RegioneEmilia-Romagna

Nuovo coronavirus SARS-CoV-2

Indicazioni per
le professioniste e i professionisti
del percorso nascita della regione Emilia-Romagna

Commissione consultiva tecnico-scientifica sul percorso nascita

Versione aggiornata 22.03 Marzo 2020

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Indice

Indice 1
Glossario 2
Definizioni 3
Indicazioni per il percorso nascita 4
Introduzione 10
A. Conoscenze disponibili 11
Metodo 11
Sintesi dei dati della letteratura 12
Bibliografia 14
B. Documenti prodotti dalla Regione Emilia-Romagna 17
C. Utilizzo di farmaci in caso di malattia 17
Bibliografia 18
D. Materiale informativo per il pubblico 19
Allegato 1. Descrizione dei singoli studi 22
Allegato 2. Infezioni da nuovo coronavirus (SARS-COV-2): indicazioni per la prevenzione e controllo della trasmissione in ambito assistenziale 23
Allegato 3. Protocollo terapeutico per la terapia antivirale dei pazienti con infezione da CoVID-19 24
Allegato 4. Sitografia raccomandata 25
Allegato 5. I 5 momenti dell'igiene delle mani 26

Glossario

ACE2: *Angiotensin I Converting Enzyme* 2. È una proteina che, oltre a catalizzare la lisi dell'angiotensina in angiotensina 1-7, funziona da recettore del CoVID-19. È più concentrata nei polmoni e nel sistema gastroenterico, mentre sembrerebbe assente nell'interfaccia materno-fetale

CoVID-19: *Coronavirus Disease-2019* è la malattia causata da infezione con SARS-CoV-2

DPI: dispositivi di protezione individuali. Nell'assistenza clinica si fa riferimento a mascherine, guanti, camici, protezione per gli occhi, soprascarpe, cuffia

MEOWS: *Modified Early Obstetric Warning Score*. È una scala per la valutazione dell'instabilità clinica di una donna in gravidanza

MERS: *Middle East Respiratory Syndrome* - sindrome respiratoria medio-orientale. Virus responsabile dell'epidemia del 2012, diffusa a partire dall'Arabia Saudita, ed estesa poi ai paesi limitrofi, con occasionali epidemie fuori da quella area.

MEWS: *Modified Early Warning Score*. È una scala per la valutazione dell'instabilità clinica di un soggetto

SARS: *Severe Acute Respiratory Syndrome* - sindrome respiratoria acuta grave. Virus responsabile dell'epidemia del 2002

SARS-CoV-2: è l'agente eziologico virale detto anche *nuovo coronavirus*, precedentemente denominato nCoV-2019, identificato a fine 2019 nella regione di Wuhan, in Cina. Condivide gran parte del genoma del virus responsabile dell'epidemia di SARS, ma a differenza di questo sembra causare meno frequentemente casi gravi

TIN: terapia intensiva neonatale

Definizioni

(tratte dalla circolare ministeriale del 09.03.2020)

Caso sospetto di COVID 19 che richiede esecuzione di test diagnostico

1. Una persona con infezione respiratoria acuta (insorgenza improvvisa di almeno uno tra i seguenti segni e sintomi: febbre, tosse e difficoltà respiratoria) **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 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 – es. 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.

Caso probabile

Un caso sospetto il cui risultato del test per SARS-CoV-2 è dubbio o inconcludente utilizzando protocolli specifici di Real Time PCR per SARS-CoV-2 presso i Laboratori di Riferimento Regionali individuati o è positivo utilizzando un test pan-coronavirus.

Caso confermato

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.

Indicazioni per il percorso nascita

1. Le **conoscenze** disponibili sono limitate e in costante aggiornamento. La pandemia da SARS-CoV-2 presenta marcate differenze rispetto alle precedenti epidemie da altri coronavirus (SARS-CoV nel 2002 e MERS-CoV nel 2012): le informazioni fino a ora raccolte mostrano che nelle donne in gravidanza l'evoluzione dell'infezione è generalmente lieve-moderata, similmente a quella delle donne che non sono gravide; anche per neonati e bambini l'evoluzione sembra benigna, anche se un approccio prudenziale è conveniente.
2. La **contagiosità** di SARS-CoV-2 è **elevata**, anche in considerazione della totale assenza di immunità verso questo virus nella popolazione. Gli ospedali in particolare, ma anche gli ambulatori territoriali, sono un nodo importante nella diffusione dell'infezione: ogni azione deve essere implementata per **contenere al minimo accesso e permanenza** in questi luoghi di assistenza e cura e ridurre così il rischio di contagio per la popolazione, le professioniste e i professionisti.
3. La gravidanza non rappresenta, per sé, una indicazione all'esecuzione del tampone naso-faringeo per la ricerca del virus. Al momento del ricovero o di una richiesta di consulenza di una **donna gravida** che non si è preventivamente rivolta al medico di base e **in presenza di sintomi respiratori acuti** (insorgenza improvvisa di almeno uno tra: febbre[1], tosse o difficoltà respiratoria) **non altrimenti spiegabili**, considerata la situazione epidemiologica delle province dell'Emilia-Romagna, **il tampone naso-faringeo deve essere eseguito**.
4. Vista l'evoluzione dell'epidemia nelle province dell'Emilia-Romagna, nell'ambito dell'assistenza primaria, nel pronto soccorso ostetrico e durante il ricovero per il parto, tutte le donne gravide con sintomi di infezione respiratoria acuta (insorgenza improvvisa di almeno uno tra: febbre, tosse o difficoltà respiratoria) devono essere considerati **casi sospetti.** Se le condizioni generali sono stabili e non si è in prossimità del parto, la donna deve rimanere a casa fino alla risoluzione dei sintomi e tutti i controlli che possono essere posticipati vanno rimandati. In tutti i casi in cui non sia possibile posticiparlo, il controllo va organizzato adottando le necessarie misure per minimizzare il rischio di contagio.
5. I **farmaci** attualmente indicati per la popolazione generale in caso di infezione con interessamento polmonare o sistemico sono le associazioni lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, darunavir/cobicistat, la clorochina e suoi analoghi: l'associazione **lopinavir/ritonavir** e **clorochina e analoghi** sono ritenuti sicuri in **gravidanza e allattamento**.

[1] La definizione di febbre per auto-isolamento domiciliare del Ministero della Salute (09.03.2020) è: temperatura superiore a **37.5°C**; per definire un caso sospetto in ospedale la soglia indicata da RCOG (09.03.2020) è **38°C** [RCOG, 2020]

6. La trasmissione di SARS-CoV-2 è tramite ***droplet e contatto***: nelle donne gravide sintomatiche durante visita e parto vanno applicate quindi le misure di sicurezza standard (**5 momenti dell'igiene delle mani**[2]) più quelle specifiche per *droplet* (aereazione dei locali ogni 10 minuti, mascherina chirurgica alla donna, pulizia delle superfici, mascherina chirurgica + protezione occhi + guanti + camice monouso per il professionista).
7. Il parto è una procedura che **non genera aerosol**, a meno che le condizioni della donna non richiedano manovre quali l'intubazione. La stessa considerazione si applica al **neonato** o lattante positivo o sospetto positivo: l'utilizzo della camera a pressione negativa, laddove disponibile, non è quindi routinariamente necessaria[3]. In considerazione della possibile difficoltà per la donna di indossare la mascherina chirurgica durante tutte le fasi del parto quando indicato (donna sintomatica o già diagnosticata come positiva a SARS-CoV-2), è ammissibile l'uso di **maschere facciali filtranti FFP2/FFP3** per le/i professioniste/i che assistono il parto; l'uso dei dispositivi di protezione individuale (DPI) andrà sempre modulato sulla base della loro disponibilità, tenendo conto che la trasmissione del virus avviene, oltre che per *droplet*, anche per contatto.
8. I **percorsi** raccomandati non prevedono la concentrazione di tutte le donne positive in *Hub* regionali. È auspicabile, però, che donne in prossimità di parto in condizioni **cliniche instabili** vengano indirizzate negli *Hub* più vicini, tenendo conto della organizzazione della rete assistenziale e delle disponibilità di posti di isolamento e rianimazione, che possono mutare nel corso dell'epidemia. A tal fine si raccomanda l'attivazione di una rete di contatto fra responsabili dei centri *Hub*, *Spoke* e consultoriali.
9. In caso di infezione da **SARS-CoV-2 durante la gravidanza** vanno programmati controlli della gravidanza con monitoraggio della crescita fetale ogni 4-6 settimane.
10. L'infezione da **SARS-CoV-2 al momento del parto** non rappresenta, in sé, una indicazione al parto con **taglio cesareo**.
11. L'infezione da **SARS-CoV-2 al momento del parto o nei giorni successivi** non rappresenta, in sé, una controindicazione all'**allattamento al seno**, purché la madre rispetti l'igiene delle mani prima e dopo la poppata e l'uso della mascherina chirurgica durante la poppata.

Assistenza in gravidanza

Triage telefonico o in accettazione. Se donna **sintomatica** (insorgenza improvvisa di almeno uno tra: febbre[4], tosse o difficoltà respiratoria) o in **quarantena,** considerare la possibilità di rimandare la visita di **qualche**

[2] **Igiene delle mani** da eseguirsi 1) prima del contatto con la donna o il neonato 2) prima di una manovra asettica 3) dopo esposizione a un liquido biologico 4) dopo il contatto con la donna o il neonato 5) dopo il contatto con ciò che sta attorno alla donna o al neonato (poster in Allegato 5)

[3] L'uso della camera a pressione negativa, nei casi in cui sia disponibile, va limitata ai casi di donne definite sospette per SARS-CoV-2 sottoposte a procedure che generino aerosol come intubazione o broncoaspirazione, per limitare la diffusione del virus.

[4] Le indicazioni per auto-isolamento domiciliare del Ministero della Salute sono temperatura superiore a **37.5°C**

giorno, per valutare l'evoluzione dei sintomi, raccomandando alla donna di allertare il proprio medico di base o guardia medica; **garantirsi un canale di comunicazione** con la donna per verificare l'evoluzione dei sintomi e **riprogrammare** la visita in base alla tempistica di esami e controlli da eseguire in gravidanza.

Sala di attesa: deve essere garantita la disponibilità di gel idroalcolico, distanza di almeno un metro fra i presenti (accompagnatore ammesso solo per donna non autosufficiente o che necessita di mediazione linguistico-culturale, dilazionare gli appuntamenti in base alla capienza del locale, limitare, possibilmente, la presenza in sala di attesa delle donne a tempi inferiori ai 15 minuti[5]), locandine informative su percorso nascita e CoVID-19, aereazione dei locali ogni 10 minuti, pulizia delle superfici.

- Se in sala di attesa è presente una donna con **sintomi respiratori** la cui visita non è procrastinabile, la donna deve indossare una maschera chirurgica, essere visitata nel più breve tempo possibile e la sala deve essere pulita (superfici) e aerata dopo il suo passaggio.

Ambulatorio: si applicano le stesse misure della sala di attesa (arieggiare i locali e pulire le superfici).

- Se la donna è **asintomatica** l'uso della mascherina chirurgica per professioniste/i non è obbligatorio, a meno che la/il professionista non abbia sintomi respiratori: la quantità dei dispositivi disponibili deve guidare la scelta. L'igiene delle mani va effettuato prima e dopo la visita.
- Se la donna ha **sintomi respiratori acuti la cui possibile eziologia è diversa da SARS-CoV-2** e deve essere visitata (visita non procrastinabile), sarà necessario che - oltre alla donna - anche la/il professionista utilizzi la mascherina chirurgica e, in aggiunta, la protezione per gli occhi, guanti e camice monouso. Le superfici vanno pulite dopo la visita e il locale aerato. È sempre importante monitorare la disponibilità di dispositivi e privilegiare la disponibilità di mascherine chirurgiche per la donna con sintomi respiratori.
- Se la donna ha **sintomi respiratori acuti** (insorgenza improvvisa di almeno uno tra febbre, tosse o difficoltà respiratoria) **non altrimenti spiegabili**, e deve essere visitata (visita non procrastinabile), nel sospetto di infezione da SARS-CoV-2 si avvia la procedura specifica (che prevede, tra le altre cose, l'allerta del servizio di sanità pubblica per l'esecuzione del **tampone** e **l'isolamento in una sala dedicata**). È essenziale che i contatti con le/i professioniste/i siano ridotti al minimo e seguendo le precauzioni previste: la donna dovrà utilizzare la mascherina chirurgica e la/il professionista i dispositivi specifici (maschera chirurgica, visiera per la protezione degli occhi, guanti, camice monouso). Se le condizioni generali della donna sono buone la donna verrà poi rimandata a domicilio in quarantena con le istruzioni del caso. Nelle donne con tampone positivo si programmerà un controllo della gravidanza con monitoraggio della crescita fetale ogni 4-6 settimane. Se le sue

[5] Nell'impossibilità di escludere con certezza la presenza di donne o di personale infetto, il contenimento della compresenza di più persone in un unico ambiente a tempi inferiori a 15 minuti, in aggiunta alle altre misure note - distanza di sicurezza, aerazione dei locali, pulizia delle superfici, igiene delle mani - riduce il rischio di diffusione dell'eventuale virus.

condizioni appaiono instabili verrà avviata al ricovero, dopo aver allertato il reparto di destinazione. Le superfici vanno pulite dopo la visita e il locale aerato.

Assistenza al parto

I punti nascita concordano con i servizi territoriali le modalità per garantire un controllo a 37-38 settimane a livello consultoriale e la successiva presa in carico della gravidanza fisiologica in ospedale con apertura della cartella a 40 settimane (per le gravidanze a rischio il percorso di apertura delle cartelle viene programmato dall'ambulatorio di riferimento).

Triage ostetrico: è necessario che venga garantita la disponibilità di gel idroalcolico, distanza di almeno un metro (accompagnatore ammesso solo per donna non autosufficiente o che necessita di mediazione linguistico-culturale), permanenza in sala di attesa delle donne inferiore ai 15 minuti, locandine informative su percorso nascita e CoVID-19, aereazione dei locali ogni 10 minuti, pulizia delle superfici. Il triage deve identificare e separare le donne con sintomi respiratori acuti (insorgenza improvvisa di almeno uno tra febbre[6], tosse o difficoltà respiratoria), a cui va fatto immediatamente il *tampone naso-faringeo* per SARS-CoV-2, dalle asintomatiche, a cui non va fatto alcun tampone, in due percorsi distinti[7].

Percorso donne asintomatiche: *non è di norma necessario l'uso di mascherine*, né per la donna, né per l'accompagnatore, né per le professioniste/i professionisti che assistono la donna. L'indicazione va interpretata con la flessibilità dettata dalle condizioni locali e dalla possibilità di garantire che i due percorsi siano efficientemente separati. Considerando la disponibilità di mascherine chirurgiche in dotazione, è possibile prevedere l'uso della mascherina chirurgica per le/i professioniste/i anche in questi casi.

Accesso in sala travaglio e parto di un unico accompagnatore (asintomatico o con sintomi respiratori acuti lievi e senza febbre: in questo secondo caso può accedere solo vestendo la mascherina chirurgica e dopo igiene delle mani, da ripetere frequentemente. Non è ammessa la presenza di un accompagnatore con sospetta o accertata infezione da SARS-CoV-2).

Gestione del travaglio e parto. Si applicano le normali norme igieniche durante l'assistenza al travaglio e al parto, assicurando ventilazione della sala parto, igiene delle mani, distanza di sicurezza quando consentito dal tipo di assistenza.

Dopo il parto la gestione del neonato segue le normali procedure, non va separato dalla madre, l'allattamento va sostenuto nel rispetto dei desideri della donna. La dimissione avviene dopo 48-72 ore

[6] Febbre: per definire un caso sospetto in ospedale la soglia indicata da RCOG (09.03.2020) è **38°C** [RCOG, 2020]

[7] Qualora non sia strutturalmente possibile separare fisicamente i percorsi andranno adottate tutte le misure perché i due flussi siano funzionalmente separati

dipendendo dalle modalità di parto e dalle condizioni di madre e lattante. In base all'evoluzione dell'epidemia sarà anche possibile considerare - in presenza di decorso post-partum fisiologico, accordo della madre e possibilità di garantire l'esecuzione degli screening neonatali in setting diverso da quello ospedaliero - una dimissione precoce protetta, con allertamento dei servizi territoriali e del pediatra di libera scelta.

Percorso donne sintomatiche in condizioni stabili: utilizzo di percorsi dedicati, gestione in stanza singola, ventilata (almeno 60 L/s), con assistenza di personale funzionalmente dedicato (chi inizia l'assistenza al parto sarebbe opportuno la portasse fino a termine, per evitare l'utilizzo di più dispositivi di protezione e ridurre al minimo la possibilità di diffusione del virus). La donna dovrebbe indossare la maschera chirurgica durante tutto il parto, verificandone la tollerabilità nella fase espulsiva. Professioniste/i e accompagnatore (asintomatico o con sintomi respiratori lievi senza febbre) dovrebbero usare la maschera chirurgica o facciale filtrante FFP2/FFP3 (in base alla disponibilità), la copertura per gli occhi, guanti, camice monouso. Massima attenzione all'igiene delle mani, pulizia delle superfici e ventilazione. Alla nascita il neonato va aspirato (naso e bocca), asciugato e consegnato, se possibile, alla madre o, in alternativa, al padre. Vanno prelevati campioni per successive analisi*. Madre e neonato vanno tenuti insieme in una camera isolata. La madre deve utilizzare la mascherina durante le visite. L'allattamento va sostenuto in accordo al desiderio della madre e può essere al seno, purché si osservino le misure igieniche previste (igiene mani prima e dopo e utilizzo della mascherina durante la poppata). In base all'esito del tampone materno e neonatale e alle condizioni generali dei due soggetti si programmerà la dimissione dopo una osservazione minima di tre giorni, concordando controlli post-dimissione con i servizi territoriali e con il pediatra di libera scelta.

Percorso donne sintomatiche in condizioni instabili: in base alla disponibilità, tenendo conto della necessità di sostegno respiratorio, queste donne dovrebbero preferenzialmente essere indirizzate in strutture dotate di rianimazione. Si raccomanda l'utilizzo di corridoi dedicati, gestione in stanza singola, ventilata (almeno 60L/sec) o, se disponibile, in camera a pressione negativa[8], con assistenza di personale funzionalmente dedicato (chi inizia l'assistenza al parto la porta fino a termine, per evitare l'utilizzo di più dispositivi di protezione e ridurre al minimo la possibilità di diffusione del virus). Se le condizioni lo permettono, la donna dovrebbe indossare la maschera chirurgica durante tutto il parto, verificandone la tollerabilità nella fase espulsiva. I professionisti dovranno usare la maschera chirurgica o facciale filtrante FFP2/FFP3 (in base alla disponibilità), la copertura per gli occhi, guanti, camice monouso. Massima attenzione all'igiene delle mani, pulizia delle superfici e ventilazione della sala se non a pressione negativa. Alla nascita il neonato va aspirato (naso e bocca), asciugato e, se in condizioni stabili, consegnato al padre che sarà in attesa fuori dalla sala parto. Vanno prelevati campioni per successive analisi*. In base alle loro condizioni, madre e neonato

[8] **L'uso della camera a pressione negativa**, nei casi in cui sia disponibile, va limitata ai casi di donne definite sospette per SARS-CoV-2 sottoposte a procedure che generino aerosol come intubazione o broncoaspirazione, per limitare la diffusione del virus.

potranno essere poi ricoverati insieme in una stanza singola isolata o essere separati. In base alle condizioni cliniche e al desiderio della madre l'allattamento va sostenuto, purché si osservino le misure igieniche previste (igiene mani prima e dopo e utilizzo della mascherina durante la poppata). In alternativa, se le condizioni cliniche materne lo consentono, il latte potrà essere spremuto e somministrato fresco, senza pastorizzazione, al lattante con un bicchierino, facendo massima attenzione all'igiene delle mani durante il contatto con superfici e strumenti per la spremitura. In base all'esito del tampone materno e neonatale e all'evoluzione del quadro clinico si programmerà la dimissione, concordando controlli post-dimissione con i servizi territoriali e con il pediatra di libera scelta.

