



BUONE PRATICHE CLINICHE PER LA
GESTIONE E PRESA IN CARICO
DELLE PERSONE CON LONG-COVID



INDICE

Introduzione	Pag. 3
Definizione Long-COVID	Pag. 3
Scopo	Pag. 4
Gruppo di lavoro	Pag. 5
Metodologia	Pag. 7
Revisione esterna	Pag. 9
Finanziamento	Pag. 9
Conflitto d'interesse	Pag. 9
Good practice statements	
Statement 1	Pag. 11
Statement 2	Pag. 11
Statement 3	Pag. 11
Statement 4	Pag. 12
Statement 5a	Pag. 13
Statement 5b	Pag. 14
Statement 5c	Pag. 15
Statement 5d	Pag. 16
Statement 5e	Pag. 16
Statement 5f	Pag. 16
Statement 5g	Pag. 17
Statement 5h	Pag. 17
Statement 5i	Pag. 18
Statement 5j	Pag. 18
Statement 5k	Pag. 19
Statement 6	Pag. 19
Statement 7	Pag. 20
Domande di Ricerca e Documenti di Revisione della Letteratura	
Domanda 1	Pag. 21
Domanda 2	Pag. 25
Domanda 3	Pag. 27

Domanda 4	Pag. 36
Domanda 5a	Pag. 42
Domanda 5b	Pag. 47
Domanda 5c	Pag. 53
Domanda 5d	Pag. 59
Domanda 5e	Pag. 63
Domanda 5f	Pag. 68
Domanda 5g	Pag. 71
Domanda 5h	Pag. 75
Domanda 5i	Pag. 79
Domanda 5j	Pag. 82
Domanda 5k	Pag. 84
Domanda 6	Pag. 89
Domanda 7	Pag. 95

Introduzione

Ad alcuni anni dall'inizio della pandemia da SARS-CoV-2 appare ormai chiaro che per un numero importante di persone colpite da COVID-19 le manifestazioni cliniche non si esauriscono nelle prime settimane della fase acuta sintomatica, ma possono prolungarsi con un eterogeneo complesso di manifestazioni cliniche subacute e croniche che precludono un pieno ritorno al precedente stato di salute. Questa condizione di persistenza di sintomi, che può riguardare soggetti di qualunque età e con varia severità della fase acuta di malattia, è stata riconosciuta come una entità clinica specifica, denominata Long-COVID. Sebbene l'ampiezza dello spettro sintomatologico renda complesso definirne quadro clinico ed epidemiologia, la condizione ha un rilevante impatto clinico sul singolo paziente e genera di riflesso nuove sfide in ottica di sanità pubblica, richiedendo dal punto di vista della presa in carico un approccio multidisciplinare che necessita di appositi provvedimenti e stanziamenti e la creazione di percorsi locali di diagnosi e assistenza dedicati. Nonostante il vasto impatto clinico della condizione, sono ancora largamente incomplete le conoscenze sulla sua frequenza e volume, lo spettro di caratteristiche cliniche con cui si manifesta, gli strumenti ottimali per la sua valutazione e diagnosi. Importanti sembrano essere le conseguenze neurologiche e cardio-respiratorie, e le donne sembrano essere più colpite degli uomini. Le modalità organizzative per la presa in carico di questa condizione, nonché le modalità di risposta già attuate sul territorio nazionale in termini di creazione di centri di riferimento per la diagnosi e l'assistenza sembrano essere eterogenee, con ampie variazioni a livello regionale [1]. Appare necessario quindi fornire raccomandazioni per la gestione dei pazienti affetti da Long-COVID che possano contribuire a standardizzare le attività dei centri clinici sul territorio nazionale. Un documento dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) pubblicato nel luglio 2021 ha fornito delle indicazioni ad interim sui principi di gestione del Long-COVID [2]. Tuttavia, queste indicazioni devono essere aggiornate in base alle più attuali conoscenze sul tema.

Definizione Long-COVID

Il documento sopra-citato pubblicato da ISS nel luglio 2021 [2] riporta, in linea con le definizioni suggerite nelle linee guida del NICE [3], la terminologia da utilizzare per definire le fasi che seguono la malattia acuta da SARS-CoV-2 è:

- *Malattia COVID-19 sintomatica persistente*: segni e sintomi attribuibili al COVID-19 di durata compresa tra 4 e 12 settimane dopo l'evento acuto;
- *Malattia Post-COVID-19* : segni e sintomi che si sono sviluppati durante o dopo un'infezione compatibile con il COVID-19, presenti per più di 12 settimane dopo l'evento acuto e non spiegabili con diagnosi alternative.

Il Long-COVID comprende sia la forma sintomatica persistente che la malattia post-COVID. Questa condizione è quindi caratterizzata da segni e sintomi causati dall'infezione da SARS-CoV-2 che continuano o si sviluppano dopo 4 settimane da una infezione acuta.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha identificato la condizione di Post-COVID '*...in individui con una storia di probabile o confermata infezione da SARS-CoV-2, di solito 3 mesi dall'inizio della COVID-19 con sintomi che durano per almeno 2 mesi e non possono essere spiegati da una diagnosi alternativa. I sintomi comuni includono affaticamento, mancanza di respiro, disfunzioni cognitive ma anche altri e generalmente hanno un impatto sul funzionamento quotidiano. I sintomi possono essere di nuova insorgenza dopo il recupero iniziale da un episodio acuto di COVID-19 o persistere dalla malattia iniziale. I sintomi possono anche fluttuare o ricadere nel tempo.*' [4]

Il Center for Disease Control and Prevention (CDC) definisce invece il Post-COVID come '*...una vasta gamma di problemi di salute nuovi, di ritorno o in corso che le persone possono sperimentare quattro o più settimane dopo essere state infettate per la prima volta dal virus che causa la COVID-19. [...] Queste condizioni possono presentarsi come diversi tipi e combinazioni di problemi di salute per diversi periodi di tempo*' [5].

Indipendentemente dalle definizioni appare importante focalizzare il focus sulle condizioni che affliggono le persone con una storia di probabile o confermata infezione da SARS-CoV-2 nelle settimane successive all'infezione. Sebbene la soglia delle 4 settimane proposta da ISS non sia condivisa da alcune istituzioni che si sono espresse su questo tema, questa soglia consente una precoce identificazione e trattamento delle conseguenze dell'infezione da SARS-CoV-2 e pertanto è stata adottata nel presente documento.

Scopo

La presente attività nasce da un progetto CCM dal titolo *Analisi e strategie di risposta agli effetti a lungo termine dell'infezione COVID-19 (Long-COVID)*, finanziato dal Ministero della Salute. Sono coinvolte in questo progetto oltre l'Istituto Superiore di Sanità che rappresenta il coordinatore dello stesso, tre reti IRCCS, nello specifico: Rete delle Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Rete Aging, Associazione Rete Cardiologica.

Scopo del presente documento è definire 'raccomandazioni di buona pratica' (*good practice statements-GPS*) in tema di Long-COVID consentendo di uniformare i comportamenti organizzativi e diagnostici dei diversi centri Long-COVID sul territorio nazionale.

Nelle diverse sezioni del testo, sono riportati i quesiti clinici che ci si è proposti di affrontare, con la finalità di migliorare la pratica clinica e la qualità delle cure offerte al paziente con Long-COVID. Gli statement proposti sono rivolti al paziente con Long-COVID, ai professionisti sanitari e al sistema sanitario come organizzazione. Al fine di considerare il punto di vista del paziente, in termini di valori, priorità e preferenze, il processo di sviluppo degli *statement* ha coinvolto, come membro del panel, un rappresentante dei pazienti. L'opinione del rappresentante dei pazienti, insieme a quella degli altri membri del panel, è risultata fondamentale per identificare la presenza di problemi di natura assistenziale o organizzativa nella gestione del Long-COVID. Inoltre, il contributo di tale figura è stato fondamentale soprattutto nel caso fossero identificate scarse evidenze scientifiche relative al punto di vista del paziente. Il beneficio atteso da questa attività è quindi quello di migliorare la qualità delle cure e l'operato degli attori che prendono parte al

processo di cura e assistenza al paziente con Long-COVID, ma anche di rafforzare le connessioni ed interazioni tra di essi. Gli *statement* prodotti potranno inoltre ottimizzare la redistribuzione di risorse sanitario-assistenziali sulla base di principi di priorità delle cure e grazie all'individuazione di soggetti a maggior rischio di eventi avversi.

Gruppo di lavoro

Commissione Esecutiva

- Graziano Onder, Istituto Superiore di Sanità
- Fabrizia Lattanzio, IRCCS INRCA, coordinatore Rete Aging
- Raffaele Lodi, Università di Bologna, coordinatore Rete delle Neuroscienze e Neuroriabilitazione
- Lorenzo Menicanti, IRCCS Policlinico San Donato di Milano, coordinatore Associazione Rete Cardiologica

Panel di esperti

Nome	Professione	Istituzione
Graziano Onder	Medico Geriatra (chair)	Istituto Superiore di Sanità
Piergiuseppe Agostoni	Medico Cardiologo	Università degli Studi di Milano
Anna Rita Bonfigli	Biologa	IRCCS INRCA
Andrea Campana	Medico Pediatra	Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS
Maria Ciardi	Medico Infettivologo	Università La Sapienza Roma
Fabiano Di Marco	Medico Pneumologo	Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII di Bergamo/Università degli Studi di Milano
Ignazio Grattagliano	Medico Medicina Generale	SIMG, Università di Bari
Paola Kruger	Rappresentante dei pazienti	EUPATI
Matilde Leonardi	Medico Neurologo	Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta
Rocco Liguori	Medico Neurologo	Università di Bologna
Elisabetta Pagani	Medico Internista	Policlinico San Matteo IRCCS
Elisa Perger	Medico Internista	Istituto Auxologico Italiano IRCCS
Marinella Ruggeri	Medico Neurologo	Assessorato Regione Sicilia
Carlo Tascini	Medico Infettivologo	Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale
Giulia Teté	Medico Odontoiatria	Ospedale San Raffaele IRCCS
Matteo Tosato	Medico Geriatra	Fondazione Policlinico Gemelli IRCCS

Gruppo metodologico

Nome	Istituzione
Benedetta Armocida	Istituto Superiore di Sanità
Ludovico Biardi	IRCCS INRCA
Letizia Ferrara	IRCCS INRCA
Marco Floridia	Istituto Superiore di Sanità
Marina Giuliano	Istituto Superiore di Sanità
Tiziana Grassi	Istituto Superiore di Sanità
Flavia Pricci	Istituto Superiore di Sanità
Francesco Spannella	IRCCS INRCA
Dorina Tiple	Istituto Superiore di Sanità
Marika Villa	Istituto Superiore di Sanità

Revisori esterni

Nome	Istituzione	Ruolo
Paola Gnerre	Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti	Revisore clinico
Andrea Silenzi	Ministero della Salute	Revisore esperto in salute pubblica
Simona Vecchi	Dipartimento Epidemiologia Regione Lazio	Revisore metodologico

Metodologia

Il processo di sviluppo dei GPS ha seguito, in parte, le indicazioni del GRADE Working Group per la formulazione dei GPS. I GPS non derivano da una revisione sistematica della letteratura ma si basano sul consenso tra esperti su vari aspetti ritenuti clinicamente importanti per i quali l'evidenza a supporto è di bassa qualità metodologica o non disponibile.

