

GESTIONE DOMICILIARE DEI PAZIENTI CON INFEZIONE DA SARS-CoV-2

Premessa

Il presente documento, redatto da un apposito Gruppo di Lavoro costituito da rappresentanti istituzionali, professionali e del mondo scientifico, illustra le modalità di gestione domiciliare del paziente affetto da COVID-19 da parte del Medico di Medicina Generale (di seguito MMG) e del Pediatra di Libera Scelta (di seguito PLS) sulla base delle conoscenze disponibili a oggi.

Vista la costante evoluzione delle conoscenze sull'infezione da SARS-CoV-2, sul decorso della malattia COVID-19 e sulle possibilità terapeutiche, il documento, in continuità con il precedente testo che era riportato nella Circolare del 30 Novembre 2020, verrà periodicamente aggiornato dal Gruppo di lavoro al fine di rendere le indicazioni in esso contenute conformi alla pratica clinica internazionale sulla base delle emergenti conoscenze scientifiche.

La complessità dell'infezione da SARS-CoV-2 è stata progressivamente disvelata dallo studio dei meccanismi fisiopatogenetici ed immunitari implicati e dall'evidenziarsi della molteplicità delle manifestazioni cliniche da essa causate. In parallelo si è progressivamente affinata ed adattata la gestione clinica dei pazienti colpiti da COVID-19. L'evoluzione della terapia ha potuto altresì tener conto dei risultati di diversi tentativi terapeutici, spesso purtroppo non coronati da successo.

Va anche opportunamente sottolineato come sull'efficacia di alcuni approcci terapeutici permangano tuttora larghi margini d'incertezza e come l'impiego di determinati schemi terapeutici dipenda dalla severità delle manifestazioni cliniche presentate dai malati o non si applichi ai pazienti nelle fasi iniziali di malattia.

Non casualmente, vi è forte raccomandazione che soprattutto i malati che presentano la sintomatologia più grave (pazienti ospedalizzati) vengano inclusi in *clinical trials* la cui conduzione è mirata a definire in maniera conclusiva il ruolo delle diverse opzioni di trattamento.

Decorso clinico

Il decorso clinico dell'infezione può essere riassumibile in tre fasi:

- una fase iniziale durante la quale SARS-CoV-2, dopo essersi legato ad ACE2 ed essere penetrato all'interno delle cellule dell'ospite, inizia la replicazione. In un'elevata percentuale di casi, specie nei soggetti più giovani, l'infezione è del tutto asintomatica. Nei casi sintomatici, questa fase si caratterizza clinicamente per la presenza di malessere generale, febbre e tosse secca. I casi in cui il sistema immunitario dell'ospite riesce a bloccare l'infezione in questo stadio (la maggior parte) hanno un decorso assolutamente benigno;

- la malattia può poi evolvere verso una seconda fase, caratterizzata da alterazioni morfo-funzionali a livello polmonare causate sia dagli effetti citopatici del virus sia dalla risposta immunitaria dell'ospite. Tale fase si caratterizza per un quadro di polmonite interstiziale, molto spesso bilaterale, associata ad una sintomatologia respiratoria che nella fase precoce è generalmente limitata, ma che può, successivamente, sfociare verso una progressiva instabilità clinica con insufficienza respiratoria. Il fenomeno della cosiddetta “ipossiemia silente”, caratterizzato da bassi valori di ossigenazione ematica in assenza di sensazione di dispnea soggettiva, è caratteristico di questa fase di malattia;
- questo scenario, in un numero limitato di persone, può evolvere verso un quadro clinico ingravescente dominato dalla tempesta citochinica e dal conseguente stato iperinfiammatorio, che determina conseguenze locali e sistemiche e rappresenta un fattore prognostico negativo producendo, a livello polmonare, quadri di vasculopatia arteriosa e venosa con trombizzazione dei piccoli vasi ed evoluzione verso lesioni polmonari gravi e, talvolta, permanenti (fibrosi polmonare). Le fasi finali di questo gravissimo quadro clinico portano ad una ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) grave e in alcuni casi all'innescio di fenomeni di coagulazione intravascolare disseminata. In questa fase, si è osservata un'alterazione progressiva di alcuni parametri infiammatori quali PCR, ferritina, e citochine pro-infiammatorie (IL2, IL6, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A e TNF α) e coagulativi, quali aumentati livelli dei prodotti di degradazione della fibrina come il D-dimero, consumo di fattori della coagulazione, trombocitopenia.

Sulla base di queste tre fasi patogenetiche, i *National Institutes of Health* (NIH) statunitensi hanno formulato una classificazione, fondata anche su criteri radiologici – pur con i limiti e le difficoltà legate alla realizzazione di queste indagini in una situazione pandemica - in cui si individuano 5 stadi clinici della malattia COVID-19, riassunti nella Tabella 1.

Tabella 1: Stadi clinici della malattia COVID-19 in base alla classificazione NIH.

Stadio	Caratteristiche
Infezione asintomatica o presintomatica	Diagnosi d'infezione da SARS-CoV-2 in completa assenza di sintomi
Malattia lieve	Presenza di sintomatologia lieve (es. febbre, tosse, alterazione dei gusti, malessere, cefalea, mialgie) ma in assenza di dispnea e alterazioni radiologiche
Malattia moderata	SpO ₂ \geq 94% e evidenza clinica o radiologica di polmonite
Malattia severa	SpO ₂ <94%, PaO ₂ /FiO ₂ <300, frequenza respiratoria >30 atti/min (nell'adulto), o infiltrati polmonari > 50%
Malattia critica	Insufficienza respiratoria, shock settico, e/o insufficienza multiorgano

I dati di letteratura attualmente disponibili hanno evidenziato un'associazione significativa tra l'incidenza di forme clinicamente severe d'infezione da SARS-CoV-2 e le seguenti condizioni:

- età > 65 anni;
- sesso maschile;
- abitudine tabagica;
- patologie croniche quali:
 - neoplasie,
 - stati di immunodepressione,
 - obesità (BMI ≥ 30 kg/m²),
 - malattia cerebrovascolare,
 - demenze,
 - malattie cardiovascolari (come ipertensione arteriosa, fibrillazione atriale, scompenso cardiaco, cardiomiopatie, malattia coronarica),
 - diabete mellito di tipo I e di tipo II,
 - insufficienza renale cronica,
 - pneumopatie croniche (BPCO, asma grave o moderata, fibrosi cistica, interstiziopatie, ipertensione polmonare).

I pazienti a basso rischio sono definiti dall'assenza di fattori di rischio aumentato (ad esempio patologie neoplastiche o immunodepressione) e sulla base delle seguenti caratteristiche:

- *sintomatologia simil-influenzale (ad esempio rinite, tosse senza difficoltà respiratoria, mialgie, cefalea);*
- *assenza di dispnea e tachipnea (documentando ogni qualvolta possibile la presenza di una SpO₂ > 92%);*
- *febbre ≤ 38 °C o > 38 °C da meno di 72 ore;*
- *sintomi gastro-enterici (in assenza di disidratazione e/o plurime scariche diarroiche);*
- *astenia, ageusia / disgeusia / anosmia.*

Va sottolineato che alcuni parametri considerati per la valutazione del paziente con COVID-19 potrebbero essere di difficile riscontro negli anziani. In questa popolazione, infatti, la presenza dei sintomi tipici dell'infezione, quali ad esempio febbre, tosse, disturbi gastrointestinali, ageusia/disgeusia e anosmia, sono riscontrati meno frequentemente rispetto ai giovani. Inoltre i deficit di comunicazione comunemente associati ad alcune patologie dell'età avanzata (per esempio demenza) possono rendere difficile l'identificazione di tali sintomi. Nel paziente anziano, quindi, è importante considerare alcuni sintomi atipici di COVID-19 come indicatori di presenza/severità di

malattia, quali delirium, cadute, apatia, sonnolenza, confusione/disorientamento, modifica stato funzionale.