Assistenza al parto a domicilio e in casa di maternità

L'assistenza in gravidanza delle donne che hanno scelto di partorire a domicilio o in casa di maternità avviene con le medesime caratteristiche precauzionali in precedenza indicate per l'assistenza in gravidanza. Nell'assistenza al parto fisiologico in donna **asintomatica** *non è di norma necessario l'uso di mascherine*, né per la donna, né per le persone di fiducia presenti, né per le/i professioniste/i che assistono la donna. L'assistenza al parto extra-ospedaliero dovrà essere garantita da professioniste/i prive di qualsiasi sintomo respiratorio acuto (insorgenza improvvisa di almeno uno tra: febbre[9], tosse o difficoltà respiratoria), indipendentemente dalla presumibile etiologia. La **presenza di sintomi respiratori acuti** (insorgenza improvvisa di almeno uno tra: febbre[9], tosse o difficoltà respiratoria) sia nella donna e/o nelle persone di fiducia presenti nel domicilio o in casa di maternità che nelle/nei professioniste/i che assistono al parto rappresenta una controindicazione assoluta al parto in ambiente extra-ospedaliero e la donna dovrà essere indirizzata in ospedale per l'espletamento del parto.

*** Lista prelievi**

Da concordare localmente in base alla disponibilità dei laboratori e con eventuale coordinamento dei centri di ricerca universitari.

[9] La definizione di febbre per auto-isolamento domiciliare del Ministero della Salute (09.03.2020) è: temperatura superiore a **37.5°C**

Introduzione

A sostegno delle professioniste e dei professionisti del percorso nascita, in considerazione delle specifiche procedure da seguire per contenere la trasmissione del nuovo coronavirus (SARS-CoV-2), la *Commissione nascita* regionale ha prodotto questo documento così articolato:

- riassunto delle indicazioni per i professionisti del percorso nascita (principi generali, assistenza in gravidanza e assistenza al parto)
- breve sintesi delle conoscenze disponibili (aggiornata al 09.03.2020), basate su studi primari (serie di donne in gravidanza, al parto, in allattamento e lattanti con infezione da coronavirus), studi secondari (revisioni di studi) e commenti reperiti su riviste *peer reviewed* (prevalentemente dati provenienti dal primo focolaio epidemico in Cina). Gli abstract commentati in italiano dei singoli studi sono riportati in **Allegato 1**
- estratto dal documento *Infezioni da nuovo coronavirus (SARS-CoV-2): indicazioni per la prevenzione e controllo della trasmissione in ambito assistenziale* (PG/2020/0202349 del 07 marzo 2020) emanato dalla *DG cura della persona, salute e welfare* della Regione Emilia-Romagna in relazione all'organizzazione dei servizi ospedalieri e territoriali e all'assistenza dei soggetti con infezione sospetta o confermata da SARS-CoV-2. Il documento è riportato nella sua interezza in **Allegato 2**[10]
- richiamo al documento *Protocollo terapeutico per la terapia antivirale dei pazienti con infezione da CoVID19* (PG/2020/0210805 del 10/03/2020) aggiornato al 09.03.20 per quanto riguarda i protocolli in caso si renda necessario il trattamento farmacologico. Il documento è riportato in **Allegato 3**[11]
- materiali informativi per il pubblico, utilizzando quelli prodotti dall'Azienda USL di Bologna
- In considerazione della possibile evoluzione del quadro epidemiologico, vengono indicati siti utili per l'aggiornamento delle informazioni e delle raccomandazioni (**Allegato 4**).
- Vista l'importanza, ai fini del contenimento della diffusione di SARS-CoV-2 dell'igiene delle mani, in **Allegato 5** viene riportata la locandina regionale con i 5 momenti dell'igiene delle mani.

Il documento sarà disponibile anche in una versione *on line* opportunamente aggiornata nel sito web di SaPeRiDoc (*Centro di documentazione sulla salute perinatale e riproduttiva*) www.saperidoc.it/covid19 e nel sito web dei Consultori www.saperidoc.it/consultori-famigliari.

[10] Il documento si riferisce a una definizione di caso superata da quella contenuta nel **decreto ministeriale del 09.03.20** e presente a pagina 3, capitolo **Definizioni**

[11] Il documento si riferisce al punteggio MEWS. In gravidanza si raccomanda l'uso del punteggio **MEOWS**

A. Conoscenze disponibili

Dal momento che la popolazione in generale, e in particolare quella delle donne gravide e i loro neonati, non è mai stata esposta al nuovo coronavirus (SARS-CoV-2), le conoscenze su vie di trasmissione, periodo di incubazione, tempi di replicazione, sintomi, modalità di prevenzione e trattamento, sono basate:

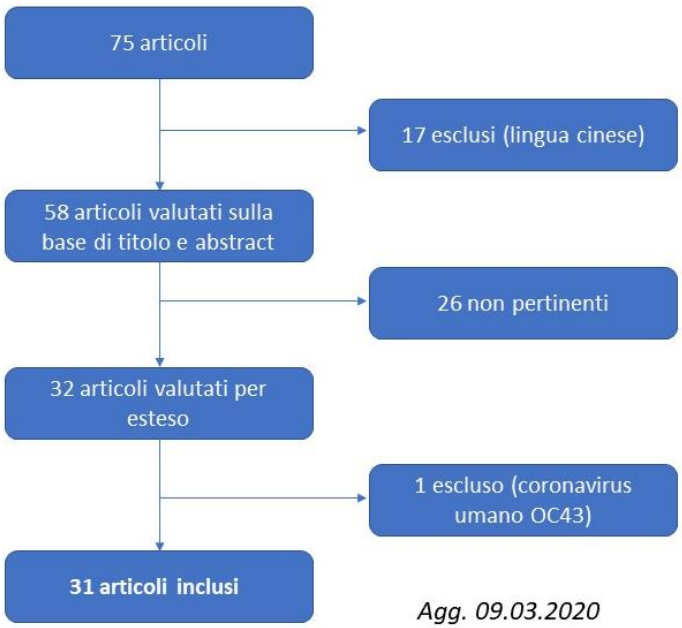
1. su precedenti epidemie da altri coronavirus, come SARS-CoV e MERS-CoV, che però fin da ora appaiono sostanzialmente differenti dal nuovo coronavirus
2. su osservazione di casi clinici, con casistica e conclusioni in continuo divenire

Si tratta quindi di conoscenze incomplete e in continuo aggiornamento, da interpretare con cautela, utilizzando principi di precauzione e alla luce delle condizioni locali e delle risorse disponibili. Allo scopo di rendere rapidamente disponibili conoscenze utili alla pratica clinica di prevenzione, assistenza e cura, la maggior parte delle riviste di medicina pubblica articoli accessibili gratuitamente, in alcuni casi ancor prima della revisione finale (fase *pre-proof*).

Metodo

Ricerca rapida della letteratura limitata al motore di ricerca PubMed-Medline utilizzando la seguente stringa: (*coronavirus OR corona-virus) AND (pregnancy OR child OR delivery OR infant OR newborn OR mother)*. Limite temporale dal 01.01.2020 al 09.03.2020.

I risultati sono riportati di seguito nella flowchart.



Le 31 referenze incluse possono essere così ripartite:

- informazioni relative al virus e alle sue caratteristiche (10 articoli)
- dati su donne in gravidanza (10 articoli)
- dati sulla popolazione 0-18 anni (11 articoli)

Oltre a questi articoli primari sono stati inclusi tre documenti prodotti da agenzie di salute (CDC, ISS, WHO) e uno da una società professionale (RCOG).

Una sintesi del contenuto dei singoli studi per data di pubblicazione, organizzati secondo le tre macroaree sopra indicate, è disponibile in **Allegato 1**

Sintesi dei dati della letteratura

Informazioni generali (10 articoli): il nuovo coronavirus si trasmette da uomo a uomo, tramite goccioline di saliva (*droplets*) e per contatto diretto [Chan JF; Ralph R; Jang X]. Appare essere estremamente contagioso, come rilevato dal numero di cluster intra-familiari osservati [Han Y]. Il contagio è possibile anche attraverso la mucosa oculare [Han Y]. Il virus ha un tropismo per i recettori ACE2, maggiormente presenti nei polmoni e nel tratto gastrointestinale (questo spiegherebbe la presenza del virus nelle feci) e più concentrati in soggetti maschi asiatici [Cheng ZJ; Lu Q]. È possibile essere infetti e asintomatici; la trasmissione dell'infezione è possibile anche da un soggetto asintomatico, pur essendoo meno probabile rispetto alla trasmissione da soggetto sintomatico [Bai Y]. Su questo tema le conoscenze sono però incerte e in continua evoluzione: una più recente revisione di 24 casi asintomatici [Hu Z] rileverebbe una capacità di trasmettere l'infezione, causando anche casi con sintomatologia grave. Il tempo medio di incubazione (dal momento del contatto alla manifestazione dei sintomi) è stimato in 4.9 giorni (da 4.4 a 5.5): la misura di restrizione di 14 giorni viene ritenuta corretta [Jang X]. Il *basic reproductive number* R_0, variamente quantificato a causa della non conoscenza esatta degli asintomatici, è compreso fra 2 e 3; il tempo di raddoppio dei casi è stimato in 1.8 giorni [Cheng ZJ]. I casi occorsi in Cina fuori dall'epicentro di Wuhan sembrano avere un decorso più lieve [Xu XW]. È possibile che l'uso di alcuni antivirali ad ampio spettro sia utile in casi gravi [Rothan HA]. Il virus è poco resistente (al calore e a disinfettanti) [Lu Q]. I sintomi in età pediatrica sembrano più lievi [Chan JF; Lu Q; Ralph R].

Dati su donne in gravidanza (10 articoli): si presume una maggiore gravità di CoVID-19 in gravidanza per analogia con influenza stagionale, suina e precedenti epidemie di SARS e MERS, per cui le indicazioni generali sono improntate alla cautela [Chua MSQ; Favre G; Liang H; Rasmussen SA; Schwartz DA; Yang H]. In particolare, per la donna in gravidanza positiva, se i sintomi sono lievi può rimanere a domicilio fino a negativizzazione, ma deve successivamente sottoporsi a controlli ogni due mesi per verificare la crescita

fetale [Yang H]. Il RCOG a questo proposito indica la necessità di un monitoraggio con controllo generale ed ecografia per accrescimento fetale [RCOG]. I casi riportati fino ad ora (9 donne che hanno partorito poco dopo essersi infettate descritte in un articolo in lingua inglese, oltre ad altre 9 descritte esclusivamente in un articolo in lingua cinese che non abbiamo potuto includere) non hanno mostrato una evoluzione grave [Chen H]; anche per tutte le donne gravide che hanno partorito in Cina fra gennaio e febbraio (stimate essere oltre 100) non è stato riportato nessun decesso [Liang H]. Le donne sono guarite e hanno partorito figli sani; tutti i parti sono avvenuti con taglio cesareo per indicazioni non sempre evidenti (la polmonite da coronavirus è stata spesso l'unica indicazione al TC). Alcuni ricercatori ritengono che la sola infezione da nuovo coronavirus non possa costituire indicazione al TC [Yang H], posizione condivisa da RCOG. In nessun caso il virus è stato isolato nel liquido amniotico, sangue cordonale, latte materno, feci o tampone faringeo del neonato [Chen H; Schwartz DA]. Anche casi di parto pretermine (uno a 30 settimane di gestazione e uno a 35 settimane in madre con polmonite) hanno avuto esito positivo [Li Y; Wang X]. Una recente segnalazione potrebbe fornire la spiegazione della sostanziale benignità del decorso in gravidanza e della assenza di trasmissione verticale: il recettore del virus, identificato nella proteina umana ACE2, non sembra essere presente nell'interfaccia materno-fetale (a differenza di quanto avvenne invece in corso di infezione da Zika virus con la proteina umana AXL) [Zheng QL]. La cautela va comunque mantenuta, dal momento che fino ad ora non sono stati riportati casi di donne infettate precocemente in gravidanza e il cui feto sia stato esposto più lungamente al virus. L'assenza di trasmissione verticale, documentata nei casi osservati e descritti in letteratura e per similitudine con altre infezioni respiratorie a trasmissione tramite *droplet* o per contatto [Chen H; Schwartz DA; Wang X], rendono improbabile una contaminazione del feto durante il passaggio nel canale da parto. Sulla base delle conoscenze disponibili, CoVID-19 non costituisce indicazione al taglio cesareo. Il rischio per il neonato deriva eventualmente dalla non osservazione di strette misure di controllo ambientale.

Dati sulla popolazione 0-18 anni (11 articoli): diverse serie di casi di infezione con nuovo coronavirus SARS-CoV-2, in soggetti da 1 mese a 17 anni, mostrerebbero che in età pediatrica, anche in neonati, la malattia evolve più benignamente rispetto agli adulti, senza casi gravi o ricoveri in TIN [Chen ZM; Shen K]. Una descrizione di 10 neonati (9 parti di cui uno gemellare) nati da madri positive al virus, conferma che tutti i neonati sono negativi; solo uno dei 6 neonati prematuri sviluppa immediatamente una difficoltà respiratoria e un quadro che in 8° giornata peggiora con shock, insufficienza multiorgano, CID e morte in 9° giornata [Zhu H]. Dalla descrizione non si capisce se la gravità del quadro sviluppato dal neonato sia ascrivibile all'infezione materna, anche se appare improbabile. Si nota una maggiore durata della eliminazione virale, rispetto agli adulti, tramite feci e secrezioni nasofaringee, anche in soggetti completamente asintomatici [Cai J; Kam KQ]. Anche il quadro di interessamento polmonare sembra diverso rispetto agli adulti: in 20 bambini (età fra 1 giorno e 14 anni e mezzo) positivi al virus e con segni respiratori si vede che la gran parte (65%) si infetta dai familiari, presenta sintomi quali febbre e tosse (60%-65%), mostra quadri clinici lieve-moderati, ha coinfezioni virali e batteriche (come Influenza A e B, Mycoplasma), nel 30% dei casi la TAC mostra un interessamento

unilaterale, nel 50% bilaterale, nel 20% nessun interessamento: oltre al classico quadro a vetro smerigliato possibili anche consolidamenti con alone circostante e altri quadri meno tipici [Xia W]. Tutti guariscono senza sequele dopo un ricovero di circa 13 giorni in media. In caso di positività dei genitori è utile ricercare il virus, proprio perché i bambini possono essere asintomatici, ma in grado di trasmettere il virus [Wei M]. È in ogni caso necessario fare diagnosi differenziale con influenza stagionale [Cai J; Chen ZM; Kam KQ; Shen K]. Non è indicata la terapia antivirale in bambini con sintomi lievi [Cai J]. Una proposta di organizzazione di TIN in corso di SARS-CoV-2 definisce i criteri diagnostici di infezione neonatale: 1. almeno un sintomo fra instabilità della temperatura corporea, ipoattività, scarsa capacità di alimentarsi o tachipnea **e** 2. radiografia del torace positiva, inclusi quadri di opacità a vetro smerigliato uni o bilaterale, o area di consolidamento subsegmentale o lobulare multipla **e** 3. rischio anamnestico per infezione da nuovo coronavirus: un membro della famiglia o una delle persone che si prende cura del neonato ha ricevuto la diagnosi di malattia CoVID-19, è stato in contatto stretto con un soggetto con infezione probabile o confermata, o in contatto stretto con soggetto con polmonite da causa sconosciuta, o abita o viaggia in aree epidemiche, o è stato in un mercato di animali vivi o a contatto stretto con animali selvatici nei 14 giorni precedenti l'esordio dei sintomi. In presenza di questi criteri il caso probabile diventa confermato sulla base del riscontro di laboratorio. Tutti i casi di neonato con infezione probabile o confermata dovrebbero essere ricoverati in TIN [Wang J]. Indicazioni simili sono proposte in una lettera, che si basa sull'osservazione di 12 casi di infezione neonatale: parto in sala a pressione negativa per la donna positiva, se neonato positivo isolamento, possibilmente in stanza a pressione negativa [Li F]. I farmaci antivirali, poiché non vengono escreti nel latte e sono scarsamente assorbiti per via orale, non rappresentano una controindicazione all'allattamento [Anderson PO]. Sull'opportunità di proseguire l'allattamento le posizioni divergono fra quelle di chi, in assenza di prove di efficacia, raccomanda la separazione del neonato dalla madre per due settimane [Li F; Wang J], e quelle di chi, in analogia con quanto avviene in caso di altre infezioni che si trasmettono tramite *droplet* e in considerazione del passaggio di anticorpi da madre positiva a lattante, raccomanda invece la prosecuzione dell'allattamento, in accordo con i desideri della madre e se le sue condizioni lo consentono, seguendo scrupolosamente le precauzioni igieniche previste (igiene delle mani della madre prima e dopo la poppata e utilizzo della mascherina durante la poppata) [Eidelman AI]. In nessuno dei casi osservati c'è stato isolamento del virus nel latte materno [Chen H; Lu Q; Kam KQ; Schwartz DA]. Sulla base di queste osservazioni anche agenzie di salute e società professionali ritengono che il rapporto beneficio/danno dell'allattamento in questa condizione sia favorevole [CDC; Eidelmn AI; ISS Epicentro; WHO, RCOG].