La definizione dei good practice statements è avvenuta attraverso diverse fasi:

- In una riunione tenutasi online nel marzo 2022, si è insediata la Commissione Esecutiva del progetto.
- In tale occasione la Commissione Esecutiva ha definito il tavolo di lavoro multidisciplinare, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità, rappresentativo della natura multi-sistemica della sindrome Long-COVID, con coinvolgimento di professionisti con expertise in diverse specialità (Medicina Interna, Geriatria, Pneumologia, Cardiologia, Neurologia, Pediatria, Infettivologia e Odontoiatria), di un Medico di Medicina Generale, di un Biologo e di un Rappresentante dei pazienti.

In una prima riunione del tavolo di lavoro, tenuta nell'aprile 2022, sono state definite le domande di ricerca, elencate di seguito, definite per coprire varie aree di interesse: accesso ai servizi Long-COVID e organizzazione (domande 1 e 2), valutazione clinica (domande 3-5), organizzazione dei servizi (domande 6 e 7):

1. Chi deve ricevere una valutazione per il Long-COVID e quando?
 2. Chi deve valutare il paziente con sospette condizioni Long-COVID?
 3. Che tipo di valutazione deve ricevere una persona con sospette condizioni Long-COVID?
 4. Quali bambini devono essere valutati per Long-COVID, quando e con che tipo di valutazione?
 5. Come valutare:
 - a. Astenia (Fatigue)
 - b. Sintomi respiratori (Tosse e Dispnea)
 - c. Palpitazioni/tachicardia
 - d. Dolore toracico
 - e. Cefalea
 - f. Disturbi disautonomici (sintomi gastro-intestinali, ipotensione, sudorazione)
 - g. Brain fog/deficit cognitivo
 - h. Ansia e depressione
 - i. Disturbi del sonno
 - j. Disturbi del cavo orale
 - k. Dolore
 6. Come gestire un paziente con Long-COVID?
 7. Come deve essere organizzato un servizio Long-COVID?
- Il gruppo metodologico ha condotto una ricerca della letteratura per ogni domanda di ricerca. Sono state ricercate principalmente linee guida sulla gestione e presa in carico del Long-COVID prodotte da

istituzioni internazionali. Le ricerche sono state svolte tra Aprile e Settembre 2022. E' stata condotta una ricerca sui principali database scientifici (Pubmed, Medline) e sui siti web di rilevanza scientifica e delle principali organizzazioni nel campo della medicina generale, infettivologia, pneumologia, neurologia, cardiologia, pediatria.

- Il gruppo metodologico ha selezionato e identificato le linee guida rilevanti e prodotto dei documenti di sintesi delle prove disponibili. Nel corso di riunioni periodiche del panel, sono state discusse le linee guida selezionate e le raccomandazioni cliniche pertinenti sulla gestione e presa in carico del long-COVID.
- A partire dalle raccomandazioni selezionate e considerando i benefici e rischi che l'attuazione dello "statement" comporterà, il panel di esperti ha formulato i GPS. Secondo quanto indicato dal Grade Working Group [6, 7], la formulazione dei GPS segue un processo formale e documentato, che include la risposta ad ognuna delle domande della *Checklist* inserita nel Box 1.
- Il documento finale di buone pratiche è stato quindi finalizzato e approvato dal panel.

Box 1 – Checklist per formulare *good practice statements* (adattata da referenze 6 e 7).

Domande cui il panel deve rispondere nel decidere se formulare un *good practice statement*.

1. La raccolta e la sintesi delle prove comporta un dispendio di tempo ed energia da parte del panel?
2. Il messaggio è davvero necessario nel contesto della reale pratica clinica?
3. Dopo aver considerato tutti gli esiti rilevanti e gli altri possibili effetti, l'attuazione del *good practice statement* comporterà dei grandi benefici netti?
4. Esiste un razionale chiaro, esplicito e ben documentato che colleghi le prove indirette?
5. L'indicazione o *statement* è chiara e perseguibile?

La risposta a tutte le domande dovrebbe essere sì per procedere con un *good practice statement*.

Il primo criterio si riferisce alla questione del costo-opportunità. Se la risposta alla domanda è no, e cioè la raccolta e il collegamento delle prove indirette non rappresenta un dispendio del tempo e del lavoro del panel, è meglio utilizzare energia e tempo per massimizzare la qualità metodologica e l'affidabilità generale della linea guida, formulando le raccomandazioni con una valutazione formale della qualità delle prove come previsto dal metodo GRADE. In secondo luogo, il messaggio dovrebbe essere necessario: in assenza di esso, i clinici potrebbero non intraprendere l'azione appropriata. È il caso quando è noto che la pratica clinica nella realtà non è a livello ottimale. Se, al contrario, l'ipotesi che il clinico non intraprenda l'azione indicata non è plausibile, allora non è necessario formulare un *good practice statement*. Per il terzo criterio, il beneficio netto dovrebbe essere elevato e inequivocabile. La formulazione di un *good practice statement* è opportuna quando: i benefici sono grandi e danni molto piccoli; la certezza dei benefici e dei danni è elevata; i valori e le preferenze sono chiari; l'intervento porta a un contenimento dei costi; l'intervento è chiaramente

accettabile, fattibile e promuove l'equità. In base al quarto criterio, data la natura soggettiva del giudizio sul beneficio netto apprezzabile derivante dal comportamento raccomandato, la motivazione di tale giudizio dovrebbe essere esplicitata. Il fondamento logico dovrebbe includere una dichiarazione esplicita della catena delle prove a supporto della raccomandazione. Il quinto criterio fa riferimento al fatto che, come per tutte le raccomandazioni, la condizione necessaria per un *good practice statement* è che queste dovrebbero essere chiare, specifiche, incluse le specifiche sulla popolazione di interesse, e attuabili.

Nel caso specifico del Long-COVID, la risposta a tutte le domande sopra indicate è verosimilmente affermativa, in considerazione dei seguenti fattori:

1. Le dimensioni del fenomeno Long-COVID necessitano di una risposta rapida che non comporti un dispendio eccessivo di tempo ed energia;
2. Il messaggio è necessario per uniformare la pratica clinica dei diversi centri Long-COVID;
3. L'attuazione della good clinical practice può ridurre i comportamenti diagnostici inappropriati, migliorando la qualità dell'assistenza e riducendo i costi;
4. Un rationale che leghi le prove alla raccomandazione potrà essere fornito e descritto;
5. È possibile definire delle indicazioni chiare o statement, come già fatto da altre società o istituzioni.

Revisione esterna

Il documento prodotto è stato valutato da tre revisori esterni. Questi hanno fornito commenti aperti che sono stati analizzati dai membri del panel in seduta plenaria. Sono state apportate modifiche agli *statement*, in linea con quanto raccomandato dai revisori.

Finanziamento

La presente attività è stata finanziata tramite il progetto CCM dal titolo *Analisi e strategie di risposta agli effetti a lungo termine dell'infezione COVID-19 (Long-COVID)* (Ente Capofila Istituto Superiore di Sanità), finanziato dal Ministero della Salute

Conflitto d'interesse

Nessun membro del panel ha dichiarato alcun conflitto di interesse relativo agli argomenti trattati nella Linea Guida

Bibliografia

1. Floridia M, Grassi T, Giuliano M, Tiple D, Pricci F, Villa M, Silenzi A, Onder G. Characteristics of Long-COVID care centers in Italy. A national survey of 124 clinical sites. *Front Public Health* 2022;10:975527
2. Onder G, Floridia M, Giuliano M, Lo Noce C, Tiple D, Bertinato L, Mariniello R, Laganà MG, Della Vecchia A, Gianferro R, De Feo A, Cosenza P, Di Corcia T, Gianfranco Gensini G, Palummeri E, Frabetti C, Aliberti

S, Campana A, Carfi A, Landi F, Rossi A, Cherubini A, Uccelli A, Barisione E, Benedetti L, Bartoloni A, Bonfanti P, Carlesimo M, Guaraldi G, Milic J, Leonardi S, Petrosillo N, Tarsia P. Indicazioni ad interim sui principi di gestione del Long-COVID. Versione del 1° luglio 2021. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporto ISS COVID-19 n. 15/2021).

3. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. <https://www.nice.org.uk/guidance/NG188>
4. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. 6 October 2021. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1
5. Center for Disease Control and Prevention. Post-COVID conditions: information for healthcare providers. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>
6. Guyatt GH, Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Djulbegovic B, Nothacker M, Lange S, Murad MH, Akl EA. Guideline panels should seldom make good practice statements: guidance from the GRADE Working Group. *J Clin Epidemiol* 2016;80:3-7.
7. Lotfi T, Hajizadeh A, Moja L, et al. A taxonomy and framework for identifying and developing actionable statements in guidelines suggests avoiding informal recommendations. *J Clin Epidemiol* 2022;141:161–71.

Sintesi dei “Good Practice Statements”

1. Chi deve ricevere una valutazione per il Long-COVID e quando?

- a. Dovrebbero ricevere una valutazione per il Long-COVID tutti i pazienti in cui il COVID-19 è stato causa di ospedalizzazione. Tale valutazione dovrebbe essere effettuata a 4-6 settimane dalla dimissione.
- b. I pazienti, che non sono stati ospedalizzati, che presentano segni o sintomi, persistenti o nuovi, non attribuibili ad altre patologie, per > 4 settimane dopo l’infezione acuta dovrebbero ricevere una valutazione. Particolare attenzione va dedicata ai pazienti con fragilità o cronicità complesse perché maggiormente a rischio di sviluppare complicanze tipiche e/o atipiche di Long-COVID.
- c. I segni o sintomi, presenti sia singolarmente che frequentemente in associazione, da considerare dovrebbero essere quelli a maggiore prevalenza nella sindrome Long-COVID (astenia, tosse, dispnea, cefalea, disturbi del sonno, confusione mentale, difficoltà di concentrazione, brain fog, anoressia, anosmia-disosmia, ageusia-disgeusia, mialgie, palpitazioni, dolori articolari, ansia, sintomi depressivi, dolore toracico, faringodinia, rash cutaneo, sintomi gastrointestinali, xerostomia), ma non dovrebbero essere trascurati sintomi più rari o atipici, particolarmente nella popolazione anziana ed in quella pediatrica. Dovrebbe essere prestata attenzione ad assenza o riduzione di rendimento nell’ambito lavorativo o scolastico e alla riduzione delle interazioni sociali.
- d. Il Long-COVID rappresenta una diagnosi di esclusione che può essere posta solo una volta considerate ed escluse le complicazioni legate a patologie di diversa eziologia.