La Cleveland Clinic ha condotto uno studio con lo scopo di sviluppare un modello statistico che possa stimare il rischio di ospedalizzazione di un paziente affetto da SARS-CoV-2. Lo studio ha portato alla realizzazione di un algoritmo di calcolo (<https://riskcalc.org/COVID19Hospitalization/>) che, sulla base di dati anagrafici, clinici e anamnestici, permette di quantificare questo rischio. Pur con i limiti intrinsecamente legati agli schematismi tipici degli algoritmi e sottolineando la necessità d'integrare le informazioni presenti nell'algoritmo con le connotazioni cliniche e socioassistenziali peculiari del paziente e non contemplate nell'algoritmo, lo strumento può fornire utili indicazioni sul potenziale profilo di rischio del soggetto che ha sviluppato infezione da SARS-CoV-2.

Scenari di gestione domiciliare

Una corretta gestione del caso fin dalla diagnosi consente di attuare un flusso che abbia il duplice scopo di mettere in sicurezza il paziente e di non affollare in maniera non giustificata gli ospedali e soprattutto le strutture di pronto soccorso.

I MMG e i PLS, grazie alla presenza capillare nel territorio e alla conoscenza diretta della propria popolazione di assistiti, sia in termini sanitari sia in termini sociali, devono ricoprire, in stretta collaborazione con il personale delle USCA (Unità Speciali di Continuità Assistenziale)¹, con gli infermieri e con eventuali ulteriori unità di assistenza presenti sul territorio, un ruolo cruciale nell'ambito della gestione assistenziale dei malati COVID-19 rispetto ai seguenti aspetti:

- segnalazione ai dipartimenti di prevenzione delle aziende sanitarie locali (ASL)/aziende territoriali sanitarie (ATS), dei casi sospetti nei quali è richiesta l'esecuzione di test diagnostico;
- esecuzione di test diagnostici² e predisposizione del referto elettronico con l'indicazione dei relativi esiti nonché, nel caso di esito positivo e in via opzionale, dei dati di contatto dell'assistito;
- identificazione delle condizioni abitative (applicabilità delle misure di isolamento) e familiari (eventuale presenza di *caregiver*);
- educazione del paziente e dei suoi familiari in merito alle misure di prevenzione e controllo delle infezioni in modo da evitare la diffusione dell'infezione;

¹Decreto Legge del 17 marzo 2020, n. 18 (convertito in legge, con modificazioni, dall'art. 1 della L. 24 aprile 2020, n. 27)-

² Circolare del Ministero della Salute del 3 novembre 2020 “*Indirizzi operativi per l’effettuazione dei test antigenici rapidi da parte dei medici di medicina generale (MMG) e i pediatri di libera scelta (PLS)*”

- monitoraggio e gestione domiciliare dei pazienti che non richiedono ospedalizzazione anche mediante consultazione a distanza con l'ausilio di dispositivi, App o device in possesso del paziente;
- istruzione dei pazienti sull'utilizzo di presidi, App o device di monitoraggio a domicilio;
- prescrizione di norme di comportamento e terapie di supporto;
- istituzione di un'alleanza terapeutica con il paziente e con il *caregiver*;
- identificazione precoce di parametri e/o condizioni cliniche a rischio di evoluzione della malattia con conseguente necessità di ospedalizzazione, anche attraverso strumenti di video consulto;
- realizzazione di test diagnostici rapidi per screening di contatto stretto di caso o per riammissione in comunità di contatto stretto di caso e asintomatico^{3,4,5};
- identificazione degli assistiti a rischio di sviluppare forme severe di COVID-19;
- identificazione di segni e/o sintomi di natura psichica per cui possa essere opportuna una valutazione da parte del Dipartimento di Salute Mentale (in corso di COVID-19 è documentato da alcuni studi che aumenti il rischio di ansia, sintomi depressivi e rischio suicidario);
- identificazione e segnalazione alle strutture di riferimento, secondo le modalità definite a livello regionale e locale, dei pazienti che beneficerebbero di terapia precoce con anticorpi monoclonali in base alle condizioni indicate di seguito.

Nei contesti domiciliari si esplica anche l'intervento infermieristico, in autonomia o in collaborazione con il MMG, con interventi di natura tecnica, preventiva, educativa, riabilitativa, anche in caso di bisogni assistenziali complessi preesistenti o di nuova insorgenza in pazienti COVID positivi (gestione stomie, accessi vascolari a permanenza, etc.).

Strumenti di monitoraggio domiciliare del paziente

Per rendere omogenea e confrontabile la valutazione iniziale del paziente è importante utilizzare uno score che tenga conto della valutazione di diversi parametri vitali. La **valutazione dei parametri al momento della diagnosi di infezione e il monitoraggio quotidiano**, anche attraverso approccio telefonico o in forma di televisita, soprattutto nei pazienti sintomatici lievi è

³ Circolare del Ministero della Salute n. 705 dell'8 gennaio 2021 "Aggiornamento della definizione di caso Covid-19 e strategie di testing"

⁴ Circolare del Ministero della Salute n. 5616 del 15 febbraio 2021 "Aggiornamento sull'uso dei test antigenici e molecolari per la rilevazione di SARS-CoV-2"

⁵ Nota tecnica ad interim dell'Istituto Superiore di Sanità "Esecuzione dei test diagnostici nello studio dei Pediatri di Libera Scelta e dei Medici di Medicina Generale" (8 novembre 2020);

fondamentale poiché circa il 10-15% dei casi lievi progredisce verso forme severe. È importante che il paziente e il suo *caregiver* se presente siano resi edotti della necessità di comunicare tempestivamente al MMG/PLS una eventuale variazione dei parametri.

Uno degli score utilizzabili, anche al fine di adottare un comune linguaggio a livello nazionale è il **Modified Early Warning Score** (MEWS, Tabella 2), il quale ha il pregio di quantificare la gravità del quadro clinico osservato e la sua evoluzione, pur dovendosi tenere in conto eventuali limiti legati, per esempio, alla valutazione dello stato di coscienza in soggetti con preesistente deterioramento neurologico. Il MEWS, in associazione al dato pulsossimetrico a riposo o sotto sforzo, deve essere utilizzato oltre che nella valutazione iniziale anche durante il periodo di *follow-up*. L'instabilità clinica è correlata all'alterazione dei parametri fisiologici (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, temperatura corporea, livello di coscienza, saturazione di ossigeno) e permette di identificare il rischio di un rapido peggioramento clinico o di morte. Attraverso la scala MEWS, i pazienti vengono stratificati nei seguenti gruppi di rischio:

- rischio basso/stabile (score 0-2);
- rischio medio/instabile (score 3-4);
- rischio alto/critico (score 5).

