffondendo pubblicità di studi legali che invitano i cittadini a intentare cause nei confronti dei medici, che li avrebbero a loro dire contagiati, offrendo consulenze gratuite o altri possibili incentivi. A riguardo il presidente della FNOMCeO Filippo Anelli ha scritto una lettera al presidente del Consiglio Nazionale Forense (CNF) nella quale viene chiesto al massimo rappresentante della professione forense di vigilare affinché non vengano abbandonati i valori deontologici.¹

Analogamente l'ENPAM, ente previdenziale di medici e odontoiatri, ha presentato un esposto urgente all'Autorità garante della concorrenza e del mercato contro una campagna pubblicitaria lanciata per indurre i cittadini a presentare denunce e azioni di risarcimento contro i medici che stanno lottando contro il COVID-19.²

Il primo aprile 2020, il Consiglio Nazionale Forense ha approvato, in seduta straordinaria, una delibera di censura e condanna delle iniziative "per fortuna limitate e marginali", di alcuni professionisti e studi legali e ha assicurato a FNOMCeO l'attenta e forte vigilanza di tutte le istituzioni forensi nell'individuare e sanzionare qualsiasi comportamento speculativo "che in qualsiasi forma e modo integri grave violazione di principi etici condivisi, principi etici che informano e non possono non informare la professione di avvocato" e che minano anche l'immagine dell'avvocatura. Il CNF ha inoltre espresso gratitudine per l'operato di tutti gli operatori impegnati in prima linea e solidarietà alla FNOMCeO nel nome di un patto di collaborazione e alleanza tra medici e giuristi e della condivisione di una base valoriale contigua e comune.^{3,4}

1. FNOMCeO. <https://portale.fnomceo.it/pubblicita-studi-legali-che-invitano-a-far-causa-a-medici-anelli-scrive-a-mascherin-rafforzare-vigilanza-su-deontologia-le-nostre-professioni-tutelano-diritti-di-rango-costituzionale>

2. FNOMCeO. <https://portale.fnomceo.it/covid-19-da-enpam-esposto-allantitrust-su-legali-che-istigano-cause-ai-medici/>

3. FNOMCeO. Comunicato stampa del 2 aprile 2020. <https://portale.fnomceo.it/anelli-fnomceo-su-delibera-cnf-medici-e-avvocati-custodi-dei-diritti-bene-forte-voce-di-censura-per-chi-viola-i-principi-etici/>

4. Consiglio Nazionale Forense (CNF). Coronavirus, CNF: "Sanzioni ad avvocati che speculano sul dolore". 1° aprile 2020. <https://www.consiglionazionaleforense.it/web/cnf-news/-/687307>

FAQ e Fake

Molte persone cercano informazioni nel web¹ e gli operatori sanitari dovrebbero da una parte conoscere il tipo di informazioni presenti in rete per saper rispondere a possibili criticità, dall'altro saper utilizzare i *social media* per mantenere le persone aggiornate e per contrastare conoscenze false o ambigue.

"In passato quando uno si ammalava cercava subito un medico. Oggi le persone spesso vanno prima in Internet e usano le informazioni trovate per formulare i propri pensieri".² McNab suggerisce che "mentre fino a poco tempo fa il modello di comunicazione predominante era 'una autorità verso molti', vale a dire un'istituzione sanitaria, il ministro della salute o un giornalista che comunicano al pubblico, i *social media* hanno cambiato il monologo in un dialogo dove chiunque abbia un accesso alla rete può essere un creatore di contenuti e un comunicatore".³

Una caratteristica peculiare dei *social media* è che si possono condividere informazioni in tempo reale riguardo a crisi di sanità pubblica o di altri scenari di emergenza. Per esempio, non soltanto un utilizzatore riceve informazioni da una istituzione pubblica, ma anche dai propri amici e *follower*. In aggiunta è relativamente facile che il messaggio venga distorto o decontestualizzato.

Uno dei ruoli chiave degli operatori sanitari nelle crisi dovrebbe perciò essere quello di saper indirizzare i pazienti verso fonti *online* attendibili, come i siti del Ministero della Salute, dell'Istituto Superiore di Sanità, dell'ECDC, dei CDC, dell'OMS che aggiornano continuamente i propri contenuti per il pubblico, rispondendo ai dubbi e ai timori.