2. Chi deve valutare il paziente con sospette condizioni Long-COVID?

- a. Il Medico di Medicina Generale (MMG) o il Pediatra di Libera Scelta (PLS) dovrebbero rappresentare le figure che per prime valutano il paziente con sospetta condizione di Long-COVID.
- b. Le cure nei pazienti con Long-COVID caratterizzati da gradi di complessità clinica non elevati possono essere coordinate e gestite dal MMG o dal PLS.
- c. Nei pazienti più complessi le cure possono essere gestite in altro contesto (es. ospedali o centri specialistici individuati a livello Regionale o di Azienda Sanitaria), purché permanga sempre un contatto diretto con il MMG o il PLS che ha in cura l’assistito.
- d. Nei pazienti con precedente ospedalizzazione per COVID-19 può essere prevista una valutazione di screening per i sintomi Long-COVID svolta dal MMG/PLS o in centri specialistici. Visite e procedure diagnostiche successive vengono programmate secondo le necessità cliniche del paziente.

3. Che tipo di valutazione deve ricevere il paziente con sospette condizioni Long-COVID?

- a. La *prima valutazione* per la condizione di Long-COVID (svolta sia nei pazienti in cui il COVID-19 è stato causa di ospedalizzazione sia in quelli che presentano segni o sintomi, persistenti o nuovi suggestivi di Long-COVID, punti 1a e 1b) dovrebbe prevedere una valutazione dettagliata dei seguenti punti:
 - Storia della malattia da COVID, natura, gravità, tempistica d’insorgenza dei sintomi.

- Presenza di segni e sintomi legati al Long-COVID e in particolare quelli a maggiore prevalenza (astenia, tosse, dispnea, cefalea, disturbi del sonno, confusione mentale, difficoltà di concentrazione, brain fog, anoressia, anosmia-disosmia, ageusia-disgeusia, mialgie, palpitazioni, dolori articolari, ansia, sintomi depressivi, dolore toracico, faringodinia, rash cutaneo, sintomi gastrointestinali, xerostomia). Nella popolazione anziana e in quella pediatrica non dovrebbero essere trascurati sintomi più rari o atipici.
- Impatto dei sintomi sulle attività della persona (lavoro/istruzione), l'autonomia, lo stato funzionale, la qualità della vita e le relazioni sociali.
- Storia di altre patologie preesistenti e terapie in atto
- Aggravamento di patologie preesistenti.

Queste informazioni possono essere raccolte tramite questionari autocompilati.

- b. Nei pazienti anziani è opportuno svolgere una valutazione multidimensionale che includa oltre i punti sopra menzionati anche stato di isolamento sociale, stato funzionale e cadute, aspetti nutrizionali e sintomi cognitivi, utilizzando strumenti di screening validati.
- c. Appare rilevante prevedere, particolarmente per le persone anziane, la presenza di un familiare per aiutare a descrivere i sintomi e avere un quadro clinico completo.
- d. Nei pazienti con patologie preesistenti andrebbe valutato l'impatto del COVID-19 su queste patologie e rivalutata la terapia farmacologica in corso.
- e. Esami ematochimici, radiologici e funzionali dovrebbero essere prescritti a giudizio del medico in base ai segni e sintomi del paziente.
- f. Nei pazienti con storia di patologia COVID-19 severa o che sono stati ospedalizzati a causa del COVID-19 dovrebbero inoltre essere eseguiti:
 - Esami ematochimici: emocromo, esami di funzionalità epatica e renale, proteina C reattiva, esami della coagulazione, Na/K/Ca/Mg. L'emoglobina glicosilata può essere eseguita nei pazienti con storia di patologia diabetica pregressa o sospetta, il dosaggio degli ormoni tiroidei nei pazienti con malattia tiroidea pregressa o sospetta.
 - Esame urine.

4. Quali bambini devono essere valutati per Long-COVID, quando e con che tipo di valutazione?

- a. Per tutti i bambini in cui il COVID-19 è stato causa di ospedalizzazione dovrebbe essere sempre effettuata una valutazione tra le 4 e le 6 settimane dalla dimissione.
- b. I bambini fragili o con cronicità complesse dovrebbero ricevere una rivalutazione dopo malattia COVID-19 acuta anche se non sono stati ospedalizzati.
- c. I bambini, che non sono stati ospedalizzati, che hanno segni o sintomi, persistenti o nuovi, non attribuibili ad altre patologie, per > 4 settimane dopo l'infezione acuta dovrebbero ricevere una valutazione.

- d. I segni o sintomi da considerare dovrebbero essere quelli a maggiore prevalenza nella sindrome Long-COVID dell'adulto, ma nella popolazione pediatrica non dovrebbero essere trascurati sintomi più rari o atipici.
- e. La prima valutazione di un bambino con sospette condizioni di Long-COVID dovrebbe prevedere una valutazione dettagliata dei seguenti punti:
 - Storia della malattia da COVID, natura, gravità, tempistica d'insorgenza dei sintomi.
 - Presenza di segni e sintomi legati al Long-COVID, sia quelli più prevalenti che quelli più rari o atipici.
 - Impatto dei sintomi sulla attività scolastica, sull'apprendimento, sull'autonomia, sulla socializzazione e sulla qualità della vita.
 - Storia di altre patologie preesistenti e terapie in atto.
 - Aggravamento di patologie preesistenti.
- f. Partendo dalla considerazione che durante la pandemia, vi è stato un calo dell'adesione alle vaccinazioni raccomandate per l'infanzia con conseguente maggior esposizione dei bambini al rischio di contrarre malattie prevenibili con il vaccino, gli operatori sanitari dovrebbero continuare a fornire informazioni alle famiglie, bambini e adolescenti, compresi coloro che soffrono di una condizione Long-COVID, riguardo a questo argomento.
- g. Il ritorno all'attività fisica e sportiva dei bambini e degli adolescenti che hanno presentato un'infezione da COVID-19 o che presentano sintomi da Long-COVID dovrà avvenire previa valutazione del PLS tenendo conto del tipo di attività fisica svolta e della gravità della malattia e dei sintomi presentati. Per la ripresa dell'attività agonistica si rimanda al protocollo pubblicato dal Ministero della Salute (circolare 0001269-13/01/2021).

5. Come valutare

5a. Astenia (fatigue)

In presenza di astenia (fatigue) si consiglia di:

- a. Svolgere raccolta anamnestica che comprenda informazioni specifiche relativamente a insorgenza dell'astenia, sintomi e segni di accompagnamento, fattori psicosociali ed emotivi concomitanti, farmaci potenzialmente correlati, abuso di sostanze, disturbi del sonno, malattie pre-COVID-19 eventualmente associate con affaticamento cronico, sequele organo-specifiche risultanti da una grave infezione da COVID-19.
- b. Rilevare parametri clinici quali pressione arteriosa in clino ed ortostatismo, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, temperatura corporea, e pulsossimetria a riposo.
- c. Se possibile, eseguire test di tolleranza all'esercizio adatto alle capacità della persona (es. 1-minute sit-to-stand test o test del cammino di 6 minuti – 6MWT), monitorando la saturazione di ossigeno. Tali test devono essere eseguiti previa attenta valutazione clinica e in accordo con le linee guida esistenti.

- d. Il tavolo di lavoro sottolinea che il test da sforzo cardiopolmonare rappresenta il gold standard per la valutazione della tolleranza all'esercizio e per l'identificazione delle cause dell'astenia. Tale esame dovrebbe essere svolto previa valutazione specialistica ed in base alle condizioni del paziente e alla disponibilità dei servizi territoriali.
- e. Utilizzare questionari standardizzati come il Questionario sulle capacità e sulle difficoltà (SDQ), la Scala di gravità della fatica (FSS), il Questionario sulla Salute EQ-5D, la Scala dello Stato Funzionale Post-COVID 19 (PCFS) per valutare la severità e monitorare le variazioni nel tempo della sintomatologia.
- f. Eseguire esami ematochimici (proteina C reattiva, emocromo, esami di funzionalità renale ed epatica, TSH, Na/K/Ca/Mg, protidogramma, glicemia); considerare la troponina e NT-proBNP/BNP se sospetta origine cardiaca (come ad esempio sindrome coronarica acuta, scompenso cardiaco) ed elettrocardiogramma, Rx del torace e spirometria globale in base alle condizioni del paziente.
- g. Considerare la necessità di un programma di riabilitazione.
- h. Il tavolo di lavoro sottolinea l'importanza, in presenza di astenia, di escludere le complicazioni legate a patologie potenzialmente pericolose per la vita di eziologia diversa dal Long-COVID.
- i. L'esecuzione di ulteriori approfondimenti diagnostici è rimandata al medico curante sulla base delle condizioni cliniche del paziente e in accordo con le evidenze che dovessero emergere in letteratura visto il rapido turnover delle conoscenze.

5b. Sintomi respiratori (tosse e dispnea)

In caso di persistenza di sintomi respiratori per oltre 4 settimane dopo la risoluzione dell'episodio acuto di COVID-19 appare utile lo svolgimento delle seguenti valutazioni:

- a. Indagare la storia clinica relativamente all'insorgenza dei sintomi respiratori, le loro caratteristiche e la presenza di sintomi di accompagnamento.
- b. Rilevare segni vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, temperatura corporea, pulsossimetria a riposo).
- c. Se possibile, eseguire test di tolleranza all'esercizio adatto alle capacità della persona (test del cammino dei 6 minuti – 6MWT), monitorando la saturazione di ossigeno. Tale test deve essere eseguito previa attenta valutazione clinica e in accordo con le linee guida esistenti.
- d. Il panel sottolinea che il test da sforzo cardiopolmonare rappresenta il gold standard per la valutazione della tolleranza all'esercizio e per la quantificazione e la valutazione delle cause della dispnea in casi selezionati o di non univoca interpretazione. L'opportunità di svolgere tale esame è rimandata ad una valutazione specialistica ed è da valutare in base alle condizioni del paziente e alla disponibilità dei servizi territoriali.
- e. Eseguire esami ematochimici (proteina C reattiva, emocromo, funzionalità renale ed epatica, TSH, Na/K, protidogramma, glicemia). Il dosaggio del D-dimero può essere svolto in caso di sospetto clinico di embolia

polmonare. In caso di sospetta origine cardiaca dei sintomi respiratori eseguire ECG, dosaggio enzimi cardiaci e NT-proBNP/BNP.