Tabella 2: Modified Early Warning Score

	3	2	1	0	1	2	3	Valore
Frequenza Respiratoria		<9		9-14	15-20	21-29	>30
Frequenza Cardiaca		<40	41-50	51-100	101-110	111-129	>130
Pressione Arteriosa Sistolica	<70	71-80	81-100	101-199		>200	
Livello di coscienza				Vigile	Risponde allo stimolo verbale	Risponde allo stimolo doloroso	Non risponde
Temperatura Corporea (°C)		<35		35-38,4		>38,5	
Comorbidity								Totale

In caso di paziente donna in stato di gravidanza è necessario utilizzare il **Modified Early Obstetric Warning Score** (MEOWS, Tabella 3).

Nel MEOWS ciascun parametro viene graduato in livelli in base ai valori soglia di fisiologia e patologia e a ciascuno di essi, in caso di alterazione, è attribuito un codice colore (giallo o rosso). La presenza e il numero di parametri con valori corrispondenti ai codici colore rosso e giallo forniscono la misura dello scostamento dalla fisiologia normale e il tipo di risposta da attuare.

In particolare, in caso di un parametro rosso (marcatamente alterato) o di due parametri gialli (alterati in misura minore) è urgente contattare il medico.

Per ulteriori indicazioni o approfondimenti si rimanda al documento: “Indicazioni *ad interim* per gravidanza, parto, allattamento e cura dei piccolissimi di 0-2 anni in risposta all'emergenza COVID-19”. Aggiornamento del Rapporto ISS COVID-19 n. 45/2020.

Tabella 3: Modified Early Obstetric Warning Score

Frequenza Respiratoria	≥ 25	≥ 20	11-19		≤ 10
Frequenza Cardiaca	≥120	100-119	61-99	60-51	≤ 50
Pressione Arteriosa Sistolica	≥160	140-159	101-139	91-100	≤ 90
Pressione Arteriosa Diastolica	≥100	90-99	51-89	41-50	≤ 40
SpO2			96-100%		≤ 95
Livello di coscienza	Non risponde	Risponde a stimoli verbali	Vigile		Risponde a stimoli dolorifici
Temperatura Corporea (°C)	≥38	37	36.0-37.4	35.1-35.9	≤ 35.0

Totale parametri rossi
Totale parametri gialli

È opportuno sottolineare che il MEWS ed il MEOWS sono score dinamici proprio perché mirano ad identificare precocemente eventuali variazioni nelle condizioni cliniche del paziente; si ribadisce, pertanto, l'importanza del monitoraggio quotidiano, anche attraverso approccio telefonico, in particolare proprio nei pazienti sintomatici lievi, nei quali una variazione dei parametri rispetto alle determinazioni effettuate al baseline deve essere prontamente identificata vista la probabilità (10-

15%) di progressione verso forme più severe. Per un'efficace valutazione la misurazione dei parametri previsti dallo score deve essere effettuata almeno ogni 12 ore.

Monitoraggio della saturazione dell'ossigeno a domicilio attraverso il pulsossimetro

L'utilizzo clinico del pulsossimetro è validato da decenni di uso diffuso nelle strutture ospedaliere. In pazienti sani adulti, non fumatori, è considerata normale una saturazione superiore a 95%. Con l'aumentare dell'età, in particolare dopo i 70 anni, la capacità di saturazione ossiemoglobinica si può ridurre e presentare valori al di sotto di 94%, in particolare se concomitano patologie polmonari e/o cardiovascolari. I pazienti affetti da COVID-19 a maggior rischio di mortalità sono quelli che si presentano con livelli più bassi di ossigenazione ematica. La pulsossimetria domiciliare, eventualmente associata a una valutazione sotto sforzo in casi selezionati (ad esempio con il "test della sedia" o con il "test del cammino", vedi sotto), fornisce un'informazione medica di cruciale importanza per identificare la cosiddetta "ipossiemia silente", cioè la condizione clinica caratterizzata da bassi livelli ematici di ossigeno in assenza di significativa sensazione soggettiva di dispnea e di rilevazione di segni di iniziale impegno respiratorio (tachipnea, alitamento delle pinne nasali, utilizzo di muscoli accessori per la respirazione, rientramenti al giugolo, rientramenti intercostali e sottocostali) tipica di COVID-19 e il conseguente rapido peggioramento clinico del paziente. Per converso, valori normali della pulsossimetria forniscono un'informazione affidabile e quantitativa in grado di rendere più sicura la gestione domiciliare. L'utilizzo diffuso del pulsossimetro potrebbe ridurre gli accessi inappropriati ai servizi di pronto soccorso degli ospedali, identificando nel contempo prontamente i pazienti che necessitano di una rapida presa in carico da parte dei servizi sanitari. Va, peraltro, ricordato che il monitoraggio della saturazione dell'ossigeno mediante pulsossimetria potrebbe essere meno affidabile in presenza di condizioni croniche, frequenti soprattutto nel paziente anziano, come aritmie cardiache, ipoperfusione periferica, ipotermia o tremore.

Rimandando a documenti specifici presenti nella bibliografia riportata al termine di questo documento, si sottolinea la relativamente facile realizzabilità, nella maggior parte dei pazienti, del "test del cammino" (che si effettua facendo camminare l'assistito per un massimo di 6 minuti lungo un percorso senza interruzione di continuità di 30 metri monitorando la saturazione dell'ossigeno) o del "test della sedia" (che consiste nell'utilizzo di una sedia senza braccioli, alta circa 45 cm, appoggiata alla parete: il paziente, senza l'aiuto delle mani e delle braccia, con le gambe aperte all'altezza dei fianchi, deve eseguire in un minuto il maggior numero di ripetizioni alzandosi e sedendosi con gambe piegate a 90 gradi, monitorando la saturazione dell'ossigeno e la frequenza cardiaca mediante un pulsossimetro) per documentare la presenza di desaturazione sotto sforzo.