L'OMS ha definito "infodemia" la situazione informativa che si è venuta a creare nelle ultime settimane circa la diffusione del coronavirus, sottolineando come la ridondanza di informazioni di qualità non sempre adeguata può confondere e disorientare le persone.⁴

Per contrastare questo fenomeno, il Ministero della Salute ha sottoscritto un accordo con Twitter e Facebook, che metteranno in evidenza nelle ricerche il link ufficiale del Ministero.⁵ Ha inoltre avviato a partire dal 7 febbraio una campagna di comunicazione per la popolazione generale sul nuovo coronavirus.⁶

Si riporta una lista di indirizzi web dove sono disponibili Frequently Asked Questions (FAQ) messe a punto da:

- OMS <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-coronaviruses>
- CDC <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/faq.html>
- ECDC <https://www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus-china/questions-answers>
- Ministero della salute http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=4380
- Istituto Superiore di Sanità <https://www.iss.it/?p=4958>
- EpiCentro <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/faq>

Questi invece sono gli indirizzi web dove sono state pubblicate informazioni di contrasto alle bufale (fake news) che circolano con maggiore insistenza sulla infezione da SARS-CoV-2:

- OMS "myth busters" <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/myth-busters>
- ECDC moduli di informazione per la popolazione generale "online micro learning activities on non pharmaceutical countermeasures in relation to COVID-19" <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/online-micro-learning-activities-on-COVID-19?fbclid=IwAR1Dz5-c2qzN0IISjwdkJ5p3N8L8rUO-TeoMI4XL1W1FQ80zrh49uCObnz2M>
- Istituto Superiore di Sanità "pillole antipanic, non avere paura di..." <https://www.iss.it/coronavirus>

- EpiCentro infografiche <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/materiale-comunicazione>

1. Kata A. Anti-vaccine activists, Web 2.0 and the post-modern paradigm. An overview of tactics and tropes used online by the anti-vaccination movement". *Vaccine* 2012;30:3778-89.
2. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Communication on immunisation – building trust. Technical document, 2012.
3. McNab C. What social media offers to health professionals and citizens. *Bulletin of the World Health Organization* 2009;87:566-566.
4. World Health Organization (WHO). Novel Coronavirus(2019-nCoV). Situation Report-13. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200202-sitrep-13-ncov-v3.pdf>
5. Ministero della Salute. Accordo con Twitter per contrasto alle fake news. http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=4045 e <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioNotizieNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=4056>
6. Ministero della Salute. Campagna informativa sul nuovo coronavirus (2019 – nCoV). <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioCampagneNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&menu=campagne&p=dacampagne&id=141>

I messaggi chiave

Si riportano di seguito le raccomandazioni per la prevenzione dell'infezione da SARS-CoV-2 sintetizzate dal Ministero della Salute e dall'Istituto Superiore di Sanità in 10 comportamenti e riportati anche nei materiali del Ministero della Salute "Raccomandazioni per la prevenzione":

- Lavati spesso le mani
- Evita il contatto ravvicinato con persone che soffrono di infezioni respiratorie acute
- Non toccarti occhi, naso e bocca con le mani
- Copri bocca e naso se starnutisci o tossisci
- Non prendere farmaci antivirali né antibiotici a meno che siano prescritti dal medico
- Pulisci le superfici con disinfettanti a base di cloro o alcol
- Usa la mascherina solo se sospetti di essere malato o assisti persone malate
- I prodotti Made in China e i pacchi ricevuti dalla Cina non sono pericolosi
- Gli animali da compagnia non diffondono il nuovo coronavirus
- In caso di dubbi non recarti al Pronto Soccorso: chiama il tuo medico di base e se pensi di essere stato contagiato chiama il 112.