- f. Eseguire Rx del torace e prove di funzionalità respiratoria (spirometria semplice o globale e DLCO) in pazienti con sintomi respiratori persistenti o di nuova insorgenza a ≥ 3 mesi dopo la malattia acuta.
- g. Eseguire emogasanalisi solo in presenza di ridotta saturazione di ossigeno alla pulsossimetria a riposo (i.e. $< 95\%$) o durante i test di tolleranza all'esercizio.
- h. Eseguire TC del torace ad alta risoluzione senza mezzo di contrasto da 3 a 6 mesi dopo la patologia acuta nei pazienti con sintomi respiratori e prove di funzionalità respiratoria anormali, per escludere altre cause della dispnea e identificare alterazioni interstiziali polmonari.
- i. Eseguire un ecocardiogramma transtoracico nei pazienti che presentano sintomi persistenti suggestivi di danno cardiaco (dolore toracico, palpitazioni, segni e sintomi di insufficienza cardiaca), in presenza di alterazioni all'ECG o in presenza di aumentati valori di NT-proBNP/BNP.
- j. L'esecuzione di ulteriori approfondimenti diagnostici è rimandata al medico curante sulla base delle condizioni cliniche del paziente e in accordo con le evidenze che dovessero emergere in letteratura visto il rapido turnover delle conoscenze.

5c. Palpitazioni/Tachicardia

- a. Per i pazienti con palpitazioni/tachicardia la valutazione clinica iniziale dovrebbe comprendere un'anamnesi approfondita, l'esame obiettivo, un pannello di esami ematochimici di base (emocromo, TSH, funzionalità renale, Na/K/Mg/Ca), la pulsossimetria e l'ECG; l'esecuzione di esami ematici di screening cardiologico (troponina, BNP/NT-proBNP) deve essere valutata in caso di sospetto clinico di patologia cardiaca.
- b. Dovrebbe essere eseguito un test di tolleranza all'esercizio adatto alle capacità delle persone (test del cammino di 6 minuti – 6MWT) per valutare l'eventuale sindrome da decondizionamento cardiaco e la ridotta tolleranza all'esercizio fisico. Tale test deve essere eseguito previa attenta valutazione clinica e in accordo con le linee guida esistenti.
- c. L'opportunità di eseguire un test da sforzo cardiopolmonare, che rappresenta il gold standard per la valutazione funzionale, è rimandata ad una valutazione specialistica ed è da valutare in base alle condizioni del paziente e alla disponibilità dei servizi territoriali.
- d. Nel sospetto di una sindrome da tachicardia posturale dovrebbe essere eseguito un "3-minute active stand test" per l'identificazione di una ipotensione ortostatica. Tale test deve essere eseguito previa attenta valutazione clinica e in accordo con le linee guida esistenti.
- e. Ulteriori approfondimenti diagnostici (ecocardiogramma, Holter, RMN cardiaca, AngioTC coronarica, etc), dovrebbero essere guidati dalla storia clinica del paziente, dall'esame obiettivo, e dai risultati dei test diagnostici.

- f. L'automonitoraggio può essere preso in considerazione se il paziente la ritiene una possibile opzione e ne abbia le capacità. I parametri da monitorare comprendono: frequenza cardiaca, pressione arteriosa, ossimetria e presenza dei sintomi (diario). È importante che i pazienti siano adeguatamente istruiti su come effettuare le misurazioni, interpretare i risultati e capire quando contattare il medico.

5d. Dolore toracico

- a. A prescindere dall'eventuale correlazione con il Long-COVID, il dolore toracico di sospetta origine cardiaca o pleuro-polmonare può essere espressione di condizioni acute rischiose per la vita (sindrome coronarica acuta, dissecazione aortica, embolia polmonare, etc.). In questi casi il paziente deve essere rapidamente valutato e indirizzato ai servizi di emergenza.
- b. Per la diagnosi e gestione del dolore toracico si rimanda alle linee guida e ai percorsi diagnostico-terapeutici adottati e in uso.

5e. Cefalea

- a. La valutazione dei pazienti con cefalea dovrebbe includere la storia clinica specifica (data di insorgenza e caratteristiche principali, pregressa storia di cefalea o di malattie neurologiche), la valutazione clinica generale (pressione sanguigna, ispezione e palpazione dell'arteria temporale in pazienti di età >50 anni, esame dell'articolazione temporo-mandibolare, palpazione cranica dei punti dolorosi e trigger) e una valutazione neurologica (segni di irritazione meningea, disturbi dell'andatura, test di Romberg, asimmetria facciale).
- b. Possono essere effettuati alcuni esami ematochimici: emocromo, PCR, VES, Na/K, funzione renale, funzione tiroidea, protidogramma, e la misurazione della saturazione dell'ossigeno periferica.
- c. In base alle condizioni del paziente, l'esecuzione di studi di neuroimaging per escludere una cefalea secondaria può essere considerata se sono presenti segni sospetti all'anamnesi (cefalea resistente al trattamento o cefalea intensa a frequenza quotidiana) e/o all'esame neurologico completo o in presenza di "red flags", quali ad esempio un esordio acuto senza precedenti episodi, la presenza di attacchi con caratteristiche diverse e nuove rispetto agli attacchi classici, l'insorgenza dopo i 40 anni.
- d. Il tavolo di lavoro ritiene che la gestione del paziente con cefalea post-COVID non debba differire da un punto di vista diagnostico e terapeutico dalla gestione della cefalea non legata a COVID-19.

5f. Disturbi disautonomici (sintomi gastro-intestinali, ipotensione, sudorazione)

Nei pazienti con disturbi disautonomici si consiglia di:

- a. Svolgere una raccolta anamnestica che comprenda informazioni specifiche relativamente a insorgenza dei sintomi, condizioni di accompagnamento, fattori psicosociali ed emotivi concomitanti, farmaci potenzialmente correlati, malattie pre-COVID-19 eventualmente associate con queste condizioni.

- b. Rilevare parametri clinici quali pressione arteriosa e frequenza cardiaca in clino ed ortostatismo, frequenza respiratoria, temperatura corporea, e pulsossimetria a riposo.
- c. Utilizzare questionari standardizzati come il Composite Autonomic Symptom Scale 31 (COMPASS-31) per valutare la severità e monitorare nel tempo la sintomatologia.
- d. Pazienti con sintomi di intolleranza ortostatica come vertigini, astenia o cefalee ortostatiche, dovrebbero essere sottoposti ad un test di ortostatismo attivo ("active stand test" di 3 e 10 minuti) o a un test di stimolazione ortostatica passiva ("Head-Up Tilt Table Test") per valutare la presenza di disturbi ortostatici quali tachicardia posturale ortostatica e ipotensione ortostatica. Tali test devono essere eseguiti previa attenta valutazione clinica e in accordo con le linee guida esistenti.
- e. Il tavolo di lavoro ritiene che la gestione dei disturbi disautonomici nel paziente post-COVID non debba differire da un punto di vista diagnostico e terapeutico dalla gestione della disautonomia non legata a COVID-19.

5g. Brain fog/deficit cognitivo

- a. Si consiglia di eseguire una valutazione di primo livello dei disturbi cognitivi in tutti i pazienti di 75 anni o oltre che sono stati ospedalizzati per COVID-19 o che hanno sofferto di una forma grave di malattia, ed in tutti i pazienti con storia di COVID-19 che riferiscono disturbi cognitivi, "brain fog", confusione e perdita di memoria persistenti a distanza di almeno 4 settimane dall'infezione acuta da SARS-CoV-2.
- b. Nessuno strumento di valutazione cognitiva è stato studiato in modo specifico per la condizione di Long-COVID. Quindi in assenza di specifici strumenti, possono essere consigliati come strumenti di valutazione di primo livello test facilmente somministrabili e validati, come Mini-Cog test, Montreal Cognitive Assessment test (MoCA), Mini-Mental State Examination test (MMSE).
- c. I test neuropsicologici (valutazione di secondo livello) andrebbero eseguiti in base alle condizioni cliniche del paziente e riservati ai casi in cui siano evidenti deficit cognitivi già nei test di primo livello.
- d. L'anamnesi, comprensiva di una attenta valutazione delle condizioni cliniche preesistenti, andrebbe raccolta in presenza di familiari o caregivers.
- e. Ulteriori approfondimenti diagnostici dovrebbero essere guidati dalla storia clinica del paziente, dall'esame obiettivo, e dai risultati dei test diagnostici.

5h. Ansia e depressione

- a. Si raccomanda di valutare la presenza di sintomi psicologici e psichiatrici in tutti i pazienti che hanno avuto un ricovero ospedaliero per COVID-19 e nei pazienti con storia di COVID-19 e precedenti disturbi psicologici o psichiatrici.
- b. Per valutare la presenza di sintomi psicologici e psichiatrici, misurarne la severità e monitorarli nel tempo utilizzare questionari quali: General Anxiety Disorder-7 (GAD-7), Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), PTSD Checklist for DSM-5 (PCL-5), Impact of Event-Scale-Revised (IESR), Hospital Anxiety and Depression

Scale (HADS), Hamilton-A (ansia) e Hamilton-D (depressione). Nel bambino possono essere utilizzati la Multidimensional Anxiety Scale for Children (MASC-2), la Child Behavior Checklist (CBCL) e il Child Depression Inventory (CDI-2).

- c. Nell'anziano, in presenza di sintomi psicologici e psichiatrici, si consiglia di valutare la coesistenza di disturbi cognitivi tramite test validati (vedere paragrafo relativo al brain fog).
- d. Il tavolo di lavoro ritiene che la gestione del paziente con ansia e depressione post-COVID non richieda un approccio specifico e pertanto per la diagnosi e trattamento di queste condizioni suggerisce di far riferimento ai percorsi diagnostici e terapeutici esistenti.