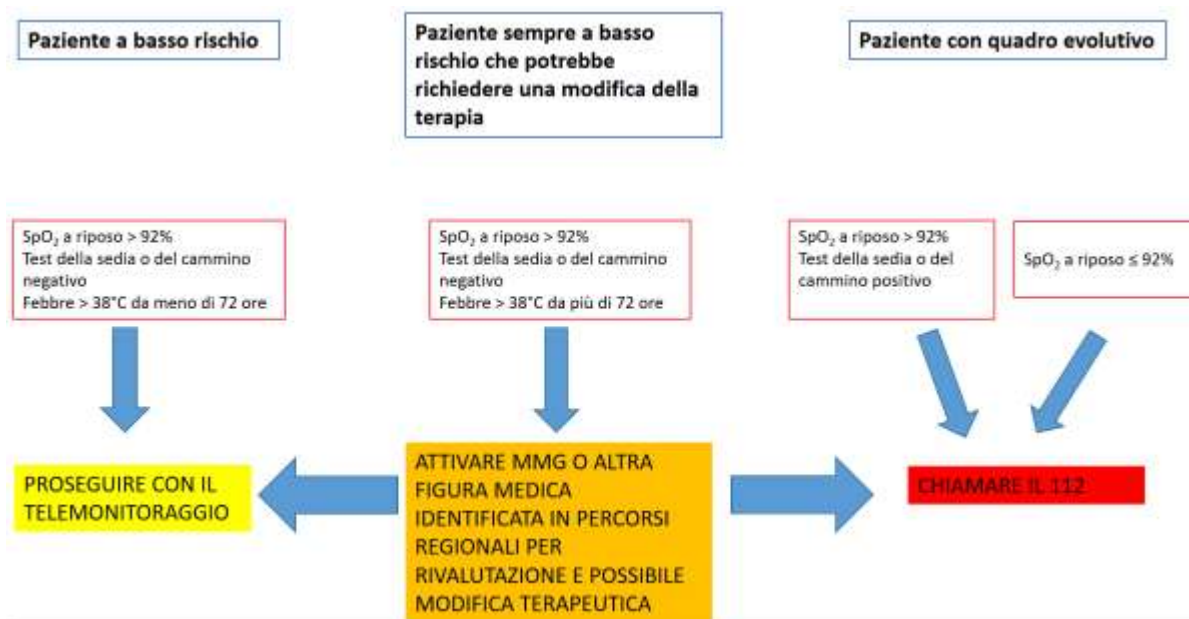
Sulla base dell'analisi della letteratura scientifica disponibile a oggi e sulla base delle caratteristiche tecniche dei saturimetri disponibili in commercio per uso extra-ospedaliero, si ritiene di considerare come valore soglia di sicurezza per un paziente COVID-19 domiciliato il **92% di saturazione dell'ossigeno (SpO2) in aria ambiente**. Infatti, valori di saturazione superiori a questo limite hanno una assai bassa probabilità di associarsi a un quadro di polmonite interstiziale grave. Inoltre, il margine medio di accuratezza dei saturimetri commerciali è stimabile nell'ordine di $\pm 4\%$. L'insieme di queste considerazioni giustifica la raccomandazione dell'adozione della soglia del 92%, invece del valore del 94% riportato nella classificazione NIH. Nel contesto di valutazione del paziente, si valorizzeranno dinamicamente anche i parametri relativi ad alterazioni marcate della frequenza respiratoria e cardiaca (vedi MEWS riportato sopra).

Il pulsossimetro da utilizzare in modo affidabile in ambiente extra-ospedaliero deve possedere la marcatura CE come Dispositivo Medico ai sensi della normativa vigente, con classe di rischio non inferiore a IIA.

Il monitoraggio delle condizioni cliniche e della saturazione dell'ossigeno andrà proseguito nel soggetto infettato da SARS-CoV-2 per tutta la durata dell'isolamento domiciliare, in rapporto alle condizioni cliniche e all'organizzazione territoriale. Il paziente dovrà essere istruito sulla necessità di comunicare una variazione dei parametri rispetto al baseline e, in particolare, **dovrà comunicare valori di saturazione di ossigeno inferiori al 92%**. Qualora venga esclusa la necessità di ospedalizzazione, potrà essere attivata, con tutte le valutazioni prudenziali di fattibilità del caso, la fornitura di ossigenoterapia domiciliare.

Nel caso di aggravamento delle condizioni cliniche, durante la fase di monitoraggio domiciliare, andrà eseguita una rapida e puntuale rivalutazione generale per verificare la necessità di una ospedalizzazione o valutazione specialistica, onde evitare il rischio di ospedalizzazioni tardive. È largamente raccomandabile che, in presenza di adeguata fornitura di dispositivi di protezione individuale (mascherine, tute con cappuccio, guanti, calzari, visiera), i MMG e i PLS, anche integrati dalle USCA, possano garantire una diretta valutazione dell'assistito attraverso l'esecuzione di visite domiciliari.

Una rappresentazione schematica del monitoraggio del soggetto infettato da SARS-CoV-2 e della dinamica possibilità di transizione da paziente a basso rischio a paziente con un quadro in evoluzione peggiorativa tale da richiedere o una modifica della terapia o un riferimento a strutture di pronto soccorso è delineato nello schema riportato di seguito.



Principi di gestione della terapia farmacologica

Le presenti raccomandazioni si riferiscono alla gestione farmacologica in ambito domiciliare dei casi lievi di COVID-19. Per la definizione di caso si rimanda alla Circolare del Ministero della Salute n. 705 dell'8 gennaio 2021.

Per **caso lieve** si intende: presenza di sintomi come febbre (>37.5°C), malessere, tosse, faringodinia, congestione nasale, cefalea, mialgie, diarrea, anosmia, disgeusia, in assenza di dispnea, disidratazione, alterazione dello stato di coscienza.

In linea generale, per soggetti con queste caratteristiche cliniche non è indicata alcuna terapia al di fuori di una eventuale terapia sintomatica di supporto.

Dal punto di vista diagnostico si sottolinea che tra le metodiche di imaging del torace può essere utilizzata anche l'ecografia, che può essere effettuata anche al domicilio del paziente da personale adeguatamente formato.

In particolare, nei soggetti a domicilio asintomatici o paucisintomatici, sulla base delle informazioni e dei dati attualmente disponibili, si forniscono le seguenti indicazioni di gestione clinica:

- **vigile attesa (intesa come costante monitoraggio dei parametri vitali e delle condizioni cliniche del paziente);**
- **misurazione periodica della saturazione dell'ossigeno tramite pulsossimetria;**
- **trattamenti sintomatici (ad esempio paracetamolo o FANS in caso di febbre o dolori articolari o muscolari, a meno che non esista chiara controindicazione all'uso). Altri farmaci sintomatici potranno essere utilizzati su giudizio clinico;**

- **appropriate idratazione e nutrizione, in particolare nei pazienti anziani. Nel paziente immobilizzato, visto l'aumentato rischio di sarcopenia va garantito un appropriato apporto proteico;**
- **promuovere, nei limiti consentiti dalle condizioni cliniche del paziente, l'attività fisica a domicilio che, anche se limitata, contribuisce a prevenire le conseguenze dell'immobilizzazione e dell'allettamento e può consentire una riduzione dell'indicazione all'utilizzo dell'eparina;**
- **raccomandare di assumere preferenzialmente, durante il riposo e compatibilmente con le condizioni del paziente, la posizione prona;**
- **valutazione, nei pazienti a rischio di progressione di malattia, della possibilità di trattamento precoce con anticorpi monoclonali da parte delle strutture abilitate alla prescrizione;**
- **i pazienti in trattamento immunosoppressivo cronico in ragione di un precedente trapianto di organo solido piuttosto che per malattie a patogenesi immunomediata, potranno proseguire il trattamento farmacologico in corso a meno di diversa indicazione da parte dello specialista curante;**
- **non utilizzare routinariamente corticosteroidi. L'uso dei corticosteroidi è raccomandato esclusivamente nei soggetti con malattia COVID-19 grave che necessitano di supplementazione di ossigeno. L'impiego di tali farmaci a domicilio può essere considerato solo in pazienti con fattori di rischio di progressione di malattia verso forme severe, in presenza di un peggioramento dei parametri pulsossimetrici che richieda l'ossigenoterapia ove non sia possibile nell'immediato il ricovero per sovraccarico delle strutture ospedaliere. L'utilizzo della terapia precoce con steroidi si è rivelata inutile se non dannosa in quanto in grado di inficiare lo sviluppo di un'adeguata risposta immunitaria;**
- **non utilizzare eparina. L'uso di tale farmaco è indicato solo nei soggetti immobilizzati per l'infezione in atto;**
- **evitare l'uso empirico di antibiotici. La mancanza di un solido razionale e l'assenza di prove di efficacia nel trattamento di pazienti con la sola infezione virale da SARS-CoV-2 non consentono di raccomandare l'utilizzo degli antibiotici, da soli o associati ad altri farmaci. Un ingiustificato utilizzo degli antibiotici può, inoltre, determinare l'insorgenza e il propagarsi di resistenze batteriche che potrebbero compromettere la risposta a terapie antibiotiche future. Il loro eventuale utilizzo è da riservare esclusivamente ai casi nei quali l'infezione batterica sia stata dimostrata da un esame**

microbiologico e a quelli in cui il quadro clinico ponga il fondato sospetto di una sovrapposizione batterica;