Bibliografia

- Anderson PO. Breastfeeding and Respiratory Antivirals: Coronavirus and Influenza. Breastfeed Med 2020 Feb 27

- Bai Y, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. JAMA 2020 Feb 21
- Cai J, et al. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. Clin Infect Dis 2020 Feb 28
- CDC. Interim Guidance on Breastfeeding for a Mother Confirmed or Under Investigation For COVID-19 https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/specific-groups/pregnancy-guidance-breastfeeding.html (ultimo accesso 15.03.2020)
- Chan JF, 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 Feb 15;395(10223):514-523
- Chen H, 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 Feb 12; S0140-6736(20)30360-3
- Chen ZM, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. World J Pediatr 2020 Feb 5
- Cheng ZJ, Shan J. 2019 Novel coronavirus: where we are and what we know. Infection 2020 Feb 18.
- Chua MSQ, et al. From the frontlines of COVID-19 – How prepared are we as obstetricians: a commentary. BJOG 2020 Mar 4
- Eidelman AI. Unpublished. Breastfeed Med 2020 Feb 27
- Favre G, et al. Guidelines for pregnant women with suspected SARS-CoV-2 infection. Lancet Infect Dis 2020 Mar 3:S1473-3099(20)30157-2
- Han Y, Yang H. The transmission and diagnosis of 2019 novel coronavirus infection disease (COVID-19): A Chinese perspective. J Med Virol 2020 Mar 6
- Hu Z, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. Sci China Life Sci 2020 Mar 4
- ISS- Epicentro. COVID-19: gravidanza, parto e allattamento. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-gravidanza-parto-allattamento-12-3-20 (ultimo accesso 15.03.2020)
- Jiang X, et al. Does SARS-CoV-2 has a longer incubation period than SARS and MERS? J Med Virol 2020 Feb 13
- Kam KQ, et al. A Well Infant with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) with High Viral Load. Clin Infect Dis 2020 Feb 28:ciaa201
- Liang H, Acharya G. Novel corona virus disease (COVID-19) in pregnancy: What clinical recommendations to follow? Acta Obstet Gynecol Scand 2020 Mar 5
- Li F, et al. Proposal for prevention and control of the 2019 novel coronavirus disease in newborn infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2020 Mar 4. pii: fetalneonatal-2020-318996
- Li Y, et al. Lack of Vertical Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, China. Emerg Infect Dis 2020 Jun 17;26(6)
- Lu Q, Shi Y. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know. J Med Virol 2020 Mar 1
- Ralph R, et al. 2019-nCoV (Wuhan virus), a novel Coronavirus: human-to-human transmission, travel-related cases, and vaccine readiness. J Infect Dev Ctries 2020 Jan 31;14:3-17
- Rasmussen SA, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy: What obstetricians need to know. Am J Obstet Gynecol 2020 Feb 24:S0002-9378(20)30197-6

- Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. J Autoimmun 2020 Feb 26:102433
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologist. Coronavirus (COVID-19) infection in pregnancy. Information for healthcare professionals. 9 marzo 2020 https://www.rcog.org.uk/coronavirus-pregnancy (ultimo accesso 15.03.2020)
- Schwartz DA, Graham AL. Potential Maternal and Infant Outcomes from (Wuhan) Coronavirus 2019-nCoV Infecting Pregnant Women: Lessons from SARS, MERS, and Other Human Coronavirus Infections. Viruses 2020 Feb 10;12:E194
- Shen K, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. World J Pediatr 2020 Feb 7
- Wang J, et al. A contingency plan for the management of the 2019 novel coronavirus outbreak in neonatal intensive care units. Lancet Child Adolesc Health 2020 Feb 7:S2352-4642(20)30040-7
- Wang X, et al. A case of 2019 Novel Coronavirus in a pregnant woman with preterm delivery. Clin Infect Dis 2020 Feb 28:ciaa200
- Wei M, et al. Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China. JAMA 2020 Feb 14
- World Health Organization. Home care for patients with novel coronavirus (COVID-19) infection presenting with mild symptoms and management of their contacts. Interim guidance 04 February 2020 https://apps.who.int/iris/handle/10665/331133 (ultimo accesso 15.03.2020)
- Xia W, et al. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. Pediatr Pulmonol 2020 Mar 5
- Xu XW, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. BMJ 2020 Feb 19;368:m606
- Yang H, et al. Novel coronavirus infection and pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol 2020 Mar 5
- Zheng QL, et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2 and AXL in the human maternal–Fetal interface. Reproductive and development medicine 18.02. 2020
- Zhu H, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. Transl Pediatr 2020;9:51-60

B. Documenti prodotti dalla Regione Emilia-Romagna

Le indicazioni per definire il percorso assistenziale e le precauzioni da adottare per limitare la diffusione di SARS-CoV-2, a tutela delle donne gravide e dei professionisti, sono basate sul documento *Infezioni da nuovo coronavirus (SARS-COV-2), indicazioni per la prevenzione e controllo della trasmissione in ambito assistenziale* (PG/2020/0202349 del 07 marzo 2020), che fa riferimento, tra le altre, alle raccomandazioni di World Health Organization disponibili a: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331215/WHO-2019-nCov-IPCPPE_use-2020.1-eng.pdf.

Si sottolinea che la definizione di caso contenuta nel documento è stata superata da quella riportata nella circolare ministeriale del 09.03.2020 (disponibile nella sezione **Definizioni** di questo documento a pagina 3).

Le raccomandazioni potranno essere modificate coerentemente con l'evoluzione del quadro epidemiologico e delle caratteristiche del contesto locale/regionale. Il testo completo è riportato in **Allegato 2**.

C. Utilizzo di farmaci in caso di malattia

La Commissione regionale del farmaco ha prodotto un documento sui farmaci e gli schemi da utilizzare in caso di malattia CoVID-19 (**Allegato 3**).

Il documento, che verrà aggiornato settimanalmente per tenere conto di nuove indicazioni da studi in corso e raccomandazioni di agenzie nazionali, indica in particolare i seguenti farmaci per i quali è stata considerata la possibilità di uso in gravidanza e allattamento:

- **lopinavir/ritonavir:** associazione **non controindicata in gravidanza**. In Italia, i prodotti in commercio risultano tre: sono tutti utilizzabili in gravidanza ad eccezione della formulazione Keletra soluzione orale, che è controindicato nelle donne in gravidanza e in bambini di età inferiore ai 14 giorni a causa del possibile rischio di tossicità dell'eccipiente glicole propilenico [AIFA]. Gli studi – di piccole dimensioni - rilevano un passaggio di lopinavir e ritonavir nel latte materno. [Palombi 2012; Shapiro 2013; Corbett 2014; Ramirez-Ramirez 2018; Oumar 2018] Nel plasma dei bambini allattati al seno la concentrazione dei farmaci è trascurabile. [Gandhi 2013; Corbett 2014; Oumar 2018] Nessuna reazione avversa correlata al farmaco o tossicità è stata osservata nei neonati. [Oumar 2018]
- **darunavir/ritonavir:** associazione per la quale deve essere fatta una **valutazione caso per caso** del rapporto benefici e i rischi potenziali [AIFA]. Non è noto il passaggio in latte materno e suoi effetti.
- **darunavir/cobicistat:** questa associazione non è consigliata dal momento che la gravidanza sembra ridurre la concentrazione di farmaco darunavir attivo. La combinazione darunavir/ritonavir può essere considerata un'alternativa [AIFA]. Non è noto il passaggio in latte materno e suoi effetti.

- **Idrossiclorochina:** farmaco comunemente utilizzato in gravidanza. Non si rilevano particolari controindicazioni all'utilizzo per il trattamento dell'infezione da Covid-19. Non controindicato in allattamento [WHO]
- **Remdesivir:** non ci sono dati sufficienti sui possibili effetti teratogeni di questo farmaco in gravidanza, né sul suo passaggio nel latte materno ed effetti sul lattante.

La seguente tabella riassume ed esplicita, secondo una scala cromatica, la possibilità di utilizzo dei farmaci considerati durante la gravidanza e l'allattamento.

Trattamento	Gravidanza	Allattamento
lopinavir/ritonavir		
darunavir/ritonavir		??
darunavir/cobicistat		??
idrossiclorochina		
remdesivir	??	??

Bibliografia

- AIFA https://www.aifa.gov.it/trova-farmaco (ultimo accesso 15.03.2020)
- Corbett AH, Kayira D, White NR et al. Antiretroviral pharmacokinetics in mothers and breastfeeding infants from 6 to 24 weeks post partum: results of the BAN Study. Antivir Ther 2014;19:587-95
- Gandhi M, Mwesigwa J, Aweeka F et al. Hair and plasma data show that lopinavir, ritonavir, and efavirenz all transfer from mother to infant in utero, but only efavirenz transfers via breastfeeding. J Acquir Immune Defic Syndr 2013;63:578-84
- Palombi L, Pirillo MF, Andreotti M et al. Antiretroviral prophylaxis for breastfeeding transmission in Malawi: drug concentrations, virological efficacy and safety. Antivir Ther 2012;17:1511-9
- Oumar AA, Bagayoko-Maiga K, Bahachimi A et al. Efavirenz and lopinavir levels in HIV-infected women and their nursing infants, in Mali. J Pharmacol Exp Ther 2018;366:479-84
- Ramirez-Ramirez A, Sanchez-Serrano E, Loaiza-Flores G et al. Simultaneous quantification of four antiretroviral drugs in breast milk samples from HIV-positive women by an ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) method. PLoS One 2018;13:e0191236
- Shapiro RL, Rossi S, Ogwu A et al. Therapeutic levels of lopinavir in late pregnancy and abacavir passage into breast milk, in the Mma Bana Study, Botswana. Antivir Ther 2013;18:585-90
- World Health Organization. Breastfeeding and maternal medication: recommendations for drugs in the Eleventh WHO Model List of Essential Drugs. World Health Organization. 2002. https://apps.who.int/iris/handle/10665/62435 (ultimo accesso 15.03.2020)

D. Materiale informativo per il pubblico

I file per la stampa, messi a disposizione dall'Ufficio comunicazione dell'**AUSL di Bologna**, sono scaricabili all'indirizzo www.saperidoc.it/covid19



Locandina sala di attesa ambulatorio



Locandina ambulatorio



Locandina caso sospetto

Allegato 1. Descrizione dei singoli studi *(aggiornato a 09.03.20)*

Dati generali

Ralph JIDC 31.01.20 (Canada)

Breve resoconto dei casi, dalle prime **segnalazioni** del **30 dicembre 2019 ai casi del 28 gennaio 2020**. Si capisce che seppure nata nel mercato degli animali la trasmissione poi diventa umana, si tratta di un nuovo coronavirus che sembra risparmiare, sostanzialmente, i bambini. In assenza di vaccini la tempestiva segnalazione dei casi e isolamento è cruciale per il contenimento dell'epidemia.

- *30.12.2019: prima segnalazione di 4 casi di polmonite atipica correlati al mercato di animali vivi di Wuhan*
- *31.12.19: 27 casi*
- *08.01.20: si sequenzia un nuovo coronavirus. Si identificano dei cluster familiari che fanno pensare a una trasmissione da uomo a uomo.*
- *11.01.20: il genoma del virus isolato da un paziente viene reso pubblico su virological.org e Genbank*
- *Si capisce che la trasmissione fra professionisti della salute può essere particolarmente alta e si adottano le indicazioni del WHO a riguardo*
- *13.01.20: primo caso di viaggiatore infetto identificato in Thailandia. Il giorno dopo identificato un viaggiatore in Giappone. Entrambi erano stati a Wuhan ma non al mercato*
- *20.01.20: diversi aeroporti in USA e Asia avviano lo screening con rilevazione della temperatura*
- *28.01.20: ci sono oltre 4500 casi confermati con oltre 100 morti.*
- *Rapida disamina sui coronavirus e precedenti epidemie:*
  - *coronavirus endemici, responsabili di circa 30% infezioni respiratorie, solitamente lievi.*
  - *2002: SARS-CoV sintomi respiratori gravi, incubazione media 4.6 giorni, nessun caso mortale fra bambini e adolescenti. Supporto ventilatorio*
  - *2012: MERS-CoV sintomi respiratori gravi, incubazione media 5 giorni. Ventilazione extracorporea*
  - *Non ci sono vaccini per questo tipo di patologie anche se ricerche si stanno facendo. Importanza dell'organizzazione e della prontezza di risposta fra esordio dei sintomi, segnalazione e isolamento per evitare la diffusione.*

Jasper Fuk-Woo Chan Lancet 15.02.20

Descrivono un cluster familiare di 5 persone con polmonite non spiegata dopo essere tornati da Wuhan, oltre a un sesto familiare che, pur non essendo stato a Wuhan, si infetta. È **la prova della trasmissione interumana del virus** e del trasporto del virus con gli spostamenti umani da città a città. Il 10 gennaio ricoverano due pazienti con polmonite atipica, poi fra 11 e 15 gennaio altri 5 membri della stessa famiglia vengono ricoverati in ospedale (età i due nonni di 65 e 66 anni, la loro figlia e suo marito di 37 e 36 anni, il

nipote di 10 anni e la suocera di 63 anni). Il **nipote di 10 anni** era asintomatico, eppure con polmonite virale rilevata solo tramite TAC eseguita per l'insistenza del genitore. La particolarità è che la suocera non aveva viaggiato a Wuhan e che è possibile che anche il nipote completamente asintomatico (ma in cui si isola il virus) abbia diffuso l'infezione. Infine il secondo nipote, che pure ha viaggiato con la famiglia a Wuhan, non si è infettato; aveva utilizzato la mascherina per tutto il tempo.

Xuan Jiang J Med Vir 13.02.20

Sul **tempo di incubazione** del nuovo coronavirus e la sua relazione con il periodo di isolamento dei positivi al test. La prima stima del tempo di incubazione è stata condotta utilizzando i dati di 10 casi confermati a Wuhan: 5.2 (4.1, 7.0). Poi su un campione di 88 persone (dai non pubblicati) il tempo di incubazione è risultato essere 6.4 (5.6, 7.7), ma questi dati non si riferivano a pazienti di cui fosse noto con esattezza il tempo di esposizione. Gli autori limitano invece l'osservazione a 50 casi con definizione del tempo di esposizione ed esordio dei sintomi e trovano un **tempo di incubazione di 4.9 (4.4, 5.5),** simile a quello della SARS 4.7 (4.3, 5.1) e della MERS 5.8 (5.0, 6.5). Spiegano la differenza fra varie stime, così come quelle per R_0, con l'uso di diversi database; concludono dunque che sulla base del tempo di incubazione da loro stimato **la misura di restrizione di 14 giorni è corretta** e deve proseguire e sollecitano i clinici e ricercatori a raccogliere le informazioni in maniera coerente riferendosi al *Disease Ontology* (disease-ontology.org), per la standardizzazione delle definizioni e indicatori. Suggeriscono, inoltre, che la via di trasmissione attraverso le acque reflue e il contatto non sia da escludere, visto che il virus è stato isolato nelle feci e sulle superfici.

Zhangkai J. Cheng Infection 18.02.20

Al momento della pubblicazione i casi si erano diffusi a 17 paesi oltre la Cina. Fa una revisione di quanto scritto in inglese e cinese e raccomanda la trasparenza e comunicazione sui casi, oltre alla condivisione delle informazioni come mezzo essenziale per ridurre la diffusione. **Il loro modello evidenzia una diffusione esponenziale con tempi per il raddoppio dei casi di 1.8 giorn**i. Fanno riferimento a due linee guida per la gestione del nuovo coronavirus: il documento del WHO e quello Cinese-4 edizione (che si differenziano un po' per la definizione di gravità e per l'indicazione all'uso di antivirali, cortisonici e antibiotici).

La condivisione della sequenza genica con il WHO ha permesso lo sviluppo di test specifici per la rilevazione dell'RNA virale (RT-PCR, *reverse transcription* PCR). La sequenziazione del genoma ha permesso di identificare l'origine del nuovo coronavirus nel pipistrello, con il serpente possibile reservoir. Pipistrelli e visoni potrebbero essere gli ospiti del nuovo coronavirus. Il recettore umano del coronavirus sembra essere l'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2), che è più presente nei polmoni di soggetti asiatici rispetto ai caucasici e afroamericani.

La quantificazione **di R_0 (*basic reproduction number*) è molto variabile nei diversi studi, da 1.4 a 6.7,** a causa dell'incertezza nell'identificazione dei casi asintomatici; 72% dei pazienti hanno più di 40 anni, 64%

sono uomini, 49% hanno una comorbidità. Il calcolo del tempo di raddoppio che loro fanno è pari a 1.8 giorni, invece in un altro studio risulta essere pari a 7.4 giorni (Li): lo spiegano con il numero incerto di casi asintomatici. L'evoluzione delle prossime settimane dovrebbe chiarire il quadro.

Xiao-Wei Xu BMJ 19.02.20

Studio retrospettivo sui primi **62 pazienti ricoverati in Cina** (dal 10 al 26 gennaio) **al di fuori della provincia di Wuhan**. Età media 42 anni, solo due hanno meno di 18 anni. Solo uno ricoverato in UTI, nessun morto, tutti infetti per trasmissione interumana, nessuno era stato al mercato di Wuhan. Sintomi più comuni febbre, tosse ed espettorato. Tempo medio di incubazione (dal contatto ai primi sintomi) 4 gg (3, 5) e dai primi sintomi al ricovero 2 gg (1, 4). **Sembra che i casi visti fuori da Wuhan siano meno gravi**.

Yan Bai JAMA research letter 21.02.20

Studiano un cluster familiare con 5 pazienti sintomatici e uno **asintomatico**. Fanno a tutti TAC torace e tampone nasofaringeo. Il 10 gennaio la giovane asintomatica viaggia a Wuhan, poi contatta nei successivi giorni i 5 familiari che poi diverranno sintomatici (tutti fra il 17 e il 26 gennaio). Il 26 febbraio il tampone è negativo, diventa positivo il 28 gennaio, torna negativo il 5 e 8 febbraio. Fino al giorno 11 febbraio non risulta avere sintomi. TAC torace del 37 e 31 gennaio negative. I cinque familiari infetti hanno TAC torace positiva (opacità a vetro smerigliato), tampone positivo e sintomi. Sembra quindi **che la fonte dell'infezione sia la paziente asintomatica**, in cui forse il primo tampone è falsamente negativo e che senza alcuna alterazione, neanche alla TAC polmonare, ha diffuso l'infezione. Non si sa al momento il meccanismo di trasmissione e deve essere confermato.

Rothan J Autoimm 26.02.20

Revisione di quanto si sa, di scarso interesse. Non ci son antivirali specifici ma l'utilizzo di alcuni antivirali ad ampio spettro sembra promettente.

Qi Lu J Med Vir 01.03.20

Aggiornamento dati al 7 febbraio: 26.359 casi sospetti, 31.225 casi confermati, 639 morti. Condivisione di gran parte del genoma con il coronavirus della SARS, ma non con quello di MERS, molto simile al coronavirus dei pangolini di Guangdong (potrebbero essere l'ospite intermedio). **È un virus poco resistente: viene inattivato a una temperatura di 56°C per 30 minuti, o con etanolo al 75%, disinfettanti a base di cloro e acido peracetico. Il recettore del virus (ACE2) è presente nei polmoni e anche nell'intestino umano, è più presente negli asiatici e nei maschi (questo spiegherebbe la diversa incidenza e l'escrezione anche tramite le feci**). I sintomatici infettano di più, ma anche gli asintomatici possono farlo. Non trasmissione verticale, campione di liquido amniotico, sangue cordonale, latte materno e tampone faringeo di **6 neonati** di madre infetta sono risultati negativi. Almeno **230 casi di soggetti pediatrici** (≤18 anni) sono

stati registrati in Cina fino al 6 febbraio. In generale **sintomi lievi in assenza di comorbidità sottostante**. Danno indicazioni di isolamento dei neonati di madre positiva in camera a pressione negativa o con filtraggio di aria (filtri HEPA) ma il tutto in analogia con MERS e SARS. I neonatologi dovrebbero indossare la maschera in caso di rianimazione di neonato di madre infetta (ma fino ad ora nessun caso segnalato).

Zhiliang Hu Sci China Life Sci 04.03.20

Caratteristiche cliniche di 24 casi asintomatici. Fanno uno screening con tampone a tutti i contatti di pazienti positivi fra il 28 gennaio e 9 febbraio a Nanjing. Di questi 5 sviluppano sintomi (lievi) durante il ricovero, a tutti fanno la TAC, 12 alterazioni tipiche, 5 alterazioni atipiche, 7 oltre ad essere asintomatici non hanno alterazioni alla TAC: sono mediamente i più giovani. Il periodo medio di negativizzazione del tampone è di 9.5 giorni. Sembra, dall'indagine epidemiologica che conducono, che siano in grado di infettare i contatti, che possono a loro volta anche manifestare sintomi gravi.