5i. Disturbi del sonno

- a. Per valutare la severità dei disturbi del sonno e monitorarli nel tempo possono essere utilizzati questionari validati quali il questionario Pittsburgh Sleep Quality Index o l'Insomnia Severity Index per l'insonnia e la qualità del sonno e il Questionario di Berlin e/o l'Epworth Sleepiness Scale per la sonnolenza diurna. Nei bambini può essere utilizzata la Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC).
- b. In caso di sonnolenza diurna eccessiva andrebbe esclusa la presenza di apnee del sonno anche attraverso l'utilizzo dei questionari sopra menzionati (Questionario di Berlin e/o Epworth Sleepiness Scale).
- c. La presa in carico dell'insonnia dovrebbe prevedere la valutazione e il trattamento di condizioni di stress psicologico ed emotivo, ansia e/o depressione ad essa connesse e l'esplicazione di una corretta igiene del sonno prima di eseguire accertamenti strumentali e intervenire farmacologicamente.
- d. Nel sospetto di apnee del sonno dovrebbe essere eseguita una polisonnografia o un monitoraggio cardio-respiratorio notturno secondo le disponibilità territoriali. Nel caso di riscontro di eventi respiratori durante il sonno, il paziente dovrebbe essere indirizzato ad un centro specialistico di medicina del sonno seguendo i protocolli diagnostici e terapeutici adottati e in uso.
- e. Il tavolo di lavoro ritiene che la gestione dei disturbi del sonno nel paziente post-COVID non debba differire da un punto di vista diagnostico e terapeutico dalla gestione dei disturbi del sonno non legati a COVID-19.

5j. Disturbi del cavo orale

- a. In presenza di disturbi del cavo orale è necessario eseguire una valutazione specialistica che preveda, oltre all'esame obiettivo del cavo orale, esami strumentali da definire in base alle necessità cliniche.
- b. I pazienti che sono stati ospedalizzati per COVID-19 o che hanno sofferto di patologia COVID-19 in forma severa e che presentano condizione di vulnerabilità sanitaria o sociale (vedere tabella 4c dei LEA) dovrebbero eseguire una valutazione odontoiatrica.
- c. Partendo dalla considerazione che durante la pandemia vi è stato un calo dell'adesione ai programmi di salute odontoiatrica nella popolazione pediatrica, si raccomanda che i bambini in età evolutiva (0-14 anni) ed in modo particolare quelli che hanno sofferto di patologia COVID-19 vengano inseriti in programmi di

tutela della salute odontoiatrica volti ad una diagnosi precoce (come peraltro già stabilito nei LEA articolo 16 comma 5).

5k. Dolore

- a. Nei pazienti che soffrono di sintomatologia dolorosa dovrebbe essere raccolta un'anamnesi clinica specifica con valutazione del periodo di insorgenza del dolore, del tipo di dolore, la sede, la durata, l'eventuale modifica con l'esercizio o il riposo (fattori che alleviano, peggiorano o scatenano il dolore) e la risposta all'analgesia. Devono essere indagate malattie pre-esistenti, la presenza di eventuali altri sintomi associati (per esempio sintomi depressivi) e l'impatto del dolore sullo stato funzionale.
- b. In presenza di artralgie/mialgie, dovrebbe essere valutata l'opportunità di eseguire uno screening ematochimico dei seguenti parametri: emocromo, proteina C reattiva, VES, ferritina, uricemia, profilo epatico, profilo renale, protidogramma, enzimi muscolari, fattore reumatoide, anticorpi anti-nucleo. L'esecuzione di tali esami e di ulteriori approfondimenti diagnostici (per esempio anticorpi anticitrullina) è da valutare in base alle condizioni cliniche del paziente.
- c. Nei pazienti con sospetta neuropatia post-COVID, si consiglia valutazione specialistica al fine di svolgere adeguati accertamenti diagnostici.
- d. Per la gestione del dolore cronico è opportuna una valutazione multidimensionale e ove necessario una presa in carico multidisciplinare per un percorso terapeutico mirato.

6. Come gestire un paziente con Long-COVID?

- a. Una volta completata la valutazione per Long-COVID, dovrebbe essere avviato un confronto con il paziente per concordare un piano di assistenza individualizzato e il percorso clinico e terapeutico più adatto ai suoi bisogni specifici, attraverso un processo decisionale condiviso.
- b. Il paziente dovrebbe essere informato su come pianificare un ritorno graduale al lavoro, ove necessario condividendo un piano di ripresa lavorativa con il medico competente.
- c. Dovrebbero essere fornite al paziente informazioni e formazione in merito all'autogestione (self-management) dei sintomi del Long-COVID, che includano:
 - modalità di autogestione dei sintomi, fissando obiettivi realistici
 - persone da contattare in caso di peggioramento o necessità di supporto
 - modalità per ottenere sostegno da altri servizi, come ad esempio l'assistenza domiciliare integrata, con il coinvolgimento di familiari/care-giver
- d. Il paziente dovrebbe essere invitato a tenere un registro/diario giornaliero di monitoraggio dei sintomi e della loro evoluzione e intensità.
- e. Dovrebbe essere considerata, ove opportuna, la necessità di una riabilitazione multidisciplinare che includa sia il piano fisico che quello neuro-cognitivo. Il piano di riabilitazione e gestione dovrebbe essere personalizzato attraverso training riabilitativi mirati.

- f. Un supporto aggiuntivo nella gestione dovrebbe essere indirizzato ai soggetti vulnerabili, come le persone anziane e quelle con bisogni complessi. Il supporto aggiuntivo potrebbe essere fornito attraverso programmi di assistenza domiciliare integrata o servizi sociali.
- g. Dovrebbe essere pianificato in maniera attenta un percorso di follow-up che garantisca una continuità di cura.

7. Come deve essere organizzato un servizio Long-COVID?

- a. I servizi Long-COVID dovrebbero garantire percorsi di cura che includano servizi multidisciplinari, con competenze multi-specialistiche e prevedere una modalità di erogazione sia a distanza che di persona.
- b. Per i pazienti anziani o fragili i servizi dovrebbero essere organizzati in maniera tale da fornire una valutazione e assistenza one-stop (cioè concentrando in una sola giornata di appuntamento le consulenze di diversi specialisti e gli esami diagnostici, come per esempio in day hospital Long-COVID).
- c. Per i pazienti pediatriche i servizi dovrebbero essere in grado di lavorare in rete con i vari attori in grado di considerare tutte le specificità cliniche, sociali, psicologiche delle diverse fasce di età pediatriche.
- d. Per garantire un'adeguata presa in carico del paziente, sarebbe inoltre importante prevedere la presenza di un coordinatore del caso (case manager). Questa figura dovrebbe assicurare la continuità dell'assistenza e la pianificazione degli interventi previsti nel piano di cura e di adeguati follow-up.
- e. I percorsi dovrebbero integrare servizi di riferimento locali, le cure primarie e comunitarie, i servizi di riabilitazione e i servizi specialistici, le cliniche di valutazione multidisciplinare e i servizi specialistici di salute mentale.
- f. Dovrebbe essere prevista una formazione specifica e continua nei temi del Long-COVID per gli operatori dei servizi che si occupano di questa condizione.

Domande di Ricerca e Sintesi della Letteratura

DOMANDA 1

Chi deve ricevere una valutazione per il Long-COVID e quando?

Descrizione del Problema

Una significativa percentuale di pazienti in seguito ad un'infezione da SARS-CoV-2 può presentare sintomi persistenti, nuovi o ricorrenti che possono durare per settimane, mesi o anni [1]. Sintomi persistenti e sequele a distanza sono stati riportati anche in pazienti che hanno avuto infezioni asintomatiche o di lieve entità. Sono stati identificati diversi pattern di presentazione del Long-COVID che evidenziano l'eterogeneità della condizione: A) sintomi persistenti che iniziano al momento dell'infezione acuta; B) sintomi di nuova insorgenza in seguito ad infezione asintomatica o dopo un periodo di remissione dai sintomi; C) sintomi persistenti con l'aggiunta nel tempo di sintomi di nuova insorgenza.

Alcuni studi suggeriscono che tra il 9 e il 15% dei pazienti che sono stati ricoverati con COVID-19 vengono nuovamente ricoverati entro due mesi dalla dimissione, e quasi il 30% vengono ricoverati entro sei mesi dalla dimissione [2-4]. I principali motivi di nuovo ricovero in ospedale in questi pazienti sono stati: distress respiratorio, sepsi, polmonite, insufficienza cardiaca, episodi trombotici, malattie psichiatriche e cadute. I fattori di rischio per la riammissione comprendevano l'età avanzata, alcune condizioni di base (ad es. malattia polmonare ostruttiva cronica, ipertensione), una minore durata iniziale della degenza e tassi più bassi di anticoagulazione in ospedale.

Da questi dati emerge che è estremamente importante valutare le persone che hanno sofferto di COVID-19, particolarmente se con storia di ospedalizzazione, per identificare precocemente una condizione di Long-COVID e pianificare le cure.

Sintesi delle principali considerazioni delle linee guida esistenti

National Institute for Health Care and Excellence (NICE) [5]

- I pazienti dopo 4 settimane generalmente si sono negativizzati e possono essere sottoposti ad una valutazione.
- Sebbene nella maggior parte delle persone i sintomi si risolvano entro le 12 settimane dall'inizio dell'infezione acuta, una presa in carico precoce è fondamentale per garantire che i sintomi che potrebbero indicare una complicazione siano valutati il più presto possibile.
- I sintomi più comuni imputabili al Long-COVID sono l'astenia, la dispnea, la tosse, i disturbi del sonno, l'ansia e la depressione, il deterioramento cognitivo e la difficoltà di concentrazione.
- Poiché il Long-COVID ha molte caratteristiche in comune con altre condizioni, alcune delle quali anche pericolose per la vita, la diagnosi di Long-COVID deve rappresentare una diagnosi di esclusione.

- L'incertezza su cosa aspettarsi quando ci si riprende dall'infezione COVID-19 acuta e l'assenza di percorsi specifici di assistenza in caso di necessità di supporto possono generare paura e ansia nei pazienti. Un follow-up proattivo, soprattutto per le persone precedentemente ospedalizzate per COVID-19, può minimizzare questa incertezza.
- Un follow-up proattivo può essere giustificato anche in quelle persone che hanno avuto manifestazioni acute di COVID-19 senza essere stati ospedalizzati ma che, appartenendo a gruppi vulnerabili o scarsamente assistiti, potrebbero essere a maggior rischio di complicazioni in seguito all'infezione acuta.