- non utilizzare idrossiclorochina la cui efficacia non è stata confermata in nessuno degli studi clinici randomizzati fino ad ora condotti;
- non somministrare farmaci mediante aerosol se in isolamento con altri conviventi per il rischio di diffusione del virus nell'ambiente;
- non modificare, a meno di stringente ragione clinica, le terapie croniche in atto per altre patologie (es. terapie antiipertensive, ipolipemizzanti, ipoglicemizzanti, anticoagulanti o antiaggreganti, terapie psicotrope), in quanto si rischierebbe di provocare aggravamenti di condizioni preesistenti che possono avere anche un importante impatto sulla prognosi;
- evitare l'uso di benzodiazepine, soprattutto ad alto dosaggio, in considerazione dei possibili rischi di depressione respiratoria.

Si segnala che non esistono, a oggi, evidenze solide e incontrovertibili (ovvero derivanti da studi clinici controllati) di efficacia di **supplementi vitaminici e integratori alimentari** (ad esempio vitamine, inclusa vitamina D, lattoferrina, quercitina), il cui utilizzo per questa indicazione non è, quindi, raccomandato.

Per una più completa valutazione delle diverse categorie di farmaci da utilizzare nelle diverse fasi della malattia in relazione alle prove di efficacia disponibili, si fornisce di seguito una panoramica generale delle linee di indirizzo AIFA sulle principali categorie di farmaci. Le raccomandazioni fornite riflettono la letteratura e le indicazioni esistenti. Si basano anche sulle Schede Informative AIFA che sono aggiornate in relazione alla rapida evoluzione delle evidenze scientifiche (<https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19>).

Avvio del paziente alla terapia con anticorpi monoclonali

In accordo con le specifiche determinate autorizzative dell'AIFA, la selezione del paziente da trattare con anticorpi monoclonali è affidata ai MMG, ai PLS, ai medici delle USCA(R) e, in generale, ai medici che abbiano l'opportunità di entrare in contatto con **pazienti affetti da COVID di recente insorgenza e con sintomi lievi-moderati**. Questi devono essere indirizzati rapidamente ai **centri regionali abilitati alla prescrizione degli anticorpi monoclonali** per il COVID-19 soggetti a registro di monitoraggio AIFA, in attuazione del DM 6 febbraio 2021 (pubblicato in GU n.32 dell'8 febbraio 2021), disponibili al link <https://www.aifa.gov.it/-/centri-abilitati-mab-covid-19>.

È raccomandato il trattamento nell'ambito di una struttura ospedaliera o, comunque, in un contesto che consenta una pronta ed appropriata gestione di eventuali reazioni avverse gravi secondo i percorsi che devono essere identificati ed implementati a livello regionale e che necessitano di un coordinamento continuativo, chiaro ed efficace tra i MMG/PLS e i Centri abilitati anche per il supporto dei medici del territorio in merito ad eventuali eventi significativi successivi alla somministrazione con esordio ritardato. Il trattamento con anticorpi monoclonali deve essere iniziato il più precocemente possibile rispetto all'insorgenza dei sintomi, e comunque non oltre i dieci giorni dall'inizio degli stessi.

Recenti evidenze indicano che come alcuni degli anticorpi monoclonali in uso o di prossimo utilizzo possano non essere efficaci contro determinate varianti virali come la B.1.351 e la P.1. Di questo verrà tenuto conto in sede di scelta terapeutica anche in relazione alla situazione epidemiologica locale. In base all'avanzamento delle conoscenze, potrà essere considerata l'opportunità di determinare la variante virale implicata nell'infezione prima di decidere su quale anticorpo o combinazione di anticorpi monoclonali orientare la scelta terapeutica.

La terapia con anticorpi monoclonali anti SARS-CoV-2 deve essere riservata, in base alle evidenze di letteratura, a pazienti con COVID di recente insorgenza (al meglio entro 72 ore dalla diagnosi d'infezione da SARS-CoV-2 e comunque sintomatici da non oltre 10 giorni) con infezione confermata da SARS-CoV-2 e definiti ad alto rischio di sviluppare forme gravi in accordo alle determinazioni autorizzative per la presenza delle condizioni elencate nell'apposita scheda riportata a pagina 22 del presente documento.

Indicazioni relative alla gestione domiciliare del COVID-19 in età pediatrica ed evolutiva

L'infezione da SARS-CoV-2 in età pediatrica ed evolutiva è caratterizzata prevalentemente, in tutte le fasce di età (0-18 anni), da assenza di sintomi o da quadri clinici lievi (la grande maggioranza) e/o di moderata entità (forma asintomatica o pauci-sintomatica). In base ai dati dell'Istituto Superiore di Sanità, degli oltre 100.000 decessi causati dal COVID in Italia fino a marzo 2021, sono 19 quelli verificatisi in età evolutiva e quasi esclusivamente in soggetti fragili (affetti da importanti e pregresse patologie e/o sindromi). Nei soggetti in età evolutiva sono rari i casi che hanno avuto necessità di cure intensive; quando questo si è reso necessario, quasi esclusivamente a seguito di diagnosi di MIS-C (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children), si è avuta la completa risoluzione del quadro e guarigione senza esiti rilevabili.

In età evolutiva, quando presenti, i sintomi sono rappresentati principalmente da febbre, tosse, rinite e diarrea. Sintomi presenti e importanti nell'età adulta quali il dolore toracico, la dispnea, l'astenia,

sono molto rari. In pazienti sintomatici è stata riscontrata raramente ipossiemia, al contrario di quanto accade negli adulti. I ragazzi più grandi, in età adolescenziale e preadolescenziale, possono accusare, invece, sintomi simili a quelli dell'adulto: alterazioni del gusto e dell'olfatto, vomito, mal di testa e dolore toracico.

Nei bambini asintomatici non occorre somministrare alcun farmaco, mentre in quelli che accusano sintomi simil-influenzali è consigliabile, in caso di necessità (febbre $>38,5^{\circ}\text{C}$, mal di gola, cefalea, dolori articolari ecc.), su indicazione del Pediatra/Medico curante, somministrare terapia sintomatica con Paracetamolo (10 - 15 mg/kg/dose ogni 5-6 ore) o Ibuprofene (da 20 mg a 30 mg per kg di peso corporeo al giorno, sempre a stomaco pieno, divisi in tre dosi).

Durante la malattia è opportuno che il paziente stia a riposo a letto e che assuma molti liquidi. È raro che debbano essere assunti antibiotici, mentre i cortisonici non vanno somministrati.