Yu Han J Med Vir 06.03.20

Revisione dei casi occorsi in Cina per comprendere meglio le caratteristiche di SARS-CoV-2.
Il virus appare estremamente contagioso, visto che rilevano alcuni casi occorsi fra soggetti a contatto anche per tempi brevi, in assenza di mascherina. Non si hanno certezze rispetto alla possibilità di contagio per via oro-fecale. Attenzione al contagio attraverso gli occhi. La gran parte dei cluster è intra-familiare. È possibile che si trasmetta da pazienti asintomatici, anche se in alcuni casi quella che appariva una trasmissione da soggetto asintomatico si è rivelata essere una situazione diversa (paziente con sintomi lievi). La trasmissione verticale sembra esclusa, ma sono necessari più informazioni sulla gravidanza e parto.

Dati sulle donne in gravidanza

Schwartz Viruses 10.02.20 (USA)

In assenza di osservazioni sull'impatto dell'infezione da nuovo Coronavirus nelle donne in gravidanza gli autori rivedono gli studi relativi ad altri coronavirus (SARS, MERS e altri) per cercare di trarre qualche indicazione. In generale le polmoniti, batteriche e virali, contratte in gravidanza hanno complicanze maggiori rispetto a quelle in donne non in gravidanza, con aumentato rischio di PROM, parto pretermine, ritardo di crescita intrauterina e morte fetale.
Durante la SARS del 2002 sono stati pochi i casi confermati di donne in gravidanza: la descrizione di casi sporadici (7 donne gravide di una coorte, 10 donne in un caso controllo, altre 7 donne) sembrano rilevare una mortalità fetale maggiore, con esiti avversi anche per la donna. In nessuno dei pochi casi in cui è stato testato il sangue cordonale è stato ritrovato il virus, per cui non sembra esserci trasmissione verticale. In alcuni casi le placente studiate hanno rilevato delle anomalie dovute ad alterazione del flusso sanguigno,

mentre non si evidenziava villite. Nelle indicazioni su isolamento e trattamento delle gravide infette con SARS si trova la separazione del neonato dalla madre per 10 giorni, controindicazione all'allattamento durante i 10 giorni.

Durante la MERS del 2012 i casi in gravidanza sono stati ancora meno e non sono stati riportati casi di trasmissione perinatale. La MERS, a differenza della SARS, nei soggetti sani è più lieve mentre è molto aggressiva nei soggetti con multimorbidità. Pochissimi casi su MERS e gravidanza, alcuni riferiscono esiti avversi per la madre e il feto altri nessuna compromissione della gravidanza. Non ci sono dati sulla trasmissione perinatale.

Durante l'epidemia in Cina di nuovo Coronavirus è stato segnalato un neonato infetto a 30 ore dal parto e un altro esposto a una nonna infetta e a sua madre (infettata dalla nonna): **sembra che più che la trasmissione verticale del virus le infezioni derivino dai contatti in ospedale (come per i professionisti): quindi grande attenzione alla prevenzione. L'infezione tramite il latte materno appare improbabile, come per le altre malattie a trasmissione via goccioline.**

Rasmussen SA Am J Obst 24.02.20

Raccomandazioni per i ginecologi per la gestione della donna gravida infetta. In realtà, in assenza di dati, si riferisce a SARS e MERS che ora appaiono piuttosto diversi e suggerisce misure di cautela. Isolamento della donna, precauzione per il contatto dei professionisti, misure di sostegno respiratorio, separazione del neonato. Simili indicazioni, con poche peculiarità, le ritroviamo in Chua MSQ, Favre G, Yang H e Liang H (vedi sotto). Le informazioni aggiuntive che riporta sono relate agli altri 9 casi di gravide infette che sono state descritte in un articolo in lingua cinese, quindi utile: 7 delle 9 donne partoriscono con TC. Tutte stanno bene (dei 10 neonati, un parto gemellare, nessuno si infetta ma uno nato pretermine sviluppa complicanze e muore in 9 giornata, non sembra per complicanze causate dall'infezione materna-vedi sotto Zhu H).

Huijun Chen Lancet 12.02.20

Sulla **trasmissione verticale in gravidanza** del nuovo coronavirus. **Coorte retrospettiva di 9 donne gravide** con polmonite da nuovo Coronavirus confermata (tampone faringeo positivo) ricoverate tra il 20 e 31 gennaio nell'ospedale di Wuhan. Valutano la presenza del virus nel liquido amniotico, sangue cordonale, faringe del neonato e nel latte materno. Sette delle nove donne avevano presentato febbre, altri sintomi tosse, mialgia, faringodinia e malessere. Distress fetale rilevato in due casi. Tutte partoriscono con taglio cesareo (ricoverate fra 36^{+2} settimane e 39^{+4} settimane) per indicazioni non sempre evidenti (la polmonite da Coronavirus è stata spesso l'unica indicazione al TC). Nessuna delle donne sviluppa malattia grave o muore. 9 nati sani, nessuna asfissia neonatale, Apgar score elevato in tutti sia a 1 (8-9) che a 5 minuti (9-10). I campioni di sangue cordonale, tampone faringeo, liquido amniotico e latte risultano negativi nei 6 casi in cui vengono eseguiti. Sembra quindi di poter concludere che **non c'è trasmissione verticale del nuovo**

coronavirus. **Gli autori sono cauti**: in questi 9 casi le donne non stanno peggio della popolazione generale, mentre normalmente influenza e coronavirus hanno decorso peggiore in donne gravide. I numeri sono piccoli e bisognerà confermare i dati. Inoltre, è possibile che non ci sia stata trasmissione verticale né danni ai feti a causa del breve tempo intercorso fra l'infezione e il parto. Anche **questi aspetti andranno quindi verificati nel futuro, su numeri più elevati e con tempo fra l'infezione e il parto più prolungato.**

Xiaotong Wang Clin Inf Dis 28.02.20

Parto pretermine a 30 SEG in donna infetta.

Donna gravida di 28 anni con febbre intermittente, iniziale tampone negativo ma TAC torace positiva, poi anche tampone positivo, era stata a Wuhan tre settimane prima. Infezione da nuovo Coronavirus. A 30 settimane, mentre è ricoverata, non si percepiscono più i movimenti fetale e il tracciato mostra assenza di variabilità nel battito. Si fa un TC di urgenza, nasce un maschio di 1800 grammi, **Apgar 9-10, con tutti gli esami negativi**. Alimentato con formula. Mai positivizzato. Dopo poco dimessi tutti e due in buona salute. Nessuno dei professionisti che ha assistito la donna, il parto e il neonato ha sviluppato malattia.

Monica Shi Qi Chua BJOG 04.03.2020

Raccomandazioni per il parto

Riferimento sempre alle precedenti raccomandazioni per il parto in caso di SARS.

Gravida che arriva in ospedale per il parto: screening per sintomi e fattori di rischio

Il personale che lavora allo screening deve vestire la maschera chirurgica e aderire alle norme per l'igiene delle mani

Se la donna ha la polmonite (indipendentemente dai contatti o viaggi) o se è positiva allo screening deve essere isolata in una camera a pressione negativa, dove condurrà il parto.

Queste donne devono essere seguite da personale dedicato che non assiste persone a basso rischio.

I professionisti che entrano nella sala di isolamento devono vestire camice usa e getta, mascherina chirurgica, guanti e protezione per gli occhi.

Quando si prenda il tampone nasofaringeo l'operatore dovrà usare una maschera con il filtro PAPR.

Tutti i professionisti dovrebbero essere formati all'utilizzo appropriato delle maschere con filtro (fitting)

Non ci sono terapie antivirali di provata efficacia. In corso di SARS i danni al feto erano dovuti ad alterazioni del flusso placentare da ipossia per polmonite grave materna, quindi importanza di sostenere la ventilazione in caso di sintomatologia importante.

Per il parto: sono ambigui indicando che in caso di SARS il virus era presente nelle secrezioni vaginali.

Raccomandano di preservare il neonato dal contatto con i fluidi materni

Considerare l'aspirazione di naso e faringe del neonato prima del primo respiro. Tagliare immediatamente il cordone e pulire bene il neonato. Se la madre è positiva non deve allattare finché si negativizza.

I medici nel team che assiste le gravide positive non assistono le altre pazienti e sono isolati durante il turno di 12 ore. Quindi sono gli altri professionisti che portano loro il cibo, i dispositivi ecc.

Guillaume Favre Lancet Infect Dis 04.03.2020

Raccomandazioni per la donna in gravidanza

Donna in gravidanza anche se asintomatica ma con storia di contatto o di viaggio nelle zone a rischio (parliamo della Cina): devono essere testate. Se positive e asintomatiche o con sintomi lievi a casa per due settimane. Poi ogni due mesi eco e doppler per verificare la crescita fetale. In caso di polmonite devono essere invece assistite in un centro di terzo livello. Ogni volta che sia possibile devono essere sostenute per un parto vaginale, riducendo inutile stress da chirurgia non necessaria. Il neonato di madre positiva deve essere separato dalla madre per due settimane e non allattato in questo periodo. Queste raccomandazioni devono essere adattate ai contesti locali e all'evoluzione e nuove conoscenze su coronavirus.

Yang Li Emerg Inf Dis aprile 2020

Un caso: donna di 30 anni con polmonite e poisitiva al virus che a 35 SEG va in ospedale per i sintomi. Partorisce con TC: liquidi negativi, compreso il latte. **Concludono contro la trasmissione verticale del virus**.

H. Yang Ultrasound Obstet Gynecol 04.03.2020

Opinione su coronavirus e gravidanza. La PCR da tampone può essere negativa in 30% dei casi. In generale le donne gravide sono un gruppo a rischio: in questo caso è interessante notare che il decorso sembra uguale a quello delle donne non gravide. Le due serie di nove donne gravide descritte (vedi sopra) indicano un quadro favorevole (solo una donna con diagnosi fatta due giorni dopo il parto ha avuto bisogno di ventilazione in terapia intensiva), senza trasmissione verticale del virus. Vista l'elevata contagiosità chi assiste il parto deve prendere ogni precauzione per evitare di contagiarsi. Per lo stesso motivo, anche in assenza di casi preoccupanti fra i neonati infetti, le indicazioni cinesi sono di tenere separato neonato e madre positiva per due settimane: alla madre si raccomanda di spremere il latte. Citano uno studio che dimostrerebbe una scarsa presenza di ACE2 nei tessuti di interfaccia materno-fetale, che spiegherebbe la scarsa gravità e assenza di trasmissione verticale. Pur in assenza di dati certi, la loro opinione è che l'infezione da covid-19 non costituisce da sola indicazione al TC. In caso di donna senza diagnosi, e visto che ci può essere una fase asintomatica, si consiglia comunque ai professionisti di prendere tutte le precauzioni visto che verosimilmente durante gli sforzi della fase espulsiva si produce aerosol (inoltre, è difficile per una donna al momento della fase espulsiva utilizzare la mascherina chirurgica).

Liang H, Acta Obstet Gynecol Scand. 2020 Mar 5

Raccomandazioni su coronavirus e gravidanza. Le raccomandazioni fornite non si discostano da quelle di Yang H e da Rasmussen. Informazioni aggiuntive si riferiscono al fatto che, oltre alle due serie di 9 donne gravide descritte in letteratura, si stima che almeno un centinaio di donne infette abbiano partorito in

questi mesi in Cina: nessuna di queste è morta. Ribadisce che non è noto se occorra una diffusione del virus tramite le secrezioni vaginali. Afferma inoltre che la combinazione Lopinavir/Ritonavir è stata quella più diffusamente utilizzata in gravidanza, nota per essere relativamente sicura in gravidanza.

Qing-Liang Zheng Reprod Develop Med 2020

Studiano la presenza di ACE2 (recettore per SARS-CoV-2) nell'interfaccia materno-fetale. Intanto affermano che il legame fra SARS-CoV-2 e ACE2 è meno intenso di quello con SARS-CoV. Poi documentano che ACE2 è molto scarsamente rappresentato in tutte le interfacce materno-fetali. In contrasto, verificano che AXL, porta di contatto per zikavirus, è molto sviluppato in alcune definite zone dell'interfaccia materno-fetale. Questo spiegherebbe la differenza nel rischio di trasmissione verticale fra zikavirus e covid19.

Dati sulla popolazione 0-18 anni

Kunling Shen World Journal of Pediatrics 07.02.20

30.01.20: 9692 casi confermati in Cina, di questi **29 sono casi pediatrici** (in soggetti di età compresa fra **1 mese a 17 anni**).

I pazienti infetti sintomatici sono la fonte principale di diffusione, ma anche gli asintomatici possono farlo: la trasmissione avviene attraverso le goccioline di saliva (*droplets*) e il contatto diretto. Tutti sono suscettibili. Fino ad ora **tutti i casi pediatrici sono lievi e nessun morto** è stato registrato in questa fascia di età. **Convocano un panel di esperti per formulare delle raccomandazioni**:

- periodo di incubazione da 1 a 14 giorni
- sintomi nei bambini: più spesso febbre, tosse secca, malessere, in altri casi sintomi respiratori come rinite, alcuni hanno sintomi gastroenterici con dolore addominale, nausea, vomito e diarrea
- nessun neonato di madre infetta è risultato positivo e per ora nessun caso fra neonati
- laboratorio: leucocitopenia, PCR e VES aumentata, **procalcitonina normale** *(vedi dopo Xia)*, tampone faringeo o ricerca escreato positivo
- radiografia del torace: quadro tipico di polmonite interstiziale
- definizione di caso sospetto, confermato, lieve, moderato e grave. In generale i casi pediatrici sono all'interno di un cluster familiare.
- la commissione definisce i criteri per la diagnosi differenziale, fornisce qualche indicazione su uso di antipiretici, interferone. Per il resto per nessun antivirale c'è evidenza di effetto. La terapia di supporto nei casi gravi deve sostenere la ventilazione e il circolo.
- si raccomandano misure di isolamento dei casi infetti e si ribadiscono le misure di prevenzione.

Zhi-Min Chen World Journal of Pediatrics 05.02.20

Stesse cose di Shen, più in breve con maggiore disamina delle **procedure da seguire negli ospedali** (lavaggio delle mani, pulizia delle superfici, utilizzo dei dispositivi per i professionisti e principi per il trasporto dei malati).

MinWei JAMA research letter 14.02.20

Studio retrospettivo, casi pediatrici ricoverati negli ospedali cinesi fino al 6 febbraio. **9 lattanti** (di cui 7 femmine) ricoverate: età 1-11 mesi. Due presentano febbre e due sintomi respiratori lievi. **Una asintomatica ma testata e trovata positiva sulla base dell'esposizione intrafamiliare**. Tutti hanno contratto l'infezione da un caso in famiglia: per 7/9 c'era un link con Wuhan, per uno nessun link per uno link non noto. Nessuno grave. Quindi, sorvegliare i contatti di adulti infetti, perché i lattanti possono infettarsi senza mostrare sintomi. Importanza per chi maneggia questi bambini di applicare bene le misure protettive (vista l'impossibilità, per i bambini piccoli, di usare la mascherina).

Cai Jiehao Clin Inf Dis 28.02.20

Fra il 19 gen e il 3 feb sono stati ricoverati **10 bambini/ragazzi** nell'ospedale di Shanghai. Ne vengono descritte le caratteristiche: età fra 3 e 131 mesi (**10 aa e 11 mesi**), sintomi febbre, tosse, faringodinia, naso chiuso, rinite con rinorrea e starnuti. Trattamento: uso di farmaci sintomatici, nessun bisogno di ossigeno, in rari casi di polmonite terapia antibiotica empirica. La febbre di solito si risolve in un giorno. Dimessi tutti senza problemi. **Tampone positivo in tutti entro 4-48 ore dall'inizio dei sintomi, negativo fra 6 e 22 giorni (media 12) dopo l'inizio dei sintomi**. Per 6 pz è stata fatta la ricerca fecale, positiva in 5. Cinque hanno fatto il test sulle urine, tutti negativi. Quindi, **andamento più lieve** rispetto agli adulti, non si raccomanda l'uso di antivirali (di cui non è nota l'efficacia) in casi lievi, è necessario testare per influenza virus A e B per la diagnosi differenziale con l'influenza stagionale. Non è raccomandata la terapia antibiotica in presenza di segni di polmonite non grave senza sovrinfezione batterica. Tutti i casi avevano avuto contatto con adulti di Wuhan. Un caso ha poi trasmesso l'infezione ai genitori, quindi il personale sanitario deve prendere precauzioni anche in presenza di bambini infetti. Il tempo medio di incubazione fra contatto con un adulto infetto ed esordio dei sintomi è di 6.5 giorni, di un giorno più lungo rispetto alla diffusione fra adulti. **Il tempo di eliminazione del virus nelle secrezioni sembra maggiore** nei bambini, inoltre la persistente presenza nelle feci suggerisce che l'intestino possa essere luogo di replicazione. Nessuno invece aveva viremia (mentre adulti con malattia più grave hanno avuto isolamento del virus nel sangue).

Kai-qian Kam Clin Inf Dis 28.02.20

Descrivono il caso di **un lattante di 6 mesi in salute** ma con **elevata carica virale per 16 giorni dal ricovero**. A Singapore dopo un primo caso importato dalla Cina il 23 gennaio, c'è stato un cluster (trasmissione locale) il 3 febbraio. Si tratta di una donna che lavora nel turismo a contatto con cinesi, suo marito e la loro domestica. Essendo tutti gli adulti ricoverati (febbre e mal di gola e tamponi positivi) viene ricoverato anche

il lattante di 6 mesi, asintomatico, no febbre, no tosse, saturazione ossigeno perfetta, che al momento del ricovero mostra un tampone positivo con carica elevata. Esclusa influenza. Il secondo giorno viremia, mentre feci e urine negative. Puntata di 38.5° C per un'ora durante la viremia poi più nulla. Tampone nasofaringeo quotidianamente positivo fino al giorno 16 di ricovero. Neutropenia in 8 giornata. In 9 giornata urine negative e feci positive, senza alcun sintomo gastrointestinale. **Esame su latte materno in 11° giornata negativo. Quindi, possibile rischio di infezione da bambini piccoli completamente asintomatici ma che diffondono il virus anche a lungo**.