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) [6]

- Il Long-COVID è una diagnosi di esclusione. Nei pazienti sintomatici, altre condizioni gravi/pericolose per la vita dovrebbero essere escluse prima di considerare il Long-COVID, incluse precedenti condizioni trascurate.
- I sintomi più comunemente osservati tra i 3 e i 6 mesi dopo l'infezione acuta sono rappresentati da: astenia (31%), dispnea (25%), disturbi del sonno (18.2%), confusione/nebbia mentale (17.9%), anoressia (17.5%), anosmia (15.2%), ageusia-disgeusia (13.5%), mialgie (11.3%), palpitazioni (9.7%), dolori articolari (9.4%), PTSD (9.1%), tosse (8.2%), dolore toracico (6.4%), cefalea (4.9%), faringodinia (4.7%), rash cutaneo (2.8%).
- Le persone anziane possono presentare sintomi atipici che potrebbero essere trascurati, quali declino graduale, decondizionamento, peggioramento della fragilità o della demenza, peggioramento dell'introito idrico e alimentare. Sarebbe ragionevole considerare la sindrome post-COVID19 come possibile causa di questi sintomi.

Center for Disease Control and Prevention (CDC) [7]

- I sintomi più frequenti nella sindrome Long-COVID sono: dispnea, astenia, "brain fog"/deficit cognitivo, tosse, dolore toracico, cefalea, palpitazioni e/o tachicardia, artralgia/mialgia, parestesie, dolore addominale, diarrea, insonnia e altri disturbi del sonno, febbre, riduzione delle capacità funzionali e della mobilità, rash cutaneo, alterazioni del tono dell'umore, anosmia/disgeusia, irregolarità del ciclo mestruale.
- Dal momento che le informazioni sul Long-COVID nei bambini e negli adolescenti sono limitate, bisogna considerare che anche altri segni o sintomi diversi da quelli sopra elencati possono essere presenti o più comuni nei pazienti più giovani.

Raccomandazioni esistenti

NICE

- Una valutazione è raccomandata per tutti i pazienti che hanno segni o sintomi che continuano per > 4 settimane e che si sviluppano durante o dopo un'infezione confermata o sospetta da COVID-19 e che non sono spiegati da diagnosi alternative.
- Per i pazienti ospedalizzati è sempre consigliata una valutazione 6 settimane dopo la dimissione.

- Considerare una rivalutazione nelle cure primarie per le persone in gruppi vulnerabili o ad alto rischio anche se non sono state ospedalizzate dopo una sospetta o confermata COVID-19 acuta.

ESCMID

- Qualsiasi paziente con sintomi persistenti o nuovi che durano più di 12 settimane dopo un'infezione acuta da COVID-19 dovrebbe essere valutato.
- Per i pazienti con sintomi da 4 a 12 settimane dopo l'infezione acuta, la valutazione dovrebbe essere considerata caso per caso, in base alla gravità e al decorso dei sintomi.
- Nei pazienti sintomatici, prima di considerare una diagnosi di Long-COVID, dovrebbero essere escluse altre condizioni potenzialmente pericolose per la vita.

CDC

- Per i pazienti con infezione da COVID-19 di lieve o moderata gravità è prevista una valutazione a 4 settimane dall'episodio iniziale in presenza di sintomi nuovi o persistenti.

DECRETO SOSTEGNI BIS [8]

- Vengono garantite prestazioni essenziali per i pazienti ex COVID, limitatamente 'ai soli dimessi a seguito di ricovero ospedaliero e guariti dal COVID-19'

Good Practice Statements

- a. Dovrebbero ricevere una valutazione per il Long-COVID tutti i pazienti in cui il COVID-19 è stato causa di ospedalizzazione. Tale valutazione dovrebbe essere effettuata a 4-6 settimane dalla dimissione.
- b. I pazienti, che non sono stati ospedalizzati, che presentano segni o sintomi, persistenti o nuovi, non attribuibili ad altre patologie, per > 4 settimane dopo l'infezione acuta dovrebbero ricevere una valutazione. Particolare attenzione va dedicata ai pazienti con fragilità o cronicità complesse perché maggiormente a rischio di sviluppare complicanze tipiche e/o atipiche di Long-COVID.
- c. I segni o sintomi, presenti sia singolarmente che frequentemente in associazione, da considerare dovrebbero essere quelli a maggiore prevalenza nella sindrome Long-COVID (astenia, tosse, dispnea, cefalea, disturbi del sonno, confusione mentale, difficoltà di concentrazione, brain fog, anoressia, anosmia-disosmia, ageusia-disgeusia, mialgie, palpitazioni, dolori articolari, ansia, sintomi depressivi, dolore toracico, faringodinia, rash cutaneo, sintomi gastrointestinali, xerostomia), ma non dovrebbero essere trascurati sintomi più rari o atipici, particolarmente nella popolazione anziana ed in quella pediatrica. Dovrebbe essere prestata attenzione ad assenza o riduzione di rendimento nell'ambito lavorativo o scolastico e alla riduzione delle interazioni sociali.
- d. Il Long-COVID rappresenta una diagnosi di esclusione che può essere posta solo una volta considerate ed escluse le complicazioni legate a patologie di diversa eziologia.

Bibliografia

1. Global Burden of Disease Long COVID Collaborators. Estimated global proportions of individuals with persistent fatigue, cognitive, and respiratory symptom clusters following symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. JAMA 2022;328:1604-1615
2. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. BMJ 2022;372:n693
3. Donnelly GP, Wang XQ, Iwashyna TJ, Prescott HC. Readmission and death after initial hospital discharge among patients with COVID-19 in a large multihospital system. JAMA 2021;325:304-306
4. McCarthy CP, Murphy S, Jones-O'Connor M, et al. Early clinical and socio-demographic experience with patients hospitalized with COVID-19 at a large American healthcare system. EClinicalMedicine 2020;26:100504
5. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. <https://www.nice.org.uk/guidance/NG188>
6. Center for Disease Control and Prevention. Post-COVID conditions: information for healthcare providers. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>
7. European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Yelin D, Moschopoulos CD, Margalit I, et al. ESCMID rapid guidelines for assessment and management of long COVID. Clin Microbiol Infect 2022;28:955-972
8. Gazzetta Ufficiale n. 123 del 25 Maggio 2021.

DOMANDA 2

Chi deve valutare il paziente con sospette condizioni Long-COVID?

Descrizione del problema

Esiste la necessità di stabilire percorsi clinici differenziati che prevedano il coinvolgimento dei medici di medicina generale o gli specialisti ambulatoriali in funzione della storia clinica precedente ed attuale. Nella pratica comune la valutazione iniziale per i possibili sintomi di Long-COVID avviene per i pazienti non ospedalizzati (che rappresentano la grande maggioranza) presso il medico di medicina generale, mentre per i pazienti ospedalizzati si svolge presso gli ambulatori degli ospedali dove è avvenuto il ricovero.

Raccomandazioni delle linee guida esistenti

CDC [1]

Le linee guida prevedono che la maggior parte delle condizioni post-COVID possano essere gestite dai medici di medicina generale, con un approccio incentrato sul paziente per ottimizzare la qualità della vita e ottenere un miglioramento funzionale dei pazienti colpiti. Per la maggior parte dei pazienti con possibili manifestazioni di Long-COVID, i medici dovrebbero scegliere un approccio diagnostico conservativo nelle prime 4-12 settimane dopo l'infezione da SARS-CoV-2.

I medici di medicina generale possono poi considerare di riferire il paziente ai centri clinici multidisciplinari per il Long-COVID. Basandosi sulla valutazione clinica e la risposta al trattamento, i responsabili dei centri Long-COVID possono considerare di usare un approccio graduale nel prescrivere visite specialistiche considerando l'ulteriore carico (finanziario, di tempo e psicologico) che possono avere visite specialistiche multiple sui pazienti e il possibile rischio di consigli medici contraddittori.

Approcci che includano la telemedicina, comprese le telefonate e le visite virtuali possono essere utili nel follow-up soprattutto per i pazienti con ridotte energie come conseguenza della condizione di Long-COVID.

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA' (ISS) [2]

Le cure nei pazienti con Long-COVID caratterizzati da gradi di complessità clinica non elevati possono essere coordinate e gestite dal Medico di Medicina Generale (MMG).

Nei pazienti più complessi le cure possono essere gestite in altro contesto (es. ospedale nell'ambito di un percorso multidisciplinare), purché permanga sempre un contatto diretto con il MMG che ha in cura l'assistito.

Good Practice Statements

- a. Il Medico di Medicina Generale (MMG) o il Pediatra di Libera Scelta (PLS) dovrebbero rappresentare le figure che per prime valutano il paziente con sospetta condizione di Long-COVID.
- b. Le cure nei pazienti con Long-COVID caratterizzati da gradi di complessità clinica non elevati possono essere coordinate e gestite dal MMG o dal PLS.

- c. Nei pazienti più complessi le cure possono essere gestite in altro contesto (es. ospedali o centri specialistici individuati a livello Regionale o di Azienda Sanitaria), purché permanga sempre un contatto diretto con il MMG o il PLS che ha in cura l'assistito.
- d. Nei pazienti con precedente ospedalizzazione per COVID-19 può essere prevista una valutazione di screening per i sintomi Long-COVID svolta dal MMG/PLS o in centri specialistici. Visite e procedure diagnostiche successive vengono programmate secondo le necessità cliniche del paziente.

Bibliografia

1. Center for Disease Control and Prevention. Post-COVID conditions: information for healthcare providers. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>
2. Onder G, Floridia M, Giuliano M, et al. Indicazioni ad interim sui principi di gestione del Long-COVID. Versione del 1° luglio 2021. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporto ISS COVID-19 n. 15/2021).

DOMANDA 3

Che tipo di valutazione deve ricevere il paziente con sospette condizioni Long-COVID?

Descrizione del problema

I pazienti con sospetta sindrome Long-COVID devono essere coinvolti nella gestione della loro condizione. Medici e pazienti dovrebbero stabilire degli obiettivi raggiungibili, identificati insieme, ed affrontare la gestione focalizzandosi sui sintomi specifici (es. cefalea) o su una specifica condizione (es. disautonomia). I sintomi del Long-COVID devono essere gestiti insieme a quelli delle patologie preesistenti, e l'approccio diagnostico dovrebbe iniziare escludendo processi non correlati all'infezione da SARS-CoV-2. La prima visita deve quindi avere come obiettivi la raccolta della storia clinica generale e di quella della malattia da COVID (per l'identificazione di patologie preesistenti o di sintomi aggravatisi con l'infezione), l'esame obiettivo e l'effettuazione di test per determinare le possibili cause alla base dei sintomi persistenti. In base ai risultati della prima visita può essere eseguita una diagnosi differenziale con altre patologie e si può poi procedere con algoritmi diagnostici e test di approfondimento per identificare le cause che possano ragionevolmente spiegare i sintomi.

Se i sintomi persistono e nessuna altra causa può spiegare i sintomi persistenti, si può porre, nel corso di una seconda visita, la diagnosi di Long-COVID e procedere con approcci diagnostici specifici per alcune presentazioni sindromiche. Le successive visite di follow-up possono essere effettuate per valutare l'evoluzione a lungo termine dei sintomi e rivalutarne le possibili cause.