È molto raro che un bambino o un adolescente debba essere ricoverato in ospedale per cui, nella quasi totalità dei casi, i pazienti in età pediatrica devono essere assistiti a domicilio, nel rispetto delle misure di isolamento e mantenendo un contatto quotidiano (telefonico o tramite teleconsulto) con il Pediatra/Medico curante per il monitoraggio del quadro clinico.

È importante considerare come fattori di rischio di aggravamento e di necessità di ospedalizzazione sia l'età < 1 anno (particolarmente nei primi 6 mesi) che la presenza di patologie croniche (cardiopatie, malattie polmonari croniche, sindromi malformative, diabete, patologie oncologiche, epilessia, patologie neurologiche, disordini del metabolismo, nefropatie, immunodeficienze ecc.) che determinano un aumentato rischio di necessità di cure intensive.

È importante, inoltre, non trascurare tutte le altre possibili cause di ospedalizzazione considerando sempre tutte le possibili diagnosi differenziali.

Nel controllo a domicilio la comparsa di segnali di aggravamento, quali scarsa reattività e/o scarsa vivacità, sonnolenza, astenia ingravescente, anoressia importante con difficoltà ad assumere anche liquidi, tachicardia a riposo in apiressia, cianosi, dispnea a riposo, febbre elevata, ipotensione, possono imporre il ricovero in ospedale.

Prestazioni in Telemedicina

Nell'attuale situazione di emergenza sanitaria il ricorso a prestazioni a distanza è pienamente giustificato poiché queste consentono la continuità delle cure per i pazienti in quarantena/isolamento garantendo la fruizione di servizi sanitari senza che il paziente debba recarsi presso le strutture sanitarie.

Per la descrizione puntuale delle diverse prestazioni si rimanda alle "Indicazioni nazionali per l'erogazione di prestazioni in telemedicina" redatte dal Ministero della Salute ed approvate con

l'accordo tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano del 17 dicembre 2020.

In relazione all'infezione da SARS-CoV-2, come riportato nelle "Indicazioni *ad interim* per servizi assistenziali di telemedicina durante l'emergenza sanitaria COVID-19" (ISS COVID-19 n.12/2020) redatte dall'Istituto Superiore di Sanità, sono state individuate quattro tipologie di persone che necessitano di controlli sanitari nel luogo adibito a domicilio:

- 1) asintomatici che sono venuti in contatto con caso COVID-19 positivo;
- 2) paucisintomatici che sono venuti in contatto con caso COVID-19 positivo, con test COVID-19 negativo;
- 3) paucisintomatici con test COVID-19 positivo;
- 4) dimessi dall'ospedale clinicamente guariti, ancora COVID-19 positivi.

Questo elenco è stato concepito per tenere sotto controllo sanitario le persone che si sono contagiate o che siano sospettate di esserlo, in base alle conoscenze attuali circa il nuovo coronavirus SARS-CoV-2, al fine di contrastare la diffusione del contagio e per sorvegliare eventuali aggravamenti clinici legati alla malattia virale anche in telemedicina.

Si sconsiglia, a titolo precauzionale, l'utilizzo dei servizi in telemedicina nelle seguenti situazioni:

- paziente non conosciuto prima dell'emergenza sanitaria che al primo contatto mostri anche uno solo dei seguenti segni: stato di coscienza alterato, dispnea a riposo, pressione sistolica minore o uguale 100 mmHg in più rilevazioni nell'arco della giornata (se tale misurazione è eseguibile presso il paziente). In questi casi è indicata la valutazione in presenza da parte del medico e l'eventuale invio del paziente al ricovero ospedaliero, secondo le procedure previste;
- pazienti con patologie acute o riacutizzazioni di patologie croniche in atto, anche se indirizzati all'isolamento (a eccezione di piccoli traumatismi gestibili, salvo complicazioni, in ambito domiciliare);
- pazienti con patologie croniche e fragilità o con disabilità che rendano imprudente la permanenza a domicilio in presenza di sintomi da COVID-19.

Naturalmente, la valutazione finale degli strumenti idonei per il singolo paziente, che, in caso di telemedicina prevedono la raccolta del consenso informato del paziente, spetta al medico, che ne ha la responsabilità e deve essere effettuata considerando il contesto organizzativo locale.

RACCOMANDAZIONI AIFA SUI FARMACI

per la gestione domiciliare di COVID-19

FARMACI SINTOMATICI

Terapia sintomatica

Paracetamolo o FANS possono essere utilizzati in caso di febbre o dolori articolari o muscolari (a meno che non esista chiara controindicazione all'uso). Altri farmaci sintomatici potranno essere utilizzati su giudizio clinico.

FARMACI DA UTILIZZARE SOLO IN SPECIFICHE FASI DELLA MALATTIA

Anticorpi Monoclonali

bamlanivimab/etesevimab

informazioni per gli operatori sanitari

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1307084/Informativa%20hcp_combo.pdf

imdevimab/casirivimab

informazioni per gli operatori sanitari

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1307084/Informativa_hcp.pdf

Gli anticorpi monoclonali bamlanivimab/etesevimab, e imdevimab/casirivimab sono stati resi disponibili mediante il Decreto Ministeriale del 6 febbraio 2021 ai sensi del'Art.5.2 del DL 219/2006.

La popolazione candidabile al trattamento è rappresentata da soggetti di età >12 anni, positivi al SARS-CoV-2, **non ospedalizzati** per COVID-19, non in ossigenoterapia per COVID-19, con sintomi di grado lieve-moderato di recente insorgenza (e comunque da non oltre 10 giorni) e presenza di almeno uno dei seguenti fattori di rischio (o almeno 2 se uno di essi è l'età >65 anni):

- avere un indice di massa corporea (Body Mass Index, BMI) ≥ 35 ;
- essere sottoposti cronicamente a dialisi peritoneale o emodialisi;
- avere il diabete mellito non controllato (HbA1c $\geq 9.0\%$ o 75 mmol/mol) o con complicanze croniche;
- avere una immunodeficienza primitiva;
- avere una immunodeficienza secondaria con particolare riguardo ai pazienti onco-ematologici in trattamento con farmaci mielo/immunosoppressivi, mielosoppressivi o a meno di 6 mesi dalla sospensione delle cure;
- avere un'età ≥ 65 anni (in questo caso deve essere presente almeno un ulteriore fattore di rischio);

- avere un'età ≥ 55 anni e:
 - una malattia cardio-cerebrovascolare (inclusa ipertensione con concomitante danno d'organo), oppure
 - Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva e/o altra malattia respiratoria cronica (soggetti affetti da fibrosi polmonare o che necessitano di O₂-terapia per ragioni differenti da SARS-CoV-2);
- avere 12-17 anni e:
 - BMI ≥ 85 esimo percentile per età e genere;
 - anemia falciforme;
 - malattie cardiache congenite o acquisite;
 - malattia del neurosviluppo;
 - dipendenza da dispositivo tecnologico (p.es. soggetti con tracheotomia, gastrostomia, etc.);
 - asma, o altre malattie respiratorie che richiedono medicazioni giornaliere per il loro controllo.