Jianhui Wang Lancet Child Adolesc Health 07.02.20

Al 5 febbraio i paesi coinvolti risultano essere 23, i casi confermati dal laboratorio oltre 20.000 con oltre 400 morti, **100 i casi pediatrici con il più giovane di 30 ore di vita**. Si pensa che i neonati possano essere particolarmente suscettibili per cui vogliono sviluppare **un piano di emergenza per le TIN**. Prevedono misure per il ricovero, isolamento e dimissione sulla base di epidemie precedenti, ma **in assenza di un quadro epidemiologico attuale utile e informativo.** Il piano definisce i criteri diagnostici di infezione neonatale da SARS-Cov-2 che devono includere tutti e tre i criteri elencati: 1. almeno un sintomo fra instabilità della temperatura corporea, ipoattività, scarsa capacità di alimentarsi o tachipnea e 2. radiografia del torace positiva, inclusi quadri di opacità a vetro smerigliato uni o bilaterale, o area di consolidamento subsegmentale o lobulare multipla e 3. rischio anamnestico per infezione da nuovo coronavirus: un membro della famiglia o una delle persone che si prende cura del neonato ha ricevuto la diagnosi di malattia COVID-19, è stato in contatto stretto con un soggetto con infezione probabile o confermata, o in contatto stretto con soggetto con polmonite da causa sconosciuta, o abita o viaggia in aree epidemiche, o è stato in un mercato di animali vivi o a contatto stretto con animali selvatici nei 14 giorni precedenti l'esordio dei sintomi. In presenza di questi criteri il caso probabile diventa confermato sulla base del riscontro di laboratorio. Tutti i casi di neonato con infezione probabile o confermata dovrebbero essere ricoverati in TIN. Se la diagnosi è confermata il neonato va tenuto in camera singola per almeno 14 giorni. I criteri per la dimissione sono: assenza di febbre da tre giorni con miglioramento del quadro respiratorio, risoluzione di precedenti alterazioni radiologiche, due tamponi successivi a distanza di 48 ore negativi.

Zhu H. Transl Ped febbraio 2020

Descrizione di 10 neonati (9 parti di cui uno gemellare) di madre positiva. Le donne sviluppano sintomi prima del parto in 4 casi, al momento del parto in 2 casi e dopo il parto in 3 casi. Tutte hanno TAC torace positiva per polmonite virale. Ecografie fetali normali. **Sette dei nove parti avvengono con TC**. Ci sono 6 distress intrauterini, 3 PROM, 2 anomalie del liquido amniotico, 2 anomalie del cordone e una placenta previa. Nessuno dei neonati risulta positivo, 6 neonati sono prematuri e 2 SGA. **Un neonato prematuro** (34^{+5} settimane di gestazione) viene ricoverato a 30 minuti dalla nascita per dispnea e gemiti respiratori. In

8 giornata sviluppa shock intrattabile, insufficienza multiorgano, CID: **muore in 9 giornata**. Per il resto, 5 neonati stanno bene e sono stati dimessi e 4 sono in ospedale in condizioni stabili al momento della pubblicazione dell'articolo.

Anderson PO. Breastfeeding Medicine, 04.03.20

Gli **antivirali non passano nel latte** in misura rilevante, non sono dannosi per il lattante (già utilizzati nel passato) e vengono comunque neutralizzati nel passaggio gastrico.

Arthur I. Eidelman, MD, Editor-in-Chief of Breastfeeding Medicine, 04.03.20 (comunicazione personale)

I neonati di madri infette sono probabilmente già colonizzati, quindi continuare ad allattarli ha il potenziale vantaggio di trasmettere anticorpi protettivi tramite il latte. Quindi, **l'allattamento dovrebbe continuare con la madre attenta a praticare il lavaggio delle mani e a vestire la mascherina mentre allatta per ridurre l'esposizione del lattante al virus.**

Fang Li Arch Dis Child 04.03.20

Lettera, consigli sulla **gestione dei neonati positivi**. Riferiscono che ci sono stati 12 casi di infezione in neonati suggeriscono alcune misure per la gestione in ospedale (non dissimile dalla proposta di ***Jianhui Wang Lancet Child Adolesc Health 07.02.20***). Per la madre sospetta o confermata positiva il parto dovrebbe avvenire in **stanze a pressione negativa**. I neonati dovrebbero essere isolati e testati: se positivi in camera di isolamento, meglio se a pressione negativa. I professionisti che li assistono devono usare i DPI. Evitare l'allattamento finché la madre non migliora

Wei Xia Pediatric Pulmon 05.03.20

In che cosa differisce l'impegno polmonare in corso di SARS-CoV-2 nei bambini rispetto agli adulti.

Rivedono 20 bambini, età 1 giorno-14 anni e mezzo, con tampone positivo e segni di infezione respiratoria: 65% contatto intra-familiare., 60% febbre, 65% tosse. Nessuno grave. Aumenta la procalcitonina in 80% (a differenza dell'adulto) *(vedi sopra Kunling Shen che afferma il contrario)*. Coinfezione da altri virus o batteri comune (40%), interessamento unilaterale 30%, bilaterale 50%, nessuno 20%. Vari quadri: consolidamento con alone circostante (50%), lesione a vetro smerigliato (60%), opacità (20%), piccoli noduli (15%). Solo due dei 20 casi hanno tachipnea. Tutti guariscono senza sequele (tempo di ricovero da 8 a 20 giorni, media 13 gg).

Allegato 2. Infezioni da nuovo coronavirus (SARS-CoV-2): indicazioni per la prevenzione e controllo della trasmissione in ambito assistenziale

Si segnala che la definizione di caso utilizzata in questo documento è stata aggiornata nella circolare ministeriale del 09.03.2020. Per le ultime definizioni vedere pagina 3, capitolo Definizioni

INFEZIONI DA NUOVO CORONAVIRUS (SARS-COV-2)

INDICAZIONI PER LA PREVENZIONE E CONTROLLO DELLA TRASMISSIONE IN AMBITO ASSISTENZIALE

LA MALATTIA 2
Il virus 2
Caratteristiche cliniche 2
Trattamento 3
CARATTERISTICHE EPIDEMIOLOGICHE 4
Vie di trasmissione 4
Trasmissione in gravidanza 6
Periodo di incubazione 6
Periodo e tasso di contagiosità 6
Guarigione e interruzione dell'isolamento 7
Sensibilità ai disinfettanti 7
SORVEGLIANZA E DIAGNOSI 8
Definizione di caso 8
Caso sospetto di COVID 19 che richiede esecuzione di test diagnostico 8
Caso probabile 8
Caso confermato 8
Definizione di 'contatto stretto' 8
Criteri per l'esecuzione dei tamponi 9
PRECAUZIONI DI ISOLAMENTO NEI CONFRONTI DEL MALATO 10
Precauzioni di isolamento 10
Precauzioni per ridurre la dispersione di droplet da parte del malato 12
Dispositivi di protezione individuale 12
Procedure che generano aerosol 18
Procedure di vestizione e svestizione 18
Vestizione: nell'anti-stanza/zona filtro 18
Svestizione: nell'anti-stanza/zona filtro 18
Stanze di isolamento 19
Pulizia in ambienti sanitari[18] 19
Eliminazione dei rifiuti 20
Attività odontoiatrica 20
ALLEGATO 1 Svestizione per attività odontoiatriche 22

LA MALATTIA

Il virus[1]

I coronavirus (CoV) sono un'ampia famiglia di virus respiratori che possono causare malattie da lievi a moderate, dal comune raffreddore a sindromi respiratorie come **la MERS (sindrome respiratoria mediorientale, *Middle East respiratory syndrome*) e la SARS (sindrome respiratoria acuta grave, *Severe acute respiratory syndrome*).** Sono chiamati così per le punte a forma di corona che sono presenti sulla loro superficie.

I coronavirus sono **comuni in molte specie animali** (come i cammelli e i pipistrelli) ma in alcuni casi, se pur raramente, possono evolversi e infettare l'uomo per poi diffondersi nella popolazione. Un nuovo coronavirus è un nuovo ceppo di coronavirus che non è stato precedentemente mai identificato nell'uomo. In particolare**,** quello denominato provvisoriamente all'inizio dell'epidemia 2019-nCoV, non è mai stato identificato prima di essere segnalato a Wuhan, Cina a dicembre 2019.

Nella prima metà del mese di febbraio l'International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV), che si occupa della designazione e della denominazione dei virus (ovvero specie, genere, famiglia, ecc.), ha **assegnato al nuovo coronavirus il nome definitivo: "Sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2" (SARS-CoV-2).** Ad indicare il nuovo nome sono stati un gruppo di esperti appositamente incaricati di studiare il nuovo ceppo di coronavirus. Secondo questo pool di scienziati il nuovo coronavirus è fratello di quello che ha provocato la Sars (SARS-CoVs), da qui il nome scelto di SARS-CoV-2. Il nuovo nome del virus (SARS-Cov-2) sostituisce quello precedente (2019-nCoV).

Sempre nella prima metà del mese di febbraio (precisamente l'11 febbraio) l'OMS ha annunciato che la **malattia respiratoria causata dal nuovo coronavirus è stata chiamata COVID-19**. La nuova sigla è la sintesi dei termini CO-rona VI-rus D-isease e dell'anno d'identificazione, 2019.

Caratteristiche cliniche

I sintomi più comuni di un'infezione da coronavirus nell'uomo includono febbre, tosse, difficoltà respiratorie. Nei casi più gravi, l'infezione può causare polmonite, sindrome respiratoria acuta grave, insufficienza renale e persino la morte[1]. Le persone più suscettibili alle forme gravi sono gli anziani e quelle con malattie pre-esistenti, quali diabete e malattie cardiache.

Dato che i sintomi provocati dal nuovo coronavirus sono aspecifici e simili a quelli del raffreddore comune e del virus dell'influenza, **per confermare la diagnosi è necessario effettuare esami di laboratorio**. **Sono a rischio di infezione le persone che vivono o che hanno viaggiato in aree infette dal nuovo coronavirus, soprattutto in Cina oppure in zone con presunta trasmissione comunitaria; l'Organizzazione Mondiale della Sanità pubblica giornalmente bollettini che descrivono la diffusione del virus nei diversi paesi**.[2]

Gli studi pubblicati fino a questo momento[3] su pazienti ospedalizzati, soprattutto a Wuhan in Cina, riportano una **età mediana dei casi di 50 anni**, con una leggera predominanza di uomini; approssimativamente nel 25% dei casi il decorso clinico è stato grave e sono state necessarie cure in terapia intensiva con ricorso alla

[1] http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=5337&area=nuovoCoronavirus&menu=vuoto

[2] https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports

[3] del Rio C, Malani PN. COVID-19—New Insights on a Rapidly Changing Epidemic. JAMA. Published online February 28, 2020. doi:10.1001/jama.2020.3072

ventilazione meccanica nel 10% dei casi; altri studi riportano invece un decorso clinico più benigno nei giovani adulti e nei bambini e fuori dell'area di Wuhan. **In generale, la presentazione clinica è stata caratterizzata da febbre nell'83% - 98% dei pazienti, tosse secca nel 76% - 82% dei casi e affaticamento o dolori muscolari nell'11% - 44% dei casi**. Sono stati riportati altri sintomi come mal di testa, faringodinia, dolore addominale e diarrea. Tra i parametri di laboratorio alterati sono stati riportati leucopenia (70%), tempo di protrombina prolungato (58%) e lattato deidrogenasi elevata (40%). **Le radiografie del torace sono caratterizzate da lesioni infiltrative bilaterali diffuse e la TAC dimostra infiltrati a "vetro smerigliato o *ground glass*" (GG)** multifocali bilaterali.

La maggior parte delle persone infettate con COVID-19 presenta un quadro clinico non grave e guarisce. **Approssimativamente, l'80% dei pazienti con conferma di laboratorio ha una malattia da lieve a moderata**, inclusi casi con e senza polmonite, **il 14% ha una malattia grave** (dispnea, frequenza respiratoria ≥30/minuto, saturazione dell'ossigeno ≤93%, rapporto PaO2/FiO2 <300, e/o infiltrati polmonari >50% del polmone in 24-48 ore) e **il 6 % presenta un quadro critico** (insufficienza respiratoria, shock settico, e /o insufficienza multiorgano). Sono stati segnalati casi asintomatici, ma secondo un recente report dell'OMS, sembra che la maggioranza dei casi che sono asintomatici al momento del test sviluppino successivamente la malattia.[4]

Le persone a maggior rischio di malattia grave e decesso sono le persone con più di 60 anni e quelle con patologie intercorrenti come ipertensione, diabete, malattia cardiovascolare, malattia respiratoria cronica e tumore. Nei bambini la malattia appare relativamente rara e con sintomi lievi; approssimativamente il 2,4% dei casi totali aveva meno di 19 anni. Una piccola proporzione di questi ha sviluppato quadri clinici gravi (2,5%) o critici (0,2%).

Sulla base dei dati disponibili, si può stimare che la mediana dell'intervallo tra insorgenza dei sintomi e guarigione clinica è approssimativamente di due settimane per i casi con sintomatologia lieve e pari a 3-6 settimane per i pazienti con malattia grave o critica. L'intervallo di tempo tra insorgenza dei sintomi e progressione ad un quadro clinico grave, inclusa l'ipossia, è di 1 settimana. Tra i pazienti deceduti l'intervallo di tempo tra insorgenza dei sintomi e decesso varia tra 2-8 settimane[3].

La letalità di COVID-19 è difficile da stimare*, come avviene per tutte le infezioni emergenti nelle fasi iniziali,* perché vengono tipicamente diagnosticati per primi i casi più gravi e di conseguenza il denominatore non include i casi a decorso clinico benigno, che non richiedono ospedalizzazione. Inoltre, vi può essere un periodo di 2-3 settimane tra l'insorgenza dei sintomi, la diagnosi e l'esito clinico. **La letalità riportata in Cina è intorno al 2,5%;** con modelli matematici che hanno tenuto conto anche di casi non segnalati, **la letalità stimata è più bassa ed intorno all'1%** (LC 95% 0.5%-4%).[5]

Trattamento

Il trattamento del paziente con COVID-19 è simile a quello di altre polmoniti virali e si basa primariamente su terapia di supporto e supporto respiratorio quando necessario; l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha pubblicato un documento per la gestione clinica dei casi di COVID-19[6]. Il ricorso ai corticosteroidi non è raccomandato[7]. Evidenze aneddotiche suggeriscono che il Remdesivir, un farmaco che inibisce la trascrizione dell'RNA virale possa essere utile e sono in corso trial clinici. In aggiunta, sono stati utilizzati anche il lopinavir/ritonavir sulla base di evidenze di efficacia negli animali infettati con MERS-CoV, ma non è sicuro

[4] WHO Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), 16-24 February 2020

[5] Ilaria Dorigatti, Lucy Okell, Anne Cori et al. Report 4: Severity of 2019-novel coronavirus (nCoV). Imperial College, Febbario 2020

[6] WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: Interim Guidance

[7] del Rio C, Malani PN. COVID-19—New Insights on a Rapidly Changing Epidemic. JAMA. Published online February 28, 2020. doi:10.1001/jama.2020.3072

che tali evidenze siano trasferibili all'uomo nelle infezioni da COVID-19. Recentemente la Cina ha approvato l'utilizzo di favilavir, un farmaco antivirale utilizzato per l'influenza come farmaco in studio per COVID-19. In totale vi sono più di 100 trial clinici in corso.

CARATTERISTICHE EPIDEMIOLOGICHE

Vie di trasmissione

La infezione COVID-19 si trasmette nella maggior parte dei casi attraverso **contatti stretti in ambienti chiusi tra persona e persona, per esposizione a goccioline ("*droplets*") emesse con la tosse o gli starnuti**. Si può anche trasmettere per **contatto diretto o indiretto con le secrezioni**, ad esempio attraverso le mani contaminate (non ancora lavate) che toccano bocca, naso o occhi. La **trasmissione per via aerea (cioè a distanza superiore ad un metro), non è considerata la via principale di trasmissione** e le misure in questo senso sono a scopo cautelativo[8]; **secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità la trasmissione per via aerea non è ancora adeguatamente documentata, anche se è possibile nel corso di procedure invasive che generano aerosol**[9-10].

Il virus è stato trovato anche nelle feci, tuttavia la via oro-fecale non appare allo stato attuale una via rilevante per la diffusione del virus e sono necessarie ulteriori evidenze per considerarla una via effettiva di trasmissione[8].

La trasmissione si verifica quando c'è un contatto stretto con un caso sintomatico. La definizione di contatto stretto è riportata successivamente. Secondo i dati attualmente disponibili, le persone sintomatiche sono la causa più frequente di diffusione del virus.

L'OMS, sulla base dei dati fino a questo momento disponibili, considera non frequente l'infezione da nuovo coronavirus prima che sviluppino sintomi. La via principale di trasmissione è infatti attraverso i *droplet* respiratori eliminati nell'ambiente da qualcuno che sta tossendo. Il rischio di trasmissione di COVID-19 da qualcuno che non ha alcun tipo di sintomi è molto basso. Tuttavia, molte persone con COVID-19 presentano solo sintomi lievi, soprattutto all'inizio della malattia. E', quindi, possibile infettarsi con COVID-19 per contatto con qualcuno che fa, ad esempio qualche colpo di tosse senza presentare altri sintomi. L'OMS sta portando avanti ricerche specifiche per chiarire questo aspetto. [11]

La tabella 1 illustra i diversi meccanismi di trasmissione di interesse per la infezione COVID-19 ed esempi di altre malattie di comune osservazione che si trasmettono in modo analogo.

Tabella 1 – Meccanismi di trasmissione di COVID-19 in confronto ad altre malattie infettive

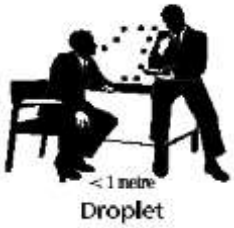
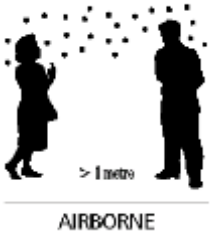
Meccanismo di trasmissione	Significato	Esempio di altre malattie infettive/patogeni che

[8] ECDC. Personal protective equipment (PPE) needs in healthcare settings for the care of patients with suspected or confirmed novel coronavirus (2019-nCoV). February 2020.

[9] Why does WHO recommend contact and droplet precautions and not routine use of airborne precautions for healthcare workers providing care to patients with suspected/confirmed 2019-nCoV infection? (https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-on-infection-prevention-and-control-for-health-care-workers-caring-for-patients-with-suspected-or-confirmed-2019-ncov)

[10] WHO Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), 16-24 February 2020

[11] https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-coronaviruses

			seguono questa via di trasmissione
Contatto: a) diretto		Trasferimento di microrganismi per contatto diretto con una persona infetta e colonizzata (girare un paziente, lavarlo o effettuare altre pratiche assistenziali che comportino il contatto fisico)	Virus respiratori nei bambini, diarrea da *Clostridium difficile*, diarrea da altri patogeni se il paziente è incontinente, scabbia, varicella e zoster febbri emorragiche, ferite secernenti, infezioni di ustioni estese
Contatto: b) indiretto		Trasferimento di microrganismi per il contatto indiretto con oggetti inanimati (contatto con strumenti contaminati, guanti contaminati, mani del personale di assistenza contaminate)	
Goccioline di Flügge (Droplet)		Trasmissione attraverso goccioline grandi (≥ 5µm di diametro) generate dal tratto respiratorio del paziente fonte attraverso la tosse, starnuti o durante procedure quali broncoscopia o aspirazione delle secrezioni respiratorie. Queste goccioline vengono espulse a distanze brevi (< 1 metro)***** e si depositano sulle mucose nasali od orali del nuovo ospite. Non rimangono sospese nell'aria	Virus respiratori, quali RSV, influenza, parainfluenza, rinovirus (sopravvivono nell'ambiente e possono essere trasmessi anche per contatto con le superfici e le mani) *Haemophilus influenzae* tipo B, *Neisseria mengitidis*, *Bordetella pertussis* (non sopravvivono nell'ambiente o sulle mani)
Via aerea		Disseminazione di microrganismi per aerosolizzazione. I microrganismi sono contenuti in piccole particelle che derivano dall'essiccamento dei *droplet* più grandi (droplet nuclei, < 5µm di diametro) oppure in particelle di polvere che contengono esfoliazioni cutanee. Rimangono disperse nelle correnti aeree per lunghi periodi di tempo e possono essere trasmesse a distanza	Tubercolosi, varicella, herpes zoster, morbillo, vaiolo, febbri emorragiche con polmonite

*** La distanza di 1 metro è quella considerata come area di sicurezza per le malattie infettive a trasmissione respiratoria; alcuni studi sulla SARS hanno però evidenziato che in alcuni casi le goccioline possono viaggiare per distanze più lunghe (esempio 2 metri)**

Trasmissione in gravidanza

Secondo l'Istituto Superiore di Sanità[12] **non vi sono per ora evidenze a favore della trasmissione verticale**, cioè dalla madre al feto. Nei primi 19 casi di donne in gravidanza e neonati nati da madri con sintomatologia clinica da COVID-19 descritti in letteratura, infatti, il virus non è stato rilevato nel liquido amniotico o nel sangue neonatale prelevato da cordone ombelicale.