A seguito della diffusione dell'epidemia da SARS-CoV-2 in Italia, l'Istituto Superiore di Sanità, il Ministero della Salute e lo European Centre for Disease Control (ECDC) hanno pubblicato un vademecum su come comportarsi in casi di dubbi di avere contratto l'infezione da SARS-CoV-2.¹⁰

Sempre l'Istituto Superiore di Sanità ha messo a punto alcune istruzioni per la popolazione generale sulla gestione del soggetto in quarantena o del paziente con forma lieve a domicilio.¹¹

Si riportano di seguito le informazioni che [EpiCentro](#), dell'Istituto Superiore di Sanità, ha organizzato in formato di FAQ, sottolineando che fanno riferimento alle fonti affidabili disponibili, ma richiamando al fatto che la situazione è in rapida evoluzione e le conoscenze sul SARS-CoV-2 sono in via di acquisizione.¹²

FAQ generali sui coronavirus

- **Che cosa sono i coronavirus?** I coronavirus sono una grande famiglia di virus e possono causare diverse infezioni, dal comune raffreddore a malattie più gravi come la sindrome respiratoria del Medio Oriente (MERS) e la sindrome respiratoria acuta grave (SARS).
- **Quali sono i sintomi dell'infezione da coronavirus nell'uomo?** I sintomi dipendono dal virus, ma i più comuni che colpiscono l'uomo includono problemi respiratori e febbre. Nei casi più gravi, l'infezione può portare a polmonite, sindrome respiratoria acuta grave (SARS), insufficienza renale e persino morte.
- **I coronavirus possono trasmettersi da una persona all'altra?** Sì, alcuni coronavirus, tra cui il SARS-CoV-2, possono trasmettersi da persona a persona, di solito a seguito di uno stretto contatto con un paziente infetto, per esempio in una casa, sul posto di lavoro o in una struttura sanitaria.
- **Gli esseri umani possono essere infettati da un nuovo coronavirus (SARS-CoV-2) proveniente da animali?** Ricerche approfondite hanno dimostrato che sia il coronavirus SARS che il coronavirus MERS derivavano da virus animali e sono diventati patogenici per l'uomo. Diversi coronavirus noti circolano negli animali, ma non provocano patologie nell'uomo. Non risulta il rischio che il SARS-CoV-2 possa essere trasmesso da animali domestici.
- **Il lavaggio delle mani serve veramente per prevenire l'infezione da coronavirus?** Il lavaggio e la disinfezione delle mani sono la chiave per prevenire l'infezione. Bisogna lavarsi le mani spesso e accuratamente con acqua e sapone per almeno 20 secondi (meglio 40-60). Se non sono disponibili acqua e sapone, è possibile utilizzare anche un disinfettante per mani a base di alcol con almeno il 60% di alcol.

Il virus entra nel corpo attraverso gli occhi, il naso e la bocca, quindi evita di toccarli con le mani non lavate.

FAQ specifiche sul nuovo coronavirus (SARS-CoV-2)

Informazioni generali

- **Che cos'è un nuovo coronavirus e che cos'è il nuovo coronavirus (SARS-CoV-2)?** Per nuovo coronavirus si intende un nuovo ceppo di coronavirus che non è mai stato identificato prima nell'uomo. Il nuovo coronavirus (il cui nome scientifico è SARS-CoV-2), è un virus a RNA rivestito da un capsido e da un peri-capside attraversato da strutture glicoproteiche che gli conferiscono il tipico aspetto 'a corona'. Fa parte della grande famiglia dei coronavirus ed è geneticamente collocato all'interno del *genus* Betacoronavirus, con un *clade* distinto nel lineage B del *sub-genus* *Sarbecovirus* così come due ceppi *Sars-like* non umani (pipistrelli).
- **Perché è comparso il nuovo coronavirus (SARS-CoV-2)?** La comparsa di nuovi virus patogeni per l'uomo, precedentemente circolanti solo nel mondo animale, è un fenomeno ampiamente conosciuto (chiamato *spillover* o salto di specie) e si pensa che possa essere alla base anche dell'origine del nuovo coronavirus SARS-CoV-2. Al momento la comunità scientifica sta cercando di identificare la specie animale dalle quale sia stato trasmesso il virus all'uomo.
- **Quali sono le condizioni di rischio di sviluppare la malattia COVID-19?** Oggi sono considerate persone a rischio di sviluppare la malattia COVID-19 quelle che, negli ultimi quattordici giorni, si sono recate in zone in cui questa infezione si sta trasmettendo da persona a persona o che siano state a contatto con persone con infezione probabile o confermata in laboratorio da nuovo coronavirus SARS-CoV-2, o infine abbiano frequentato o lavorato in una struttura sanitaria dove siano ricoverati pazienti con infezione da SARS-CoV-2.
- **Quanto dura il periodo di incubazione del nuovo coronavirus (SARS-CoV-2)?** Le informazioni sulle caratteristiche cliniche delle infezioni da SARS-CoV-2 stanno aumentando. Si stima che il periodo di incubazione vari in media tra 2 e 14 giorni, ma incubazioni più lunghe sono state riportate (fino a 27 giorni) in alcuni studi preliminari.