Le indagini di laboratorio o radiologiche non dovrebbero essere usate come unica misura dello stato di salute del paziente. La mancanza di anomalie di laboratorio o radiologiche non invalida l'esistenza, la gravità o l'importanza dei sintomi o della condizione del paziente.

Raccomandazioni delle linee guida esistenti

NICE

Colloquio e questionario sintomi

- Un colloquio approfondito tra il paziente e il medico è indispensabile per il processo valutativo. Il colloquio deve rappresentare la prima parte della valutazione e deve fornire indicazioni per decidere se sono necessarie altre valutazioni e indagini. Il colloquio serve ad identificare i sintomi e il modo in cui i sintomi influenzano la vita quotidiana (compreso il lavoro, la scuola, la mobilità e l'indipendenza), e quali possano essere gli obiettivi raggiungibili. Una conversazione medico-paziente (eseguibile anche da remoto a seconda delle preferenze del paziente) può essere rassicurante e ridurre l'ansia attraverso le informazioni fornite dal medico in merito alla sindrome Long-COVID. Per alcuni pazienti che possono beneficiare di un supporto durante la valutazione (es. pazienti con sintomi di declino cognitivo, "brain fog", confusione mentale o perdita di memoria), può essere prevista, con l'accordo del paziente, la presenza di un familiare per aiutare a descrivere i sintomi e

avere un quadro clinico completo. Poiché molti pazienti non riconoscono che i loro sintomi sono connessi al COVID-19, o possono non riportarli, se non specificamente interrogati al riguardo, è necessario un colloquio lungo e una storia accurata. La storia clinica deve comprendere:

- storia della malattia da COVID-19 (sospetta o confermata);
 - natura e gravità dei sintomi precedenti e attuali;
 - tempistica d'insorgenza e durata dei sintomi dall'inizio della malattia acuta;
 - storia delle altre patologie;
 - aggravamento di patologie preesistenti.
- Può essere considerato come parte della valutazione iniziale l'uso di un questionario per raccogliere le informazioni sui sintomi. Lo scopo del questionario è di facilitare la discussione con il paziente relativamente ai suoi sintomi ed al loro impatto, e contribuire a stabilire se è necessario riferire il paziente a un centro specialistico. I risultati del questionario vanno utilizzati sempre in associazione con la valutazione clinica.
 - Dopo la visita iniziale, nell'ambito del colloquio, si deciderà con il paziente se è necessaria un'ulteriore valutazione, e se questa dovrà essere fatta in presenza o da remoto. Molti pazienti diventano ansiosi se vengono sottoposti a molte indagini e visite specialistiche, altri hanno paura se i loro sintomi non vengono adeguatamente considerati. Pertanto la decisione di procedere con ulteriori accertamenti deve essere condivisa.

Valutazione clinica

- Deve prevedere una appropriata valutazione dei sintomi fisici, cognitivi, psicologici e psichiatrici, e delle capacità funzionali.

Indagini di laboratorio, funzionali e radiologiche

- Le indagini vanno prescritte in base ai segni e ai sintomi per escludere complicanze potenzialmente gravi e stabilire se i sintomi sono da collegarsi ad un possibile Long-COVID o possono essere riferibili a una nuova diagnosi non correlata.
- Devono essere valutati urgentemente i pazienti che presentano:
 - ipossiemia o desaturazione in corso di esercizio fisico
 - segni di patologia polmonare grave
 - dolore toracico cardiaco
 - sindrome infiammatoria multisistemica pediatrica

Esami ematochimici

- La decisione di effettuare esami di laboratorio dovrebbe essere guidata dai sintomi. Se indicati clinicamente, i test raccomandati sono: emocromo, test di funzionalità epatica e renale, PCR, ferritina, BNP, emoglobina glicosilata e ormoni tiroidei.

Test di tolleranza all'esercizio

- Devono essere effettuati su parere del medico in considerazione del fatto che per alcuni pazienti (ad esempio pazienti con dolore toracico e astenia grave) possono essere pericolosi. Deve essere offerto un test di tolleranza all'esercizio adatto alle capacità delle persone (ad esempio un 1-minute sit to stand test). Durante il test vanno registrati il livello di dispnea, la frequenza cardiaca e la saturazione dell'ossigeno.

Test per sintomi posturali

- I sintomi posturali (palpitazioni, vertigini ortostatiche) sono comuni nel Long-COVID e pertanto andrebbero indagati. Dovrebbe essere eseguito un "3-minute active stand test" per l'ipotensione ortostatica o un "10 minutes active stand test" nel sospetto di una sindrome da tachicardia posturale.

Questionari per sintomi neurologici/psichiatrici

- Si riconosce che test funzionali validati sono utili per misurare e monitorare i sintomi cognitivi, psicologici e psichiatrici. Tuttavia non vengono raccomandati test specifici per mancanza di evidenze. Il tipo di test dipende comunque dalla sede e dal livello di valutazione. Viene sottolineato che i test andrebbero prescritti solo in base ad una indicazione clinica.

Valutazione psichiatrica

- I pazienti che hanno sintomi psichiatrici o che presentano un alto rischio di suicidio o di autolesionismo devono essere urgentemente indirizzati per una valutazione psichiatrica.
- Se i pazienti hanno sintomi quali un modesto livello di ansia o di depressione possono essere indirizzati ad effettuare terapie psicologiche.

Radiografia del torace

- La radiografia del torace andrebbe prescritta entro le 12 settimane dopo l'infezione acuta da COVID solo se la persona ha sintomi respiratori persistenti. La sola radiografia non può essere utilizzata per decidere se effettuare ulteriori approfondimenti. Se un paziente ha già eseguito una radiografia e non ci sono state modificazioni cliniche non è necessario ripeterla.

Auto-monitoraggio

- Va considerato se il paziente la ritiene una possibile opzione. I parametri da monitorare comprendono: frequenza cardiaca, pressione arteriosa, ossimetria e presenza dei sintomi (diario). È importante che i pazienti siano adeguatamente istruiti su come effettuare le misurazioni, interpretare i risultati e capire quando contattare il medico. È una strategia non adatta a tutti, e senza adeguate informazioni può causare ansia.

ESCMID

Colloquio e valutazione clinica

- Deve essere effettuato un colloquio con il paziente per valutare la gravità dei sintomi e il loro impatto sulla qualità della vita.

- I medici devono valutare se è opportuno effettuare ulteriori accertamenti per sintomi che sono autolimitanti e per i quali non c'è una terapia efficace e sicura.

Indagini funzionali, di laboratorio e radiologiche

Esami ematochimici

- Gli esami raccomandati sono: emocromo, PCR, test di funzionalità renale ed epatica. Per pazienti con sintomi cardiaci considerare: troponina, CPK-MB, BNP. I test di funzione tiroidea possono essere prescritti per escludere una tiroidite se sospettata clinicamente. Per pazienti con saturazione diminuita può essere effettuata una emogasanalisi, anche se il vantaggio di eseguire questo test è limitato. Nei pazienti senza sintomi respiratori il D-dimero non è raccomandato. I pazienti a rischio diabetico dovrebbero eseguire determinazioni di glicemia e il dosaggio dell'emoglobina glicosilata.

Spirometria con DLCO

- È raccomandata in tutti i pazienti che hanno avuto una malattia grave da COVID-19 tre mesi dopo la diagnosi, indipendentemente dai sintomi. La spirometria con DLCO è anche raccomandata per i pazienti con dispnea di durata superiore a 3 mesi e per i pazienti con malattia polmonare preesistente.

Radiografia del torace

- La radiografia del torace può essere considerata per i pazienti con sintomi respiratori persistenti a 3 mesi per escludere altre diagnosi e per una eventuale diagnosi precoce di fibrosi polmonare.

TC del torace

- La TC del torace può essere considerata a 3-6 mesi in pazienti con dispnea o spirometria anormali, indipendentemente dai sintomi, per escludere altre cause e identificare l'eventuale evoluzione fibrotica.

Ecocardiogramma

- Un ecocardiogramma può essere considerato per pazienti con sintomi persistenti suggestivi di danno peri-miocardico (dolore toracico, palpitazioni, segni o sintomi di insufficienza cardiaca). I pazienti che hanno avuto anomalie cardiache durante la fase acuta dovrebbero ripetere un ecocardiogramma dopo 2-3 mesi.

RMN cardiaca

- Una RMN cardiaca dovrebbe essere prescritta solo in presenza di una domanda clinica specifica.

RMN cerebrale

- La RMN cerebrale non è raccomandata se non per escludere altre patologie.

CDC

Colloquio e storia clinica

- La storia della malattia deve comprendere la storia del decorso clinico della malattia da COVID-19, la gravità della malattia e i trattamenti ricevuti. Quando possibile i medici dovrebbero

stabilire una tempistica d'insorgenza dei sintomi distinguendo quelli insorti durante la malattia acuta e quelli insorti successivamente.

- I medici dovrebbero investigare sulla frequenza, la gravità e l'evoluzione dei sintomi e il loro impatto sulla qualità della vita, sulle capacità funzionali, e su quanto interferiscano con il ritorno al lavoro o a scuola.
- Viene raccomandato il coinvolgimento del paziente e della sua famiglia per identificare gli obiettivi di salute raggiungibili, informandoli che gli esiti delle condizioni Long-COVID sono diversi da paziente a paziente (ad esempio che alcuni pazienti hanno miglioramenti nei primi 3 mesi mentre altri continuano ad avere sintomi prolungati).

Valutazione clinica

- L'esame obiettivo dovrebbe comprendere i segni vitali standard (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, temperatura corporea), l'ossimetria, l'indice di massa corporea, il test del cammino per i pazienti con sintomi respiratori, i segni ortostatici vitali per i pazienti con sintomi posturali, vertigini, astenia, o deficit cognitivo.

Indagini di laboratorio e strumentali

- Le indagini di laboratorio e radiologiche possono spesso essere normali o non diagnostiche nei pazienti con Long-COVID e i sintomi possono migliorare o risolversi durante i primi mesi dopo l'infezione in alcuni pazienti, supportando un approccio iniziale conservativo sulla diagnostica. Tuttavia, le indagini e i test non dovrebbero essere rimandati quando ci sono segni o sintomi di patologie potenzialmente pericolose per la vita (embolia polmonare, infarto del miocardio, pericardite con versamento, ictus, insufficienza renale).
- Le valutazioni devono comunque essere fatte rapidamente quando i sintomi persistono per più di 3 mesi.