Nessun beneficio clinico è stato osservato con l'utilizzo degli anticorpi monoclonali nei pazienti ospedalizzati per COVID-19. Pertanto, tali farmaci non devono essere usati in pazienti che:

- sono ospedalizzati per COVID-19;
- ricevono ossigenoterapia per COVID-19;
- sono già in ossigenoterapia cronica a causa di una comorbidità sottostante non correlata al COVID-19 e che richiedono un aumento della velocità di flusso di ossigeno a causa del COVID-19.

I dati di efficacia a oggi disponibili, seppur limitati, depongono per una riduzione dei ricoveri e della mortalità nei pazienti trattati; tale dato è più evidente nei pazienti che presentano un elevato rischio di sviluppare una forma grave di COVID-19.

	<p>L'efficacia di questi farmaci potrebbe essere ridotta nei pazienti che presentano anticorpi anti SARS-COV 2 o per alcune varianti virali.</p> <p>La terapia consiste in un'unica somministrazione per via EV (per le modalità e la durata si vedano le informazioni per gli operatori sanitari). La somministrazione deve essere monitorata fino ad un'ora dopo il termine dell'infusione da parte di un medico adeguatamente formato ed in grado di gestire eventuali reazioni avverse gravi.</p> <p>Per la prescrizione ed il monitoraggio degli esiti a 30 giorni è prevista la compilazione di un registro AIFA. È inoltre prevista la firma del consenso da parte del paziente.</p>
<p>Corticosteroidi</p> <p>Scheda Informativa AIFA: https://www.aifa.gov.it/</p>	<p>L'uso dei corticosteroidi è raccomandato nei soggetti ospedalizzati con malattia COVID-19 grave che necessitano di supplementazione di ossigeno.</p> <p>Tale raccomandazione si basa sul fatto che attualmente esistono evidenze di un benefico clinico di tali farmaci solo in questo setting di pazienti/fase di malattia. Si sottolinea, inoltre, che nella fase iniziale della malattia (nella quale prevalgono i fenomeni connessi alla replicazione virale) l'utilizzo del cortisone potrebbe avere un impatto negativo sulla risposta immunitaria a SARS-CoV-2.</p> <p>L'uso dei corticosteroidi a domicilio può essere considerato nei pazienti che presentano fattori di rischio di progressione di malattia verso forme severe, in presenza di un peggioramento dei parametri pulsossimetrici che richieda l'ossigenoterapia e qualora non sia possibile nell'immediato il ricovero per sovraccarico delle strutture ospedaliere.</p> <p>Lo studio che ha dimostrato la riduzione di mortalità con basse dosi di corticosteroidi ha utilizzato il desametasone al dosaggio di 6 mg per un massimo di 10 giorni. Eventuali altri corticosteroidi dovrebbero essere utilizzati a dosaggi equivalenti (metilprednisolone 32 mg, prednisone 40mg, idrocortisone 160mg).</p> <p>È importante, infine, ricordare che in molti soggetti con malattie</p>

	<p>croniche l'utilizzo del cortisone può determinare importanti eventi avversi che rischiano di complicare il decorso della malattia virale. Valga come esempio a tutti noto, quello dei soggetti diabetici in cui sia la presenza di un'infezione, sia l'uso del cortisone possono gravemente destabilizzare il controllo glicemico.</p>
<p>Eparine</p> <p>Scheda Informativa AIFA: https://www.aifa.gov.it/</p>	<p>L'uso delle eparine (solitamente le eparine a basso peso molecolare) nella profilassi degli eventi trombo-embolici nel paziente medico con infezione respiratoria acuta e ridotta mobilità è raccomandato dalle principali linee guida e deve continuare per l'intero periodo dell'immobilità.</p> <p>L'utilizzo routinario delle eparine non è raccomandato nei soggetti non ospedalizzati e non allettati a causa dell'episodio infettivo, in quanto non esistono evidenze di un benefico clinico in questo setting di pazienti / fase di malattia. Nel caso di soggetto allettato possono essere usati i dosaggi profilattici dei vari composti eparinici disponibili.</p> <p>È importante ricordare che l'infezione da SARS-CoV-2 non rappresenta una controindicazione a continuare la terapia anticoagulante orale (con AVK o NAO) o la terapia antiaggregante anche doppia già in corso.</p>
<p>FARMACI NON RACCOMANDATI PER IL TRATTAMENTO DEL COVID-19</p>	
<p>Antibiotici</p> <p>Scheda AIFA Informativa (relativa ad azitromicina): https://www.aifa.gov.it/</p>	<p>L'utilizzo routinario di antibiotici non è raccomandato.</p> <p>Oltre ai casi nei quali l'infezione batterica è stata dimostrata da un esame colturale, l'uso di tali farmaci può essere considerato solo se il quadro clinico fa sospettare la presenza di una sovrapposizione batterica.</p> <p>La mancanza di un solido razionale e l'assenza di prove di efficacia nel trattamento di pazienti con la sola infezione virale da SARS-CoV-2 non consentono di raccomandare l'utilizzo degli antibiotici, da soli o associati ad altri farmaci con particolare riferimento all'idrossiclorochina.</p> <p>Un ingiustificato utilizzo degli antibiotici può inoltre determinare l'insorgenza e il propagarsi di resistenze batteriche che potrebbero</p>

	compromettere la risposta a terapie antibiotiche future.
Idrossiclorochina Scheda Informativa AIFA: https://www.aifa.gov.it/	L'utilizzo di cloroquina o idrossiclorochina non è raccomandato né allo scopo di prevenire né allo scopo di curare l'infezione. Gli studi clinici randomizzati a oggi pubblicati concludono per una sostanziale inefficacia del farmaco a fronte di un aumento degli eventi avversi, seppure non gravi. Ciò rende negativo il rapporto fra i benefici e i rischi dell'uso di questo farmaco.
Lopinavir / ritonavir Darunavir / ritonavir o cobicistat Scheda Informativa AIFA: https://www.aifa.gov.it/	L'utilizzo di lopinavir / ritonavir o darunavir / ritonavir o cobicistat non è raccomandato né allo scopo di prevenire né allo scopo di curare l'infezione. Gli studi clinici randomizzati a oggi pubblicati concludono tutti per un'inefficacia di questi approcci farmacologici.
<p>Le raccomandazioni fornite riflettono la letteratura e le indicazioni esistenti e verranno aggiornate in relazione alla rapida evoluzione delle evidenze scientifiche. Per un maggiore dettaglio sulle singole schede è possibile consultare il sito istituzionale dell'AIFA al seguente link: https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-iltrattamento-della-malattia-covid19.</p> <p>Dalle linee di indirizzo fornite è esclusa l'ossigenoterapia che rappresenta un presidio terapeutico essenziale in presenza di insufficienza respiratoria e per il cui corretto utilizzo si rimanda alle raccomandazioni specifiche. In aggiunta a tali raccomandazioni occorre precisare che i soggetti in trattamento cronico (ad esempio con antipertensivi, ACE-inibitori o statine) è raccomandato che proseguano il loro trattamento fino a differenti disposizioni del proprio medico. I soggetti in trattamento immunosoppressivo cronico in ragione di un precedente trapianto di organo solido piuttosto che per malattie a patogenesi immunomediata, potranno proseguire il trattamento farmacologico in corso a meno di diversa indicazione da parte dello specialista curante.</p>	