Categorie a rischio

- **Gli operatori sanitari sono esposti al rischio di infezione da nuovo coronavirus (SARS-CoV-2)?** Sì, gli operatori sanitari possono essere particolarmente a rischio perché sono più spesso a contatto con i pazienti rispetto al pubblico in generale e nelle prime fasi dell'epidemia durante l'assistenza sanitaria possono venire a contatto con pazienti portatori del virus senza conoscere il loro stato e senza quindi prendere le adeguate misure di protezione individuale non farmacologiche. L'OMS raccomanda agli operatori sanitari di applicare sistematicamente le misure adeguate al controllo delle infezioni.
- **Il nuovo coronavirus (SARS-CoV-2) colpisce solo le persone anziane o anche i più giovani sono sensibili?** Le persone anziane e quelle con condizioni mediche preesistenti sembrano essere soggette a manifestazioni cliniche più gravi a seguito di infezione da nuovo coronavirus SARS-CoV-2. Tuttavia, possono essere infettate dal virus (e contrarre malattie) persone di tutte le età.

Sintomi

- **Come distinguere la tosse da "infreddatura" da quella da nuovo coronavirus SARS-CoV-2?** Il rischio di sviluppare questa infezione è quello di essere venuto a contatto con il virus che circola in alcune zone del mondo, incluso in alcune limitate aree italiane. Quindi in presenza di sintomi potrebbero avere contratto la malattia COVID-19 le persone che negli ultimi 14 giorni hanno viaggiato in zone in cui il virus sta circolando, hanno avuto contatti con persone con infezione da nuovo coronavirus SARS-CoV-2 probabile o confermata in laboratorio o, infine, aver frequentato o lavorato in una struttura sanitaria dove siano ricoverati pazienti con infezione da SARS-CoV-2. In Italia, attualmente, stanno circolando altri virus, in particolare il virus influenzale. Qualora dovessero comparire febbre e disturbi respiratori, in assenza delle condizioni di rischio suddette, è opportuno rivolgersi al proprio medico curante, possibilmente non recandosi in Pronto soccorso. Se si pensa di essere stati contagiati dal virus SARS-CoV-2, si raccomanda di contattare il numero verde 1500, attivo 24 ore su 24, istituito dal ministero della Salute per rispondere alle domande sul nuovo coronavirus SARS-CoV-2 e fornire indicazioni sui comportamenti da seguire o, in alternativa, il 112 (o il 118 a secondo della regione) o i numeri verdi regionali dedicati al coronavirus, ove presenti.
- **L'infezione da nuovo coronavirus (SARS-CoV-2) causa sempre una polmonite grave?** No, l'infezione da nuovo coronavirus (SARS-CoV-2) può causare disturbi lievi, simil-influenzali, e infezioni

più gravi come le polmoniti. È opportuno precisare, in ogni caso, che poiché i dati in nostro possesso provengono principalmente da studi su casi ospedalizzati, e pertanto più gravi, è possibile che sia sovrastimata al momento la proporzione di casi con manifestazioni cliniche gravi.