Il virus responsabile della COVID-19 **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.

Periodo di incubazione

Il periodo di incubazione varia tra 1 a 14 giorni, con una mediana di 5-6 giorni, anche se sono stati descritti alcuni casi con periodo di incubazione più lungo. I 14 giorni rappresentano il limite massimo di precauzione.[13]

Periodo e tasso di contagiosità

La malattia inizia ad essere contagiosa **durante il periodo prodromico a partire da quando compaiono i primi sintomi.** Un recente studio su 18 pazienti[14] di cui 17 sintomatici ed 1 asintomatico evidenzia come **la carica virale più elevata sia stata riscontrata subito dopo l'inizio della sintomatologia, con cariche virali maggiori nel naso che non nella gola.** Il pattern di diffusione del virus sembra quindi molto più simile a quello dell'influenza che non a quello dei pazienti infettati dalla SARS.

Due *case-report* hanno ipotizzato la trasmissione da pazienti asintomatici, ma in un uno dei due report il caso indice è poi invece risultato essere sintomatico. Per essere sicuri del ruolo eventualmente giocato da pazienti asintomatici sono necessarie evidenze basate su casistiche più ampie.

Sono in corso ulteriori studi per definire meglio la fase di contagiosità dell'infezione, sia per quanto concerne i pazienti asintomatici che i casi paucisintomatici ed è, quindi, essenziale che **i contatti stretti mantengano scrupolosamente la quarantena raccomandata per 14 giorni**.

Il tasso netto di riproduzione dell'infezione (R0) (ossia il numero di casi secondari prodotti da un singolo caso in una popolazione suscettibile) per SARS-CoV-2, anche se ancora in via preliminare, è stimato essere tra 2 e 3, il che suggerisce la capacità di questo virus di provocare una diffusione pandemica.

E' stato stimato che circa 2/3 dei casi esportati dalla Cina nel resto del mondo non siano stati riconosciuti (numero di casi identificati nei diversi paesi sulla base di quelli attesi in ragione degli scambi aerei).[15]

[12] Epicentro. COVID-19: gravidanza, parto e allattamento. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/gravidanza-parto-allattamento

[13] https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-coronaviruses

[14] Zou L, Ruan F, Huang M et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. New Engl J Med February 19, 2020 DOI: 10.1056/NEJMc2001737

[15] Sangeeta Bhatia, Natsuko Imai, Gina Cuomo-Dannenburg et al. Report 6: Relative sensitivity of international surveillance. Imperial College London, Febbraio 2020.

Guarigione e interruzione dell'isolamento

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.[16]

Sensibilità ai disinfettanti

Non esistono ancora dati specifici su SARS-COV-2 ma, secondo una recente revisione sistematica[17], i coronavirus umani come il coronavirus della Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS), il coronavirus della Middle East Respiratory Syndrome (MERS) o i coronavirus umani endemici vengono inattivati efficacemente da procedure di disinfezione delle superfici con agenti comuni, quali ad esempio, etanolo al 62-71%, perossido di idrogeno allo 0,5% o ipoclorito di sodio allo 0,1% in 1 minuto. Altri agenti biocidi quali il benzalconio cloruro allo 0,05-0,2% o la clorexidina digluconata allo 0,02% sono meno efficaci.

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, non esistono ancora dati sulla stabilità di SARS-COV-2 sulle superfici ambientali. Dati di laboratorio dimostrano che la persistenza di SARS-CoV e MERS-CoV sulle superfici dipende da diversi fattori quali la temperatura, l'umidità e il tipo di superficie.

[16] Circolare del Ministero della Salute del 24/2/2020

[17] G. Kampf, D. Todt, S. Pfaender, E. Steinmann. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents, Journal of Hospital Infection, 2020,

SORVEGLIANZA E DIAGNOSI

Definizione di caso

La definizione di caso si basa sulle informazioni attualmente disponibili e può essere rivista in base all'evoluzione della situazione epidemiologica e delle conoscenze scientifiche disponibili.[18]

Caso sospetto di COVID 19 che richiede esecuzione di test diagnostico

Una persona con infezione respiratoria acuta (insorgenza improvvisa di almeno uno tra i seguenti segni e sintomi: febbre, tosse e difficoltà respiratoria) che richiede o meno il ricovero ospedaliero

E

che soddisfi almeno uno dei seguenti criteri epidemiologici (riferiti al periodo di tempo dei 14 giorni precedenti la comparsa dei segni e dei sintomi):

- essere un **contatto stretto di un caso confermato o probabile** di COVID-19

oppure

- **essere stato in zone con presunta trasmissione comunitaria**.[19]

Caso probabile

Un caso sospetto il cui risultato del test per SARS-CoV-2 è dubbio o inconcludente utilizzando protocolli specifici di Real Time PCR per SARS-CoV-2 presso i Laboratori di Riferimento Regionali individuati o è positivo utilizzando un test pan-coronavirus.

Caso confermato

Un caso con una conferma di laboratorio effettuata presso il laboratorio di riferimento dell'Istituto Superiore di Sanità per infezione da SARS-CoV-2, indipendentemente dai segni e dai sintomi clinici.

Definizione di 'contatto stretto'

Il contatto stretto di un caso possibile o confermato è definito come[20]:

- 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 (ad 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 maggiore a 15 minuti**;
- una persona che si è trovata **in un ambiente chiuso** (ad 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**;

[18] Circolare del Ministero della Salute 0006360-27/02/2020

[19] L'Organizzazione Mondiale della Sanità pubblica giornalmente bollettini che descrivono il livello di diffusione del virus nei diversi paesi https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports. In Italia, la classificazione delle diverse zone in ragione della diffusione del virus è oggetto del DPCM 1 marzo 2020 "Ulteriori disposizioni attuative…"

[20] Circolare del Ministero della Salute 0006360-27/02/2020

- un **operatore sanitario od altra persona che fornisce assistenza diretta** ad 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 od 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).

Il collegamento epidemiologico può essere avvenuto entro un periodo di 14 giorni prima dell'insorgenza della malattia nel caso in esame.

Criteri per l'esecuzione dei tamponi

L'esecuzione dei tamponi nasofaringeo e orofaringeo deve essere riservata a tutti i casi sospetti di COVID-19 (vedi definizione precedente) ed a coloro che presentano un quadro clinico di polmonite interstiziale[21], anche in assenza di criteri epidemiologici[22].

L'esecuzione di tamponi nasofaringeo e orofaringeo **non dovrà essere effettuata in soggetti asintomatici**.

[21] Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare. Aggiornamento indicazioni per la diagnosi di infezioni da SARS-CoV-2. PG/2020/0174825 del 27/02/2020

[22] Nota del Ministero della Salute 5443-22/02/2020-DGPRE COVID-2019. Nuove indicazioni e chiarimenti. Nota 5889-25/02/2020-DGPRE Richiamo in ordine a indicazioni fornite con la circolare del 22 febbraio 2020. Parere del Consiglio Superiore di sanità

PRECAUZIONI DI ISOLAMENTO NEI CONFRONTI DEL MALATO

Le misure nei confronti del malato devono essere mirate a ridurre il rischio di trasmissione di COVID-19; la trasmissione del virus si può realizzare attraverso:

- il contatto con il paziente e/o con le sue secrezioni;
- il contatto con oggetti o superfici contaminate.

Precauzioni di isolamento

Come sopra sottolineato, **vi è accordo a livello mondiale sul fatto che i meccanismi di trasmissione più frequenti e acclarati per COVID-19 sono**:

- **la trasmissione per contatto diretto** (con il paziente) o **indiretto** (oggetti inanimati contaminati dal paziente),
- **la trasmissione attraverso le goccioline respiratorie** (*droplet* >= 5 µm di diametro) espulse dal paziente e in grado di infettare persone a contatto con il paziente (a distanza di 1 metro, anche se in alcuni casi potrebbero arrivare a 2 metri);
- **la trasmissione per via aerea** (disseminazione dei virus attraverso piccole particelle < 5 µm di diametro che derivano dall'essicamento dei *droplet* più grandi) durante l'esecuzione di procedure invasive che generano aerosol.

LA **TRASMISSIONE PER VIA AEREA DA PAZIENTI CON COVID19, IN ASSENZA DI PROCEDURE CHE GENERANO AEROSOL, NON È AL MOMENTO ADEGUATAMENTE DOCUMENTATA.**

In via cautelativa alcune istituzioni raccomandano di aggiungere alle precauzioni da contatto e per *droplet* quelle per via aerea, anche quando non si eseguono procedure in grado di generare aerosol. **L'Organizzazione Mondiale della Sanità ritiene, invece, che siano sufficienti le precauzioni standard, da contatto, da *droplet* e, solo quando si eseguono procedure invasive che generano aerosol, quelle per via aerea.**

La Tabella 2 sintetizza le principali precauzioni di isolamento per COVID-19, che includono:

- **precauzioni standard per l'assistenza a tutti i pazienti**: igiene delle mani e respiratoria, utilizzo di dispositivi di protezione individuale appropriati (in relazione alla valutazione del rischio), buone pratiche di sicurezza nell'utilizzo di aghi per iniezioni, eliminazione sicura dei rifiuti, gestione appropriata della biancheria, sanificazione ambientale e sterilizzazione delle attrezzature utilizzate sul paziente;
- **precauzioni per la prevenzione di malattie trasmesse per contatto diretto e *droplet*** nell'assistenza di casi sospetti o accertati di COVID-19 (guanti, maschera, occhiali di protezione/visiera, grembiule/camice impermeabile; stanza di isolamento);
- **precauzioni per la prevenzione di malattie trasmesse per via aerea** quando si eseguono procedure in grado di generare aerosol nell'assistenza di casi di COVID-19 (facciale filtrante, stanza di isolamento respiratorio).

E' importante assicurare che vengano seguite in modo corretto e coerente le **misure di sanificazione ambientale e di disinfezione**. La pulizia attenta delle superfici ambientali con acqua e detergente e l'utilizzo dei comuni disinfettanti ospedalieri (ad esempio ipoclorito di sodio) è appropriato e sufficiente. I dispositivi medici e le attrezzature, la biancheria, gli utensili per la distribuzione dei pasti e i rifiuti ospedalieri devono essere gestiti in accordo con le procedure di sicurezza di routine.

E', inoltre, importante **limitare il numero di operatori che sono in contatto con un paziente con infezione sospetta o accertata da 2019-nCoV e mantenere un registro di tutte le persone che entrano** nella stanza del paziente.

Tabella 2 – Precauzioni raccomandate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità per la prevenzione di COVID-19

Quali precauzioni	In quali casi	In cosa consistono
Precauzioni standard	Nell'assistenza diretta a tutti i pazienti	• **Igiene delle mani**: frizione con prodotti idroalcolici oppure lavaggio con acqua e sapone (preferire il frizionamento alcolico se le mani non sono visibilmente sporche; utilizzare il lavaggio con acqua e sapone se le mani sono visibilmente sporche). **Prima**: di toccare un paziente, di una procedura pulita o asettica. **Dopo**: l'esposizione a liquidi biologici, aver toccato un paziente, aver toccato le superfici ambientali intorno al paziente • **Igiene respiratoria:** 1) tutti i pazienti devono coprire bocca e naso con un fazzoletto di tessuto o con l'incavo del gomito quando tossiscono o starnutiscono; 2) rendere disponibili le mascherine chirurgiche per i pazienti con sospetta infezione da 2019-nCoV nelle stanze di attesa o nelle stanze ove è stato attuato il *coorting* dei pazienti; 3) effettuare l'igiene delle mani dopo il contatto con secrezioni respiratorie. • **Guanti:** Quando si prevede di toccare sangue, liquidi organici e oggetti contaminati • **Protezione della bocca (mascherina):** Durante procedure che possono provocare la contaminazione della bocca e del viso con sangue o liquidi organici ▪ **Protezione degli occhi (occhialini, ecc.):** Durante procedure che possono provocare la contaminazione della congiuntiva e del viso con sangue o liquidi organici (induzione della tosse, broncoscopia, intubazione, interventi chirurgici vascolari o ortopedici, ostetricia, pronto soccorso, autopsia) ▪ **Protezione del corpo (grembiule, ecc.):** Durante procedure che possono provocare la contaminazione dei vestiti con sangue o liquidi organici.
Precauzioni trasmissione da contatto e *droplets* (in aggiunta alle precauzioni standard)	Casi sospetti o accertati di COVID-19	▪ **Guanti:** prima di entrare nella stanza e nell'assistenza al paziente ▪ **Protezione della bocca (mascherina)**: Quando si è a < 1 metro di distanza dal paziente nell'assistenza a casi sospetti ▪ **Protezione degli occhi (occhialini, ecc.):** Quando si è a < 1 metro di distanza dal paziente ▪ **Protezione del corpo (grembiule, ecc.):** prima di entrare nella stanza se si prevede il contatto con il paziente o l'ambiente ▪ **Stanza di isolamento:** stanza singola adeguatamente ventilata (almeno 60 L/s), mantenere le porte chiuse. Evitare di far muovere e trasportare i pazienti fuori dalla loro stanza a meno che non sia clinicamente necessario. Utilizzare

Quali precauzioni	In quali casi	In cosa consistono
		attrezzature radiologiche portatili e/o altre attrezzature diagnostiche dedicate. Se il trasporto è necessario, utilizzare vie predefinite di trasporto per minimizzare l'esposizione dello staff, di altri pazienti e visitatori e assicurarsi che il paziente indossi la mascherina; ▪ **Attrezzature:** monouso oppure dedicate a ciascun paziente (ad es. stetoscopi, manicotti per la misurazione della pressione, termometri); se condivise tra pazienti, devono essere pulite è disinfettate tra successivi utilizzi (ad es. utilizzando alcol etilico al 70%) ▪ **Pulizia ambientale:** pulire e disinfettare periodicamente le superfici con le quali il paziente è in contatto
Via aerea (in aggiunta alle precauzioni da contatto e droplets)	Casi sospetti o accertati di COVID-19 nel corso di procedure in grado di generare aerosol	▪ **Protezione delle vie aeree:** FFP2/FFP3 per procedure che provocano aerosol. E' necessario eseguire sempre il check di tenuta stagna. ▪ **Stanza di isolamento a pressione negativa:** stanza con ventilazione a pressione negativa e 6 ricambi aria/ ora

Precauzioni per ridurre la dispersione di droplet da parte del malato

Per ridurre il rischio che un malato di COVID-19 contamini le persone che gli sono vicine o le superfici con goccioline infette, è opportuno che il paziente copra il naso e la bocca mentre tossisce. Ciò può essere realizzato:

- facendogli indossare una maschera chirurgica, se in presenza di altre persone, quando non è ancora isolato in una stanza di isolamento con ventilazione a pressione negativa. Non è opportuno, invece, fargli indossare una maschera filtrante con valvola, perché questa aumenterebbe il rischio di dispersione nell'ambiente del virus.
- In mancanza di una mascherina chirurgica, facendogli coprire bocca e naso con un fazzoletto.

La maschera chirurgica deve coprire bene il naso, la bocca e il mento. La maschera deve essere cambiata se diviene umida, si danneggia o si sporca. Chi la indossa deve fare attenzione a non toccare la superficie della mascherina, ma solo i lacci dietro la testa.

Dispositivi di protezione individuale

La selezione del tipo di DPI deve tenere conto del rischio di trasmissione di COVID-19; questo dipende da:

- **il tipo di paziente**: i pazienti più contagiosi sono quelli che presentano tosse; se indossano una maschera chirurgica o si coprono naso e bocca con un fazzoletto la contagiosità si riduce notevolmente;
- **il tipo di contatto assistenziale**: il rischio aumenta quando il contatto è ravvicinato (< 1 metro) e prolungato (> 15 minuti) e quando si eseguono procedure in grado di produrre aerosol delle

secrezioni del paziente (nebulizzazione di farmaci, intubazione, rianimazione, induzione dell'espettorato, broncoscopia, ventilazione non invasiva).

Il corretto utilizzo dei Dispositivi di Protezione Individuale è responsabilità dell'operatore, che dovrà utilizzare le tipologie di DPI messe a disposizione dal Datore di Lavoro in ragione della valutazione del rischio.

Per ridurre il consumo eccessivo di DPI e prevenire la loro carenza è opportuno che gli operatori **evitino di entrare nella stanza in cui sia ricoverato un caso sospetto/accertato di COVID-19 se ciò non è necessario a fini assistenziali**. E' anche opportuno considerare di **raggruppare le attività per minimizzare il numero di ingressi nella stanza** (ad esempio, controllo dei segni vitali durante la somministrazione di farmaci oppure distribuzione del cibo ad opera di un operatore sanitario che deve eseguire altri atti assistenziali) e pianificare le attività assistenziali al letto del paziente.[23]

Le tabelle 3 e 4 forniscono indicazioni sulla tipologia di DPI da utilizzare nelle diverse situazioni, secondo le indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e di quanto indicato nel DPCM del 1 marzo 2020 art. 3 comma 1 lettera a) e nel DECRETO-LEGGE 2 marzo 2020, n. 9 Misure urgenti di sostegno per famiglie, lavoratori e imprese connesse all'emergenza epidemiologica da COVID-19 – art. 34 comma 3, in attuazione di quanto dispone, sulla base delle ultime evidenze scientifiche, **l'art. 34, comma 3, del DL n. 9/2020** ("*In relazione all'emergenza di cui al presente decreto, in coerenza con le linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e in conformità alle attuali evidenze scientifiche, è consentito fare ricorso alle mascherine chirurgiche, quale dispositivo idoneo a proteggere gli operatori sanitari; sono utilizzabili anche mascherine prive del marchio CE previa valutazione da parte dell'Istituto Superiore di Sanità*.")

Il documento dell'OMS è reperibile al link:
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331215/WHO-2019-nCov-IPCPPE_use-2020.1-eng.pdf

Le presenti indicazioni si applicano al personale addetto all'assistenza sanitaria e hanno lo scopo di fornire informazioni sui Dispositivi di Protezione Individuale anche al fine di assicurarne l'utilizzo più appropriato. L'OMS è impegnata in un aggiornamento permanente di tali raccomandazioni e via via potranno essere rese disponibili nuove informazioni.