Bibliografia essenziale

1. National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines. Management of persons with COVID-19. Bethesda, MD NIH; 2020.
<https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>
2. Zhou F, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 395:1054–62.
3. Chen T, et al. Clinical characteristics and outcomes of older patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China (2019): a single-centered, retrospective study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020 Apr 11: glaa089.
4. Jutzeler CR, et al. Comorbidities, clinical signs and symptoms, laboratory findings, imaging features, treatment strategies, and outcomes in adult and pediatric patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020 Aug 4:101825.
5. Cleveland Clinic. Predict hospitalization risk for COVID-19 positive.
<https://riskcalc.org/COVID19Hospitalization/>
6. World Health Organization (WHO). Home care for patients with COVID-19 presenting with mild symptoms and management of their contacts Interim guidance. WHO 2020 [updated 12 August 2020].
7. Huang CC, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan. *Lancet* 2020; 395:497-506.
8. Richardson S, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020; 323: 2052-9.
9. Luks AM, et al. Pulse oximetry for monitoring patients with COVID-19 at home. Potential pitfalls and practical guidance. *Ann Am Thorac Soc*. 2020; 17: 1040-6.
10. National Health Service UK. Pulse oximetry to detect early deterioration of patients with COVID-19 in primary and community care settings. Publications approval reference: 001559 (11 June 2020, updated 7 October 2020).
11. Bohannon RW et al. 1-Minute Sit-to-Stand Test: systematic review of procedures, performance, and clinimetric properties. *J Cardiopulm Rehab Prevent*. 2019; 39: 2-8.

12. O'Driscoll BR, et al. British Thoracic Society Emergency Oxygen Guideline Group; BTS Emergency Oxygen Guideline Development Group. BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. *Thorax* 2017; 72: ii1-ii90.
13. Binita K, et al. Emergency oxygen therapy: from guideline to implementation. *Breath* 2013; 9: 246-254.
14. Crook S, et al. A multicentre validation of the 1-min sit-to-stand test in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2017; 49: 1601871.
15. Mehmet H, et I. What is the optimal chair stand test protocol for older adults? A systematic review. *Disabil Rehabil.* 2020; 42: 2828-283.
16. Greenhalgh T, et al. Covid-19: a remote assessment in primary care. *Br Med J* 2020; 368: m1182.
17. Indicazioni *ad interim* per gravidanza, parto, allattamento e cura dei piccolissimi di 0-2 anni in risposta all'emergenza COVID-19. Aggiornamento del Rapporto ISS COVID-19 n. 45/2020. Versione 5 febbraio 2021.
18. Li L, et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324(5):460-470. Published correction appears in *JAMA* 2020; 324(5): 519. doi:10.1001/jama.2020.10044.
19. Renn A, et al. Fruitful neutralizing antibody pipeline brings hope to defeat SARS-Cov-2. *Trends Pharmacol Sci.* 2020; 41(11): 815-29. doi:10.1016/j.tips.2020.07.004
20. Chen P, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*, 202. doi:10.1056/NEJMoa2029849.
21. US Food and Drug Administration. FDA issues Emergency Use Authorization for convalescent plasma as potential promising COVID-19 treatment, another achievement in administration's fight against pandemic. Published August 23, 2020. Accessed December 22, 2020. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fdaissues-emergency-use-authorization-convalescentplasma-potential-promising-covid-19-treatment>.
22. US Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) update: FDA authorizes monoclonal antibody for treatment of COVID-19. Published November 9, 2020. Accessed December 22, 2020. <https://www.fda.gov/news-events/pressannouncements/coronavirus-covid-19-update-fdaauthorizes-monoclonal-antibody-treatmentcovid-19>.

23. US Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) update: FDA authorizes monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. Published November 21, 2020. Accessed December 22, 2020. <https://www.fda.gov/news-events/pressannouncements/coronavirus-covid-19-update-fdaauthorizes-monoclonal-antibodies-treatmentcovid-19>.
24. Wang P. et al. Increased Resistance of SARS-CoV-2 Variants B.1.351 and B.1.1.7 to Antibody Neutralization. *BioRxiv* 2021 *preprint* doi:<https://doi.org/10.1101/2021.01.25.428137>
25. Starr et al., Prospective mapping of viral mutations that escape antibodies used to treat COVID-19 *Science* 2021; 371: 850-4.
26. Agostiniani R et al. Providing pediatric well-care and sick visits in the COVID-19 pandemic era: the recommendations of the Italian pediatric society. *Italian Journal Pediatrics*, (2020) 46:133 doi.org/10.1186/s13052-020-00899-w
27. Bellino S. et al. COVID-19 Disease Severity Risk Factors for Pediatric Patients in Italy. *Pediatrics* (2020) 146 doi: 10.1542/peds.2020-009399
28. Bellino S et al Pediatric COVID-19 Cases Prelockdown and Postlockdown in Italy. *Pediatrics* 2021; 147 doi: 10.1542/peds.2020-035238
29. Cattalini M. et al Childhood multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 (MIS-C): a diagnostic and treatment guidance from the Rheumatology Study Group of the Italian Society of Pediatrics. *Italian Journal Pediatrics* 2021; 47:24 doi.org/10.1186/s13052-020-00980-w
30. Cianci P. et al Children with special health care needs attending emergency department in Italy: analysis of 3479 cases. *Italian Journal Pediatrics* 2020; 46:173 doi.org/10.1186/s13052-020-00937-w –
31. Indicazioni *ad interim* per servizi assistenziali di telemedicina durante l'emergenza sanitaria COVID-19". Versione del 13 aprile 2020. Rapporti ISS COVID-19 n. 12/2020.
32. Ciofi degli Atti ML et al. Facing SARS-CoV-2 Pandemic at a COVID-19 Regional Children's Hospital in Italy. *Pediatr Infect Dis J.* 2020 Sep;39(9)
33. Consiglio CR et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell.* 2020 Nov 12; 183(4):968-981.

34. De Rose DU et al. Novel Coronavirus disease (COVID-19) in newborns and infants: what we know so far. *Ital J Pediatr.* 2020 Apr 29;46(1):56.
35. Garazzino S et al. Multicentre Italian study of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents, preliminary data as at 10 April 2020. *Euro Surveill.* 2020 May;25(18)
36. Jordan I., Fernandez de Sevilla M et al. Transmission of SARS-CoV-2 infection among children in summer schools applying stringent control measures in Barcelona, *Spain Journal of Infectious Diseases*, 2021, in press.
37. Lubrano R. et al Point of view of the Italians pediatric scientific societies about the pediatric care during the COVID-19 lockdown: what has changed and future prospects for restarting. *Italian Journal Pediatrics*, (2020) 46:142 doi.org/10.1186/s13052-020-00907-w
38. Romani L et al. COVID-19 in Italian paediatric patients: The experience of a tertiary children's hospital. *Acta Paediatr.* 2020 Jul.
39. Venturini E et al, Treatment of Children with COVID-19: position paper of the Italian Society of Pediatric Infectious Disease. *Italian Journal Pediatrics*, (2020) 46:139 doi.org/10.1186/s13052-020-00900-w
40. Vivanti A et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nature Communications*, 2020: 11
41. Zimmermann P, Curtis N. COVID-19 in Children, Pregnancy and Neonates: A Review of Epidemiologic and Clinical Features. *Pediatr Infect Dis J.* 2020 Jun;39(6):469-477.