Diagnosi

- **Sottoporsi privatamente ad analisi del sangue, o di altri campioni biologici, permette di sapere se si è contratto il nuovo coronavirus (SARS-CoV-2)?** No. Non esistono al momento kit commerciali per confermare la diagnosi di infezione da nuovo coronavirus SARS-CoV-2. La diagnosi deve essere eseguita nei laboratori di riferimento Regionali; in caso di positività al nuovo coronavirus SARS-CoV-2, la diagnosi deve essere confermata dal laboratorio di riferimento nazionale dell'Istituto Superiore di Sanità. Qualora si sia stati esposti a fattori di rischio – quali viaggi nelle zone in cui il virus sta circolando o si abbia avuto un contatto con persone in cui l'infezione sia probabile o accertata in laboratorio, o si sia, per esempio, passati in un ospedale con soggetti affetti da COVID-19 – è possibile contattare il numero verde 1500, messo a disposizione dal ministero della Salute, per avere risposte da medici specificamente preparati e ricevere indicazioni su come comportarsi, o in alternativa, si può chiamare il 112 o i numeri verdi regionali.
- **In caso di sintomi respiratori e paura di aver contratto il nuovo coronavirus SARS-CoV-2 è necessario chiamare il 112 per andare in ospedale o è sufficiente andare dal proprio medico curante?** Se si è stati esposti a fattori di rischio, per prima cosa è opportuno contattare il numero verde 1500, attivo 24 ore su 24, messo a disposizione dal ministero della Salute, per avere maggiori informazioni e indicazioni sui comportamenti da seguire o chiamare il 112 o i numeri verdi regionali, ove presenti.

Trasmissione

- **Le persone asintomatiche possono trasmettere l'infezione da nuovo coronavirus SARS-CoV-2?** La principale via di trasmissione del virus, secondo l'OMS, in base ai dati attuali disponibili, avviene attraverso il contatto stretto con persone sintomatiche. È ritenuto possibile, sebbene in casi rari, che persone nelle fasi prodromiche della malattia, e quindi con sintomi assenti o molto lievi, possano trasmettere il virus.
- **Si può andare a mangiare in un ristorante cinese in Italia?** Le conoscenze di cui disponiamo al momento ci dicono che la trasmissione di questo virus non avviene per via alimentare.
- **È vero che si può contrarre il nuovo coronavirus SARS-CoV-2 attraverso il contatto con le maniglie degli autobus?** Poiché la trasmissione può avvenire attraverso oggetti contaminati, è sempre buona norma, per prevenire infezioni, anche respiratorie, lavarsi frequentemente e accuratamente le mani, dopo aver toccato oggetti e superfici potenzialmente sporchi, prima di portarle al viso, agli occhi e alla bocca.
- **Gli animali domestici possono diffondere il nuovo coronavirus SARS-CoV-2?** Al momento, non ci sono prove che animali da compagnia come cani e gatti possano essere infettati dal virus SARS-CoV-2. Tuttavia, è sempre bene lavarsi le mani con acqua e sapone dopo il contatto con gli animali domestici anche per evitare la trasmissione di altre malattie più comuni.
- **Le zanzare possono trasmettere il coronavirus?** A oggi non c'è alcuna evidenza scientifica di una trasmissione attraverso artropodi vettori, quali zecche, zanzare o altri insetti che succhiano il sangue, che invece possono veicolare altri tipi di virus (detti arbovirus), responsabili di malattie completamente diverse dalla COVID-19, come per esempio la dengue e la febbre gialla.

Prevenzione

- **Esiste un vaccino contro il nuovo coronavirus (SARS-CoV-2)?** Al momento non è disponibile un vaccino contro il nuovo coronavirus (SARS-CoV-2). Quando si sviluppa una nuova malattia, un vaccino diventa disponibile solo dopo un processo di sviluppo che può richiedere diversi anni.
- **Quanto tempo ci vorrà per avere un vaccino in grado di contrastare il nuovo coronavirus (SARS-CoV-2)?** Il meccanismo per la produzione del vaccino è stato attivato con alta priorità, tuttavia gli esperti concordano che sarà difficile che questo possa essere disponibile e distribuibile su larga scala prima dei prossimi 2 anni.
- **Il risciacquo regolare del naso con una soluzione salina può aiutare a prevenire l'infezione da nuovo coronavirus (SARS-CoV-2)?** No, non ci sono prove che il risciacquo regolare del naso con soluzione salina protegga le persone da infezioni con il nuovo coronavirus (SARS-CoV-2).
- **Mangiare aglio può aiutare a prevenire l'infezione da nuovo coronavirus (SARS-CoV-2)?** L'aglio è un alimento sano che può avere alcune proprietà antimicrobiche. Tuttavia, non abbiamo

evidenze scientifiche che il consumo di aglio protegga dalle infezioni con il nuovo coronavirus (SARS-CoV-2).