I dispositivi di protezione individuale indicati nella tabella successiva sono efficaci a proteggere gli operatori nelle diverse situazioni indicate. Sarà possibile a livello locale modulare queste indicazioni in ragione di particolari tipologie di pazienti o di contatti assistenziali, avendo comunque verificato l'utilizzo corretto dei Dispositivi di Protezione Individuale (DPI) e il fatto che gli operatori siano adeguatamente sensibilizzati e addestrati alle modalità di utilizzo, svestizione ed eliminazione dei medesimi.

[23] WHO. Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease 2019 (COVID-19). Interim guidance 27 February 2020.

Tabella 3 – Indicazioni per l'utilizzo dei DPI in relazione al grado crescente di esposizione ad un caso sospetto o accertato di COVID-19

Precauzioni e Dispositivi di Protezione Individuale (DPI) e Dispositivi di Barriera-Dispositivi medici (DM)	**Quale tipologia di attività assistenziale**	**Quali contesti assistenziali**
Livello 1 – Precauzioni standard		
Pazienti/utenti: - far rispettare l'igiene respiratoria: o mascherina chirurgica, possibilmente con elastici; o Igiene delle mani Operatori sanitari: - Igiene delle mani - Mantenersi a distanza di 1 metro circa dal paziente/utente **Garantire la disponibilità di soluzione idroalcolica per l'igiene delle mani**	**Assistenza a paziente con sintomi respiratori in assenza di contatto diretto** Ad esempio, durante l'anamnesi, indagine epidemiologica, ecc.	- Accoglienza, Triage, Punti prima accoglienza - MMG, PLS, Medici di MMG in formazione - Continuità assistenziale - Poliambulatori e ambulatori - Igiene pubblica
Livello 2 – Precauzioni da contatto e droplets		
Pazienti/utenti: - far rispettare l'igiene respiratoria: o mascherina chirurgica possibilmente con elastici (per contatti prima del ricovero in isolamento o per attività assistenziali al fuori della stanza di ricovero); o Igiene delle mani Operatori sanitari: - Igiene delle mani - Guanti - Mascherina chirurgica - Camice monouso - Occhiali/occhiali a maschera occhiali di protezione/occhiale a mascherina/visiera **Garantire la disponibilità di soluzione idroalcolica per l'igiene delle mani**	**Assistenza a paziente con sintomi respiratori se previsto contatto diretto** Ad esempio, visita, contatto con il paziente per l'esecuzione di esami diagnostici, rilevazione dei parametri vitali, fisioterapia **Assistenza a casi probabili o accertati di COVID-19** **Esecuzione del tampone rinofaringeo e orofaringeo**	- Pronto Soccorso/PPI (generali e specialistici ad accesso diretto) - MMG, PLS, Medici di MMG in formazione - Continuità assistenziale - Assistenza domiciliare - Poliambulatori e ambulatori - Igiene pubblica (esecuzione tampone) - 118 - Radiologia - Reparti di degenza ospedaliera - Sala Operatoria/Sala Parto - Laboratori di microbiologia (analisi dei campioni diagnostici di casi sospetti di COVID-19) - Camera mortuaria - Addetti alle pulizie degli ambienti che ospitano casi sospetti o accertati
Livello 3 – Precauzioni per via aerea		
Operatori sanitari: - Igiene delle mani - Guanti - FFP2 o equivalente - Camice idrorepellente monouso - Occhiali/occhiali a maschera occhiali di protezione/occhiale a mascherina/visiera **Garantire la disponibilità di soluzione idroalcolica per l'igiene delle mani**	**Assistenza a casi probabili o accertati di COVID-19 nel corso di procedure in grado di generale aerosol** - Procedure sulle vie aeree quali broncoscopia, intubazione tracheale, ventilazione non-invasiva, rianimazione cardiopolmonare, ventilazione manuale prima dell'intubazione	- Rianimazione - Altri reparti e ambulatori quando si eseguono procedure in grado di generare aerosol

Tabella 4 – Indicazioni per l'utilizzo dei DPI in relazione al contesto di lavoro

Aree di degenza ospedaliera			
Contesto di lavoro	**Destinatari dell'indicazione (operatori/pazienti)**	**Attività**	**Tipologia di DPI o misure di protezione**
Stanza di pazienti COVID-19	Operatori sanitari	Assistenza diretta a pazienti COVID-19	- Mascherina chirurgica - Camice monouso - Guanti - occhiali/occhiali a maschera occhiali di protezione/occhiale a mascherina/visiera
		Procedure che generano aerosol	- FPP2/FFP3 - Camice monouso idrorepellente - Guanti - occhiali/occhiali a maschera occhiali di protezione/occhiale a mascherina/visiera
	Addetti alle pulizie	Accesso in stanze dei pazienti COVID-19	- Mascherina chirurgica - Camice monouso - Guanti spessi - Occhiali di protezione (se presente rischio di schizzi di materiale organico o sostanze chimiche) - Calzari o scarpe da lavoro chiuse
	Visitatori	Accesso in stanze dei pazienti COVID-19, qualora permesso (si ricorda a tale proposito che il Ministero della Salute raccomanda di con consentire le visita a pazienti con COVID-19)	- Mascherina chirurgica - Camice monouso - Guanti
Altre aree di transito dei pazienti (ad esempio reparti, corridoi)	Tutti gli operatori inclusi gli operatori sanitari	Nessuna attività che comporti contatto con pazienti COVID-19	- Non sono necessari DPI
Triage	Operatori sanitari	Screening preliminare che non comporta il contatto diretto	- Mantenere una distanza dal paziente di almeno 1 metro - Non sono necessari DPI
	Pazienti con sintomi respiratori	Qualsiasi	- Mantenere una distanza dal paziente di almeno 1 metro - Mascherina chirurgica se tollerata dal paziente
	Pazienti senza sintomi respiratori	Qualsiasi	- Non sono necessari DPI
Laboratorio	Tecnici di laboratori	Manipolazione di campioni respiratori	- Mascherina chirurgica - Camice monouso - Guanti - Occhiali/occhiali a maschera occhiali di protezione/ occhiale a mascherina/visiera (se rischio di schizzi)
Aree amministrative	Tutti gli operatori inclusi gli operatori sanitari	Attività amministrative che non comportano contatto con pazienti COVID-19	- Non sono necessari DPI

Tabella 4 – Indicazioni per l'utilizzo dei DPI in relazione al contesto di lavoro (continua)

Ambulatori intra ospedalieri e del territorio			
Contesto di lavoro	**Destinatari dell'indicazione (operatori/pazienti)**	**Attività**	**Tipologia di DPI o misure di protezione**
Ambulatori	Operatori sanitari	Esame obiettivo di pazienti con sintomi respiratori	- Mascherina chirurgica - Camice monouso - Guanti - Occhiali/occhiali a maschera occhiali di protezione/ occhiale a mascherina/visiera
	Operatori sanitari	Esame obiettivo di pazienti senza sintomi respiratori	- I DPI previsti per l'ordinario svolgimento della propria mansione
	Pazienti con sintomi respiratori	Qualsiasi	- Mascherina chirurgica se tollerata
	Pazienti senza sintomi respiratori	Qualsiasi	- Non sono necessari DPI
	Addetti alle pulizie	Dopo l'attività di visita di pazienti con sintomi respiratori	- Mascherina chirurgica - Camice monouso - Guanti spessi - Occhiali di protezione (se presente rischio di schizzi di materiale organico o sostanze chimiche) - Calzari o scarpe da lavoro chiuse
Sale d'attesa	Pazienti con sintomi respiratori	Qualsiasi	- Mascherina chirurgica se tollerata - Isolare immediatamente il paziente in area dedicata o comunque separata dagli altri; se tale soluzione non è adottabile assicurare la distanza di almeno 1 metro dagli altri pazienti
	Pazienti senza sintomi respiratori	Qualsiasi	- Non sono necessari DPI
Aree amministrative	Tutti gli operatori inclusi gli operatori sanitari	Nessuna attività che comporti contatto con pazienti COVID-19	- Non sono necessari DPI
Triage	Operatori sanitari	Screening preliminare che non comporta il contatto diretto	- Mantenere una distanza dal paziente di almeno 1 metro - Non sono necessari DPI
	Pazienti con sintomi respiratori	Qualsiasi	- Mantenere una distanza dal paziente di almeno 1 metro - Mascherina chirurgica se tollerata dal paziente
	Pazienti senza sintomi respiratori	Qualsiasi	- Non sono necessari DPI
	Accompagnatori	Accesso in stanza del paziente con sintomi respiratori senza prestare cure o assistenza diretta	- Mascherina chirurgica

Tabella 4 – Indicazioni per l'utilizzo dei DPI in relazione al contesto di lavoro (continua)

Assistenza domiciliare			
Contesto di lavoro	**Destinatari dell'indicazione (operatori/pazienti)**	**Attività**	**Tipologia di DPI o misure di protezione**
Assistenza al domicilio	Operatori sanitari	Assistenza diretta al domicilio di pazienti COVID-19	- Mascherina chirurgica - Camice monouso - Guanti - Occhiali/occhiali a maschera occhiali di protezione/ occhiale a mascherina/visiera

Ambulanza o mezzi di trasporto			
Contesto di lavoro	**Destinatari dell'indicazione (operatori/pazienti)**	**Attività**	**Tipologia di DPI o misure di protezione**
Ambulanza o mezzi di trasporto	Operatori sanitari	Trasporto sospetto caso COVID-19 alla struttura sanitaria di riferimento	- Mascherina chirurgica - Camice monouso idrorepellente - guanti - occhiali/occhiali a maschera occhiali di protezione/ occhiale a mascherina/visiera
	Addetti alla guida	Solo guida del mezzo con sospetto caso di COVID-19 a bordo e separazione del posto di guida da quello del paziente	- Mantenere la distanza di almeno 1 metro - Non sono necessari DPI
		Assistenza nelle fasi di carico e scarico del paziente sospetto per COVID-19	- Mascherina chirurgica - Camice monouso idrorepellente - guanti - Occhiali/occhiali a maschera occhiali di protezione/ occhiale a mascherina/visiera
		Nessun contatto diretto con paziente sospetto per COVID-19 ma senza separazione del posto di guida da quello del paziente	- Mascherina chirurgica
	Paziente con sospetta infezione da COVID-19	Trasporto alla struttura sanitaria di riferimento	- Mascherina chirurgica se tollerata
	Addetti alle pulizie	Pulizie dopo e durante il trasporto dei pazienti con sospetta infezione da COVID-19 alla struttura sanitaria di riferimento	- Mascherina chirurgica - Camice monouso idrorepellente - Guanti spessi - Occhiali di protezione (se presente rischio di schizzi di materiale organico o sostanze chimiche) - Stivali o scarpe da lavoro chiuse

Procedure che generano aerosol

Alcune procedure in grado di generare aerosol sono state associate con una aumentata trasmissione dei coronavirus (SARS-CoV e MERS-CoV); tra queste vi sono l'intubazione tracheale, la ventilazione non-invasiva, la tracheostomia, la rianimazione cardiopolmonare, la ventilazione manuale prima dell'intubazione e la broncoscopia.

Procedure di vestizione e svestizione

Si richiama l'attenzione sulla necessità di assicurare la formazione del personale sanitario sulle corrette metodologie per indossare e rimuovere i DPI[24].

Si raccomandano le seguenti procedure di vestizione/svestizione, rispettando le sequenze di seguito indicate.

Vestizione: nell'anti-stanza/zona filtro

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

Svestizione: nell'anti-stanza/zona filtro

- 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;
- rispettare la sequenza indicata:
    1. rimuovere il camice monouso e smaltirlo nel contenitore;
    2. rimuovere il primo paio di guanti e smaltirlo nel contenitore;
    3. rimuovere gli occhiali e sanificarli;
    4. rimuovere la maschera FFP2/FFP3 maneggiandola dalla parte posteriore e smaltirla nel contenitore;
    5. rimuovere il secondo paio di guanti e smaltirlo nel contenitore;
    6. praticare l'igiene delle mani con soluzioni alcolica o con acqua e sapone.

[24] Circolare del Ministero della Salute del 24/2/2020

Stanze di isolamento

In ragione del nuovo quadro epidemiologico e delle evidenze scientifiche per quanto riguarda le stanze di isolamento si raccomanda che:

- il caso confermato che necessita di assistenza ospedaliera deve essere ricoverato in una stanza singola adeguatamente ventilata (almeno 60 L/s), con bagno dedicato e trasferito appena possibile in una struttura con idonei livelli di sicurezza. E' importante che la porta della stanza venga mantenuta chiusa.
- Tutte le procedure che possono generare aerosol devono essere effettuate in una stanza d'isolamento con pressione negativa.

Per quanto riguarda i ricambi d'aria delle stanze a pressione negativa non sono previste indicazioni ulteriori, pertanto si applicano i requisiti già vigenti ovvero MINIMO 6 ricambi/ora.

Ai fini della diffusione del virus è rilevante la puntuale osservazione delle norme di vestizione e svestizione del personale che assiste il paziente infetto.

Particolare attenzione deve inoltre essere posta nel corso dei trasferimenti dei pazienti, prevedendo percorsi interni brevi e protetti e, ove opportuno il trasporto esterno utilizzando ambulanze dedicate.

A scopo precauzionale è inoltre opportuno che ciascun ospedale individui aree di degenza ed in particolare terapie intensive o parti di esse (separabili fisicamente) in cui isolare cluster di pazienti positivi per COVID-19 onde evitare la dispersione dei casi in più strutture, qualora i numeri diventassero significativi.

Non sono consentite visite al paziente con COVID-19[25].

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 in ambienti sanitari[18]

Le evidenze disponibili dimostrano che i coronavirus sono efficacemente inattivati da adeguate procedure di sanificazione che includano l'utilizzo dei comuni disinfettanti di uso ospedaliero, quali ipoclorito di sodio, etanolo o perossido di idrogeno per un tempo di contatto adeguato.

Pertanto, in accordo con quanto suggerito dall'OMS 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:

- Alcol etilico al 70% per disinfettare le attrezzature riutilizzabili (ad esempio i termometri tra un utilizzo e l'altro)
- Ipoclorito di sodio allo 0,5% (equivalente a 5000 ppm) per la disinfezione di superfici toccate frequentemente a casa o nelle strutture sanitarie.

[25] Circolare del Ministero della Salute del 24/2/2020

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 superficie a maggior 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 ad indossare una mascherina chirurgica, compatibilmente con le condizioni cliniche, nel periodo necessario alla sanificazione.

Eliminazione dei rifiuti

I rifiuti devono essere trattati ed eliminati come materiale infetto categoria B (UN3291).

Attività odontoiatrica

- In ambito odontoiatrico, ai fini del controllo dell'infezione COVID-19 la misura preventiva fondamentale risiede nel filtro dei pazienti che si presentano agli ambulatori, illustrate al punto 1.
- Attualmente la trasmissione della COVID-19 è documentata per goccioline (*droplet*); inoltre la protezione dei facciali filtranti rispetto alla semplice mascherina chirurgica non è dimostrata essere superiore per le malattie respiratorie nelle quali si ha la trasmissione tramite goccioline. Inoltre, l'uso dei facciali filtranti da parte di operatori non specificamente addestrati e né abituati a indossarli, tende a limitarne l'efficacia sul campo. In base a questi presupposti sono state redatte le raccomandazioni di cui al punto 2.

1. Accesso all'ambulatorio

- Occorre informare i pazienti con un cartello prima dell'ingresso, che inviti a non entrare chi presenta febbre e/o sintomi respiratori da pochi giorni, o diarrea o congiuntivite, oppure ha avuto contatti recenti con un caso accertato o sospetto. In questi casi occorre contattare telefonicamente lo studio per ricevere istruzioni e riprogrammare l'appuntamento per una data successiva.
- Dotare le sale d'attesa di distributori di gel alcolico.

2. Comportamento durante la seduta

- Rispettare i comportamenti abituali sull'igiene delle mani (lavare le mani prima e dopo l'uso dei guanti).
- Il lavaggio delle mani può essere effettuato con acqua e sapone per almeno 20 secondi, oppure con una soluzione idroalcolica a base di alcool con almeno il 60% di alcol.
- Evitare di toccare gli occhi, il naso e la bocca con le mani non lavate o con i guanti.
- Indossare i dispositivi di protezione:
    - La protezione delle mucose orali e nasali può essere effettuata con mascherina chirurgica o con facciali filtranti FFP2 o FFP3.

L'efficacia della mascherina chirurgica nel contenimento del rischio è documentata e quindi l'uso almeno di tale dispositivo è tassativo. I facciali filtranti vengono suggeriti in condizioni epidemiche, specialmente su casi sospetti o accertati, nell'ipotesi (ad oggi non provata) che l'aerosol abbia efficacia infettante.

  - Indipendentemente dal dispositivo prescelto, è fondamentale la modalità di manipolazione (vedi sotto).
  - Deve essere adottata, come di routine, una protezione oculare, tramite occhiali protettivi (diversi dagli occhiali da vista) o visiere protettive.
  - Indossare un camice pulito non sterile con maniche lunghe.

- Durante l'uso dei dispositivi:
  - tenere conto che dal momento in cui i dispositivi vengono indossati e si inizia a lavorare sul paziente, devono essere considerati potenzialmente contaminati.
  - Nel togliere i dispositivi tenere conto che devono essere considerati potenzialmente contaminati.

La sequenza di svestizione è illustrata nell'Allegato 1.

Tutto il materiale monouso deve essere gettato nel contenitore per rifiuti a rischio infettivo.

3. Igiene ambientale

- predisporre lo strumentario strettamente necessario, in modo tale da limitare la contaminazione ambientale e da semplificare le procedure di sanificazione;
- al termine della seduta, pulire con un detergente neutro;
- utilizzare per le superfici di lavoro e ambientali alcol etilico a 70°, oppure soluzioni allo 0.1% di ipoclorito di sodio (p. es. diluizione 1:50 di un prodotto a concentrazione iniziale allo 5%).

4. Sanificazione di visiera/occhialini (se non monouso)

- pulire con un detergente neutro;
- disinfettare con un panno con alcol etilico a 70°, oppure immergere in acido peracetico.

ALLEGATO 1 Svestizione per attività odontoiatriche

SEQUENZA DI SVESTIZIONE – BASSO rischio di contaminazione

1. RIMUOVERE IL CAMICE

A seconda della tipologia di camice indossato, rompere delicatamente i lacci del camice prendendo il camice dalla faccia anteriore e tirando in avanti oppure slacciare i lacci del camice, tirar giù il camice partendo dal collo e dalle spalle e arrotolarlo con all'interno la parte esterna contaminata.



1



2



3

2. RIMUOVERE I GUANTI arrotolandoli senza toccare la cute.





3. IGIENE DELLE MANI CON SOLUZIONE ALCOLICA







4. INDOSSARE UN NUOVO PAIO DI GUANTI



5. RIMUOVERE GLI OCCHIALI A MASCHERA O SCHERMO FACCIALE





6. **RIMUOVERE IL COPRICAPO** *(se presente)*



7. **RIMUOVERE LA MASCHERINA CHIRURGICA**



8. **RIMUOVERE I GUANTI** arrotolandoli senza toccare la cute.