- **I vaccini contro la polmonite proteggono contro il nuovo coronavirus (SARS-CoV-2)?** No, i vaccini contro alcuni tipi di polmonite, come il vaccino anti-pneumococcico e il vaccino contro l'*Haemophilus influenzae* B (Hib), non forniscono protezione contro il nuovo coronavirus (SARS-CoV-2). Ciò nonostante, questi vaccini sono indicati in categorie di popolazione a rischio per queste infezioni.
- **Assumere farmaci antivirali previene l'infezione da nuovo coronavirus (SARS-CoV-2)?** Allo stato attuale non ci sono evidenze scientifiche che l'uso dei farmaci antivirali prevenga l'infezione da nuovo coronavirus (SARS-CoV-2).

Trattamento

- **Esiste una cura contro il nuovo coronavirus SARS-CoV-2?** Non esistono al momento terapie specifiche contro il nuovo coronavirus SARS-CoV-2, vengono curati i sintomi della malattia (così detta terapia di supporto) in modo da favorire la guarigione, per esempio fornendo supporto respiratorio; al momento si stanno testando delle combinazioni di farmaci antiretrovirali, come quelli usati per l'HIV, per trattare i pazienti ricoverati
- **Gli antibiotici sono efficaci nella prevenzione e nel trattamento del nuovo coronavirus (SARS-CoV-2)?** No, gli antibiotici non funzionano contro i virus, ma solo contro i batteri. Il nuovo coronavirus (SARS-CoV-2) è, per l'appunto, un virus e quindi gli antibiotici non vengono utilizzati come mezzo di prevenzione o trattamento, a meno che non subentrino coinfezioni batteriche.

Bibliografia

1. Ministero della Salute. CoVID-19, al via il triage telefonico da parte dei medici di famiglia. Ministero della Salute 22 febbraio 2020. <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioNotizieNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=4084>
2. Covello V. Risk communication, trust, and credibility. *Health Environ Digest* 1992;6(1):1-4.
3. Sandman P. Risk = hazard + outrage: coping with controversy about utility risks. *Engineering News-Record* 1999:A19-A23.
4. Sjoberg L. Risk perception by the public and by experts: a dilemma in risk management". *Hum Ecol Rev* 1999;6(2):1-9.
5. Lambert T, Soskolne L, et al. Ethical perspectives for public and environmental health: fostering autonomy and the right to know. *Environ Health Perspect* 2003;111:133-7.
6. Leiss W, Krewski D. Risk communication: theory and practice. In: W. Leiss (ed.). *Prospects and problems in risk communication*. Waterloo, Ontario, 1989, University of Waterloo Press p. 89-112.
7. Slovic P. Perception of risk. *Science* 1987;236:280-5.
8. Tell Me Project. Practical Guide for Health Risk Communication. <https://www.tellmeproject.eu/node/390>
9. Comunicazione FNOMCeO n. 37 dell'11 marzo 2020. https://portale.fnomceo.it/wp-content/uploads/2020/03/COMUNICAZIONE-N-37-2020.pdf?fbclid=IwAR3Bcv_AIQ4887nK4gbrvWci77tfe5Ojn92be1oMYS2hMQaQvMIFgH-Zu-0
10. Istituto Superiore di Sanità (ISS). Nuovo coronavirus. Cosa fare in caso di dubbi. <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/img/info/vademecum.pdf>
11. Istituto Superiore di Sanità (ISS). Raccomandazioni per le persone in isolamento domiciliare e per i familiari che li assistono. <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/img/info/raccomandazioni.jpg>
12. EpiCentro. Coronavirus e nuovo coronavirus (2019-nCoV) – FAQ. <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/faq>