9. **IGIENE DELLE MANI CON SOLUZIONE ALCOLICA**







Allegato 3. Protocollo terapeutico per la terapia antivirale dei pazienti con infezione da CoVID-19

Si segnala che lo score utilizzato in questo documento per la valutazione delle condizioni del paziente è il MEWS. In caso di donna in gravidanza si raccomanda di fare riferimento allo score specifico per questa popolazione, cioè il MEOWS

RegioneEmilia-Romagna

Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare

PROTOCOLLO TERAPEUTICO
per la terapia antivirale dei pazienti con infezione da COVID19

Aggiornato al 9 marzo 2020

Documento concordato con:

AUSL di Piacenza: Mauro Codeluppi, Massimo Nolli, Giovanna Ratti

AOU Parma; Elena Giovanna Bignami, Carlo Ferrari, Sandra Rossi

AUSL Parma: Luca Cantadori

AUSL Reggio Emilia: Marco Massari, Pierpaolo Salsi

AOU Modena: Massimo Girardis, Cristina Mussini

AUSL Modena: Alessandro Pignatti

AOU Bologna: Marco Ranieri, Pierluigi Viale

AUSL Imola: Igor Bacchilega

AOU Ferrara: Carlo Contin, Marco Libanore, Carlo Alberto Volta, Roberto Zoppellari

AUSL Ferrara: Gilbero Gallerani, Erminio Righini

AUSL Romagna: Vanni Agnoletti, Federico Domenico Baccarini, Paolo Bassi, Carlo Biagetti, Francesco Cristini, Maurizio Fusari, Stefano Maitan, Giuseppe Nardi

Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare: Anselmo Campagna, Anna Maria Marata, Valentina Solfrini

Premessa

La terapia antivirale da somministrare ai pazienti affetti da infezione da COVID19 è ad oggi ignota per cui si è ritenuto opportuno condividere con i professionisti una strategia terapeutica comune per quanto riguarda i trattamenti antivirali da somministrare in tali pazienti.
Abbiamo quindi condiviso un protocollo in cui vengono identificati quattro scenari clinici che vanno dal paziente asintomatico al paziente con insufficienza respiratoria grave.
Dopo aver considerato le molte proposte di trattamento che vengono in questo momento considerate o somministrate in Cina si è deciso di orientarci verso i trattamenti considerati più promettenti anche per le premesse teoriche di efficacia che hanno dimostrato in studi in vitro, su animali o su piccolissime casistiche sull'uomo

- Guangdi Li and Erik De Clercq: Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) marzo 2020 https://doi.org/10.1038/d41573-020-00016-0
- Ying-Hui Jin et Al per Evidence-Based Medicine Chapter of China International Exchange and il Promotive Association for Medical and Health Care (CPAM): A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia 2020 https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6
- CDC: Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19) https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html
- Gruppo collaborativo – Terapia COVID-19 Lombardia Linee guida sulla gestione terapeutica e di supporto per pazienti con infezione da coronavirus COVID-19. Marzo 2020 http://www.simit.org/medias/1555-covid19-linee-guida-trattamento-01mar.pdf

In breve vengono elencate le motivazioni

Lopinavi/ritonavir

Inibitore delle proteasi busterato con ritonavir che ha dimostrato la sua efficacia nel trattamento dell'HIV e che presenta qualche dato di efficacia su piccole casistiche (associato o meno alla ribavirina) sul coronavirus responsabile della SARS o della MERS.
Rispetto alla patologia da COVID19:

- Esistono evidenze aneddotiche e *case report* pubblicati su singoli pazienti; un *case report* su 5 pazienti affetti da COVID19 trattati a Singapore, mostra che 3/5 hanno avuto una apparente buona e rapida risposta.
- Una revisione della letteratura pubblicata nel 2020 (solo in lingua cinese) e riportata nella LG appena pubblicata in Cina sembra concludere per un'efficacia del lopinavi/ritonavir nel trattamento delle infezioni da coronavirus nel ridurre mortalità e consumo di glucocorticoidi *se usato precocemente*.

Sono in corso numerosi studi che coinvolgono lopinavi/ritonavir da solo o associato ad altri antivirali di cui si attendono i risultati nei prossimi due mesi.

- Young B E et Al Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore Marzo 2020 https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762688
- Jaegyun Lim et Al. Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of Coronavirus Disease 2019 in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR Febbraio 2020 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7025910/

Darunavir/ritonavir e darunavir/cobicistat

Darunavir è un inibitore delle proteasi busterato con ritonavir o con cobicistat che ha dimostrato la sua efficacia nel trattamento dell'HIV.
La sua efficacia rispetto a COVID19 è solo aneddotica. È in corso un piccolo studio su darunavir/cobicistat in Cina.
Il suo vantaggio clinico attualmente individuato è la sua maggiore tollerabilità intestinale rispetto a lopinavi/ritonavir.

Clorochina e suoi analoghi

La **clorochina** è un antimalarico, viene anche utilizzato nell'amebiasi extraintestinale, e grazie al suo effetto antiinfiammatorio e immunosoppressore ha dimostrato la sua efficacia anche in patologie reumatologiche (artrite reumatoide, LES).

L'**idrossiclorochina** è un analogo della clorochina chimicamente molto simile e che ne condivide il meccanismo d'azione. Attualmente nel nostro paese è utilizzata in campo reumatologico alla dose di 200 mg x 2. Uno studio osservazionale retrospettivo su una popolazione con patologia reumatologica sembra dimostrare che sul lungo termine è più tollerabile della clorochina (40% in meno di probabilità di sospensione per eventi avversi rispetto alla clorochina).

Entrambi i farmaci si concentrano a livello polmonare.

Ne è stata studiata l'efficacia sui virus di HIV e di SARS solo con studi in vitro o in modelli animali.

Rispetto alla patologia da COVID19:

- Esistono solo risultati anedottici
- Una Consensus recentemente pubblicata in Cina ne caldeggia l'uso clinico e l'inserimento nelle LG sulla base di alcune considerazioni derivate da studi in vitro in cui entrambi i farmaci sembrano inibire la replicazione virale agendo sul PH del sistema microsomiale/lisosomiale. Sembra poi avere un effetto di inibizione nella produzione delle citochine pro-infiammatorie e di inibizione dell'ingresso del virus nelle cellule.

In Cina sono in corso numerosi studi che coinvolgono clorochina o idrossiclorochina di cui si attendono i risultati nei prossimi due mesi.

- J Antonio Aviña-Zubieta, et Al. Long term effectiveness of antimalarial drugs in rheumatic diseases Ann Rheum Dis 1998;57:582–587
- Abdul Alim Al-Bari Targeting endosomal acidification by chloroquine analogs as a promising strategy for the treatment of emerging viral diseases 2017 https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/prp2.293
- Idrossiclorochina (plaquenil®) scheda tecnica: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_013967_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3
- Clorochina foglio informativo per il paziente: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000708_008366_FI.pdf&retry=0&sys=m0b1l3

Remdesivir

È un analogo nucleotidico che sembra inibire la replicazione virale agendo sulla polimerasi dei coronavirus.

I dati di efficacia disponibili derivano però esclusivamente da studi su modelli animali (topi e macachi) sui coronavirus responsabili di SARS e MERS e sembrano dimostrare un effetto sia profilattico sia terapeutico con riduzione della replicazione virale e del danno polmonare.

L'unico studio sull'uomo è un RCT su pazienti con ebola in cui il farmaco è stato interrotto precocemente per minore efficacia sulla mortalità a 28 gg rispetto ai comparatori (anticorpi monoclonali).

Sono in corso numerosi studi che coinvolgono remdesivir in monoterapia in pazienti con infezione da COVID19 di differente gravità di cui si attendono i risultati nei prossimi due mesi.

- Emmie de Wita et AL Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection Dicembre 2019 www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1922083117
- M Wang Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro 2020 https://www.nature.com/articles/s41422-020-0282-0
- S. Mulango et AL. A Randomized, Controlled Trial hf Ebola virus disease Therapeutics N_Engl_J_Med_2019;381:2293-

Questo documento non si occupa delle terapie di supporto e delle terapie delle complicanze per le quali si dovranno seguire le linee guida specifiche già in uso.

Anche per quanto riguarda l'assistenza respiratoria, quando necessaria, si seguiranno le linee guida ed i protocolli attualmente in vigore.

Rispetto all'utilizzo dei corticosteroidi nel trattamento dei pazienti con RDS si allega il riferimento alle LG WHO condiviso anche dalla LG CDC pubblicata il 7 marzo 2020 in cui

si raccomanda di non usare routinariamente i corticosteroidi nel trattamento della polmonite virale o della ARDS al di fuori di studi clinici o a meno che non siano indicati per altra ragione

- WHO: Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected Interim guidance 28 January 2020 https://apps.who.int/iris/handle/10665/330893
- CDC: Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19) https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.htm
- Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury Letter to Lancet https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30317-2/fulltext

Protocollo terapeutico

Scenario 1

Paziente positivo per COVID-19
- asintomatico o paucisintomatico con età < 70 anni e senza fattori di rischio
  (pneumopatia di rilevanza clinica, diabete e/o cardiopatia)

Osservazione clinica **a domicilio**, terapia di supporto

Scenario 2

Paziente positivo per COVID-19
- asintomatico o paucisintomatico *ma di età > 70 anni e/o con fattori di rischio (pneumopatia di rilevanza clinica, diabete e/o cardiopatia)*

oppure

- *sintomatico con sintomi respiratori e/o sistemici, ma stabile* (MEWS<3) *e quadro radiologico o clinico di polmonite*

Tc>38°C e/o tosse intensa,
FR < 24 /min SO_2 >95%

Terapia antivirale:

- **lopinavir/ritonavir** 200/50 2 cp x 2/die
  +
- **idrossiclorochina** 200 mg 1 cp x 2/die
  (In alternativa se disponibile clorochina bifosfato 500 mg x 2/ die)

In caso di intolleranza a lopinavir/ritonavir utilizzare:

- darunavir 800 mg 1 cp /die + ritonavir 100 mg/die a stomaco pieno
  oppure
- darunavir/cobicistat 800/150 1 cp/die a stomaco pieno

Durata della terapia: almeno 5-7 giorni, da stabilire secondo evoluzione clinica.

Scenario 3

Paziente positivo per COVID-19
- con sintomi respiratori e/o sistemici ed iniziale insufficienza respiratoria lieve e con segni obiettivi di interessamento polmonare. Paziente stabile (MEWS < 3)
Tc>38°C e/o tosse intensa,
FR ≥25 atti /min oppure SaO_2 <95% in A-A oppure P/F < 300

OPPURE

-con sintomi respiratori o sistemici e quadro di polmonite instabile, ma ancora non critico (MEWS 3 - 4)
F.R. > 30 atti/min oppure Sat 0_2 < 92% in A-A oppure P/F < 250

Scenario 4

Paziente positivo per COVID-19
con quadro di ***polmonite grave, ARDS o insufficienza respiratoria globale, scompenso emodinamico, insufficienza multiorgano, necessità di ventilazione meccanica (o non invasiva)*** (MEWS>4)

Terapia antivirale comune agli scenari 3 e 4:

per i pazienti con:

- MEWS 3 - 4: Considerare Remdesivir per uso compassionevole (oppure inserire in eventuale studio)
- MEWS > 4: Richiedere Remdesivir per uso compassionevole (oppure inserire in eventuale studio) - salvo casi di "treatment restriction" ragionato -

Negli altri casi, o nell'attesa di Remdesivir iniziare:

- **lopinavir/ritonavir** 200/50 2 cp x 2/die
  (se necessario utilizzare la soluzione orale: 5 ml x 2 per os o per SNG)
  +
- **idrossiclorochina** 200 mg 1cp x 2/die. (se necessario per SNG)
  (In alternativa, se disponibile, clorochina bifosfato 500 mg x 2/ die)

In caso di intolleranza a lopinavir/ritonavir utilizzare:

- darunavir 800 mg 1 cp /die a stomaco pieno
  (se necessario utilizzare la soluzione orale: 8 ml /die per os o per SNG)
  + ritonavir 100 mg: 1 cp /die
  (se necessario utilizzare la soluzione orale: 1,2 ml/die per os o per SNG)
  oppure
- darunavir/cobicistat 800/150 1 cp/die a stomaco pieno (se necessario per SNG)

Al momento della disponibilita di Remdesivir sospendere LPV/RTV e proseguire con:

- 1° giorno: **Remdesivir**: 200 mg ev in 30 minuti
- dal 2° al 10° gg: **Remdesivir** 100 mg ev /die

associato a:

- **idrossiclorochina** 200 mg 1cp x 2/die per 5-20 gg secondo evoluzione clinica
  (In alternativa, se disponibile, clorochina bifosfato 500 mg x 2/ die)

La Scala MEWS

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

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

Allegato 4. Sitografia *(aggiornata a 09.03.20)*

Vengono di seguito indicati i portali web, prima quelli in lingua italiana e poi quelli in lingua inglese, dove trovare informazioni aggiornate su SARS-CoV-2.

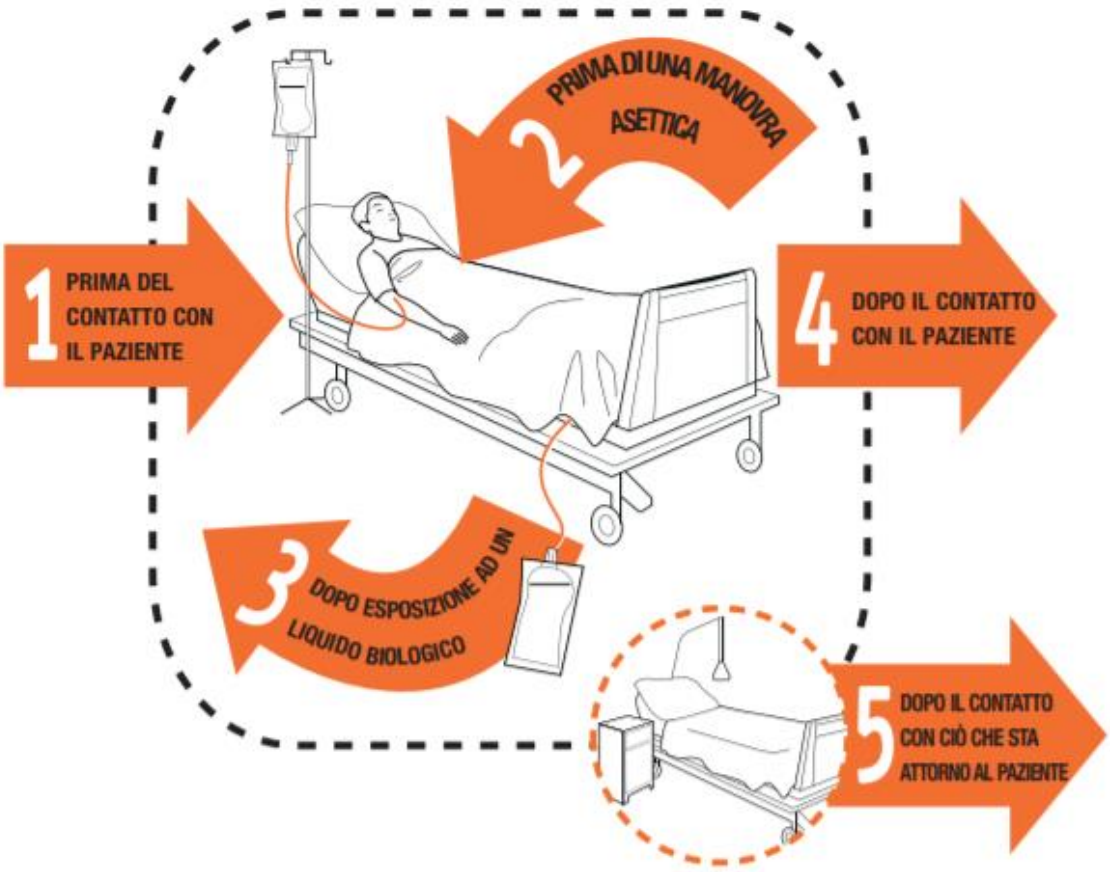
- Regione Emilia-Romagna http://www.regione.emilia-romagna.it/coronavirus
- Regione Emilia-Romagna Salute http://salute.regione.emilia-romagna.it/
- Ministero della Salute http://www.salute.gov.it/nuovocoronavirus
- Istituto Superiore di Sanità https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-gravidanza-parto-allattamento-update
- Il Sole 24 ore Lab24 https://lab24.ilsole24ore.com/coronavirus/
- Eurosurveillance https://www.eurosurveillance.org/content/2019-ncov
- ECDC https://www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus-china
- WHO https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019
- London School of Hygiene and Tropical Medicine https://www.lshtm.ac.uk/newsevents/news/2020/covid-19-updates-lshtm

Risorse per la formazione e l'aggiornamento dei professionisti sono disponibili sulle seguenti piattaforme:

- FAD gratuita su SARS-CoV-2 dell'ISS (in italiano) https://www.eduiss.it/course/
- Webinar gratuiti organizzati dalla London School of Hygiene and Tropical Medicine (in inglese) cliccare sul pulsante *Watch the session*
    - https://www.lshtm.ac.uk/newsevents/events/coronavirus-covid-19-outbreak-insights-leading-expert-prof-gabriel-leung
    - https://www.lshtm.ac.uk/newsevents/events/coronavirus-covid-19-outbreak-insights-leading-expert-prof-yik-ying-teo

Allegato 5. Locandina con i 5 momenti dell'igiene delle mani

I 5 momenti fondamentali per L'IGIENE DELLE MANI



1 PRIMA DEL CONTATTO CON IL PAZIENTE	QUANDO? Effettua l'igiene delle mani prima di toccare un paziente mentre ti avvicini. PERCHÉ? Per proteggere il paziente nei confronti di germi patogeni presenti sulle tue mani.
2 PRIMA DI UNA MANOVRA ASETTICA	QUANDO? Effettua l'igiene delle mani immediatamente prima di qualsiasi manovra asettica. PERCHÉ? Per proteggere il paziente nei confronti di germi patogeni, inclusi quelli appartenenti al paziente stesso.
3 DOPO ESPOSIZIONE AD UN LIQUIDO BIOLOGICO	QUANDO? Effettua l'igiene delle mani immediatamente dopo esposizione ad un liquido biologico (e dopo aver rimosso i guanti). PERCHÉ? Per proteggere te stesso e l'ambiente sanitario nei confronti di germi patogeni.
4 DOPO IL CONTATTO CON IL PAZIENTE	QUANDO? Effettua l'igiene delle mani dopo aver toccato un paziente o nelle immediate vicinanze del paziente uscendo dalla stanza. PERCHÉ? Per proteggere te stesso e l'ambiente sanitario nei confronti di germi patogeni.
5 DOPO IL CONTATTO CON CIÒ CHE STA ATTORNO AL PAZIENTE	QUANDO? Effettua l'igiene delle mani uscendo dalla stanza dopo aver toccato qualsiasi oggetto o mobile nelle immediate vicinanze di un paziente - anche in assenza di un contatto diretto con il paziente. PERCHÉ? Per proteggere te stesso e l'ambiente sanitario nei confronti di germi patogeni.

WORLD ALLIANCE for PATIENT SAFETY

WHO acknowledges the Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), in particular the members of the Infection Control Programme, for their active participation in developing this material.

October 2006, version 1.

World Health Organization

All reasonable precautions have been taken by the World Health Organization to verify the information contained in this document. However, the published material is being distributed without warranty of any kind, either expressed or implied. The responsibility for the interpretation and use of the material lies with the reader. In no event shall the World Health Organization be liable for damages arising from its use.

Altre informazioni son disponibili sul sito https://assr.regione.emilia-romagna.it/notizie/2017/igiene-mani-poster