Esami ematochimici

- Gli esami di laboratorio dovrebbero essere guidati dalla storia del paziente, dall'esame obiettivo e dai riscontri clinici. Un pannello di esami ematochimici di base può essere considerato per pazienti con sintomi persistenti per valutare condizioni che possano rispondere al trattamento. Questo pannello potrebbe comprendere: emocromo con eventuale profilo marziale, pannello metabolico di base, test di funzionalità epatica, PCR, VES, ferritina, TSH e T4, vitamina D e Vitamina B12.
- Ulteriori test ematochimici possono essere prescritti se i sintomi persistono per > 12 settimane nel contesto di un quadro clinico suggestivo:
 - In presenza di sintomi reumatologici: ANA, fattore reumatoide, anti-CCP, anti-cardiolipina, CPK;
 - In presenza di danno miocardico: troponina;
 - Per differenziare sintomi di origine cardiaca/polmonare: BNP.

Indagini strumentali

- Ulteriori test diagnostici dovrebbero essere guidati dalla storia clinica del paziente, dall'esame obiettivo, e dai risultati dei test diagnostici iniziali. Includono: radiografia del torace, spirometria, ECG ed ecocardiogramma in caso di sintomi nuovi o persistenti respiratori o cardiaci.
- In pazienti con radiografia del torace normale e con valori normali della saturazione di ossigeno, una TAC del torace potrebbe non essere necessaria per valutare il coinvolgimento polmonare.
- In assenza di un aumento del D-dimero e di sintomi compatibili, una angio-TAC può non essere necessaria nella valutazione di una possibile embolia polmonare.
- In pazienti con "brain fog" la RMN cerebrale può non essere utile in assenza di deficit neurologici focali.
- Valutazioni più specialistiche (RMN cardiaca) devono essere prescritte dagli specialisti.

Test funzionali

- I test funzionali possono essere utili per documentare quantitativamente lo stato clinico nel corso del tempo.

Test funzionali per la valutazione dei pazienti Long-COVID:

- Test di tolleranza all'esercizio:
 - 1-minute sit-to stand test
 - Step test (2 minuti)
 - 10 metri Walk test (10MWT)
 - Test del cammino di 6 minuti
- Equilibrio:
 - BERG Balance Scale
 - Tinetti Gait and Balance Tool
- Altri:
 - Tilt-table test
 - Valutazione dell'ipotensione ortostatica

Questionari

- I questionari andrebbero personalizzati in base ai sintomi del paziente e alla loro presentazione.

Questionari per la valutazione dei pazienti Long-COVID:

- Stato funzionale e qualità della vita:
 - Patient-Reported Outcomes Measurement Information system (PROMIS)
 - Post-Covid-19 Functional Status Scale (PCFS)
 - EuroQoL-5D (EQ-5D)
- Sintomi respiratori:
 - Modified MRC Dyspnea Scale (mMRC)
- Sintomi neurologici:

- Montreal Cognitive Assessment (MoCA)
- Mini Mental Status Examination (MMSE)
- Compass 31 (per la disautonomia)
- Sintomi psichiatrici:
 - General Anxiety Disorder-7 (GAD-7)
 - Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)
 - PTSD Symptom Scale (PSS)
 - Screen for Posttraumatic Stress Disorder (PTSS)
 - PTSD Checklist for DSM-5 (PCL-5)
 - Impact of Event-Scale-Revised (IESR)
 - Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)
- Altre condizioni:
 - Wood Mental Fatigue Inventory (WMFI)
 - Fatigue Severity Scale
 - Insomnia Severity Index (ISI)
 - Connective tissue screening questionnaire

ISS

La valutazione delle persone affette da questa condizione deve essere multidimensionale e comprendere aspetti clinici, funzionali, cognitivi, psicologici e nutrizionali.

Valutazione clinica

Deve comprendere:

- Storia della malattia da COVID, natura, gravità, tempistica d'insorgenza dei sintomi, patologie pre-esistenti e terapie in atto
- Valutazione dei segni e sintomi specifici di Long-COVID
- Valutazione dell'impatto dei sintomi sulle attività della persona (lavoro/istruzione), l'indipendenza, lo stato funzionale, lo stile di vita
- Valutazione dell'impatto psicologico (ansia/depressione, isolamento sociale)
- Valutazione dell'impatto sugli aspetti nutrizionali, in particolare per gli anziani
- Valutazione di nuovi sintomi cognitivi utilizzando uno strumento di screening validato.

Queste informazioni possono essere raccolte tramite questionari autocompilati.

Per le persone anziane è importante il coinvolgimento di un familiare.

E' possibile monitorare l'andamento clinico anche attraverso strumenti di telemedicina (tele-consulto, tele-visita).

Coinvolgimento del paziente/Autogestione

Il coinvolgimento del paziente è fondamentale nel plasmare la consapevolezza sul Long-COVID. Appare inoltre importante supportare l'autogestione del Long-COVID nei pazienti affetti da questa condizione, informando il paziente su:

- Modalità di autogestione dei sintomi, fissando obiettivi realistici
- Persone da contattare in caso di necessità
- Possibili fonti di supporto, inclusi gruppi di sostegno, servizi sociali, forum online

Indagini di laboratorio, funzionali e radiologiche

Gli esami ematochimici, radiologici e funzionali sono da modulare in base alle condizioni del paziente

Good Practice Statements

- a. La *prima valutazione* per la condizione di Long-COVID (svolta sia nei pazienti in cui il COVID-19 è stato causa di ospedalizzazione sia in quelli che presentano segni o sintomi, persistenti o nuovi, suggestivi di Long-COVID, punti 1a e 1b) dovrebbe prevedere una valutazione dettagliata dei seguenti punti:
 - Storia della malattia da COVID, natura, gravità, tempistica d'insorgenza dei sintomi.
 - Presenza di segni e sintomi legati al Long-COVID e in particolare quelli a maggiore prevalenza (astenia, tosse, dispnea, cefalea, disturbi del sonno, confusione mentale, difficoltà di concentrazione, brain fog, anoressia, anosmia-disosmia, ageusia-disgeusia, mialgie, palpitazioni, dolori articolari, ansia, sintomi depressivi, dolore toracico, faringodinia, rash cutaneo, sintomi gastrointestinali, xerostomia). Nella popolazione anziana e in quella pediatrica non dovrebbero essere trascurati sintomi più rari o atipici.
 - Impatto dei sintomi sulle attività della persona (lavoro/istruzione), l'autonomia, lo stato funzionale, la qualità della vita e le relazioni sociali.
 - Storia di altre patologie preesistenti e terapie in atto
 - Aggravamento di patologie preesistenti.
- b. Queste informazioni possono essere raccolte tramite questionari autocompilati.
- c. Nei pazienti anziani è opportuno svolgere una valutazione multidimensionale che includa oltre i punti sopra menzionati anche stato di isolamento sociale, stato funzionale e cadute, aspetti nutrizionali e sintomi cognitivi, utilizzando strumenti di screening validati.
- d. Appare rilevante prevedere, particolarmente per le persone anziane, la presenza di un familiare per aiutare a descrivere i sintomi e avere un quadro clinico completo.
- e. Nei pazienti con patologie preesistenti andrebbe valutato l'impatto del COVID-19 su queste patologie e rivalutata la terapia farmacologica in corso.
- f. Esami ematochimici, radiologici e funzionali dovrebbero essere prescritti a giudizio del medico in base ai segni e sintomi del paziente.
- g. Nei pazienti con storia di patologia COVID-19 severa o che sono stati ospedalizzati a causa del COVID-19 dovrebbero inoltre essere eseguiti:

- Esami ematochimici: emocromo, esami di funzionalità epatica e renale, proteina C reattiva, esami della coagulazione, Na/K/Ca/Mg. L'emoglobina glicosilata può essere eseguita nei pazienti con storia di patologia diabetica pregressa o sospetta, il dosaggio degli ormoni tiroidei nei pazienti con malattia tiroidea pregressa o sospetta.
- Esame urine.

Bibliografia

1. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the longterm effects of COVID-19 <https://www.nice.org.uk/guidance/NG188>
2. Center for Disease Control and Prevention. Post-COVID conditions: information for healthcare providers. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>
3. European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Yelin D, Moschopoulos CD, Margalit I, et al. ESCMID rapid guidelines for assessment and management of long COVID. Clin Microbiol Infect 2022;28:955-972
4. Istituto Superiore di Sanità. Onder G, Floridia M, Giuliano M, et al. Indicazioni ad interim sui principi di gestione del Long-COVID. Versione del 1° luglio 2021. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporto ISS COVID-19 n. 15/2021).

DOMANDA 4

Quali bambini devono essere valutati per Long-COVID, quando e con che tipo di valutazione?

Descrizione del problema

In ambito pediatrico, come per l'adulto esiste una precisa classificazione della gravità delle manifestazioni cliniche presentate in fase acuta di malattia [1], che permette di riconoscere i sintomi d'allarme in un tempo adeguato permettendo di pianificare le cure con il migliore timing terapeutico. Fortunatamente nella maggior parte dei casi l'infezione decorre asintomatica o con quadri clinici lievi, tali da non richiedere l'ospedalizzazione, da riservare ai pochi bambini che presentino forme gravi, co-morbilità o particolari condizioni socio-familiari. Indipendentemente dai sintomi che i bambini positivi al SARS-CoV-2 presentavano e dalle varianti che si sono succedute, con il procedere della pandemia, analogamente a quanto descritto nel paziente adulto, anche in ambito pediatrico si sono iniziati ad osservare, a distanza di qualche settimana dall'infezione, dei quadri clinici più complessi. Tra questi il più temibile è rappresentato dalla MIS-C (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children), una rara sindrome iper-infiammatoria multisistemica [2] tale da richiedere l'immediato ricovero, finalizzato alla rapida impostazione del miglior trattamento, suggerito da diverse linee guida e raccomandazioni [1-3]. Questa condizione che normalmente si presenta tra le 2 e le 6 settimane dall'infezione acuta a differenza di quanto osservato nella prima fase della pandemia, si è dimostrata ora poter interessare tutte le età della pediatria con segnalazioni riguardanti anche il neonato [4]. Più difficile da definire in ambito pediatrico, rispetto a quanto descritto nell'adulto, e pertanto ancora difficilmente quantificabile, è il problema del Long-COVID. Questa patologia nei bambini e giovani (CYP: children and young people) è caratterizzata dalla persistenza o dalla comparsa a distanza di 4 settimane da un'infezione da SARS-CoV-2 confermata con un test antigenico, molecolare o da una positività anticorpale, di uno o più sintomi, persistenti per un minimo di 12 settimane, non spiegabili con una diagnosi alternativa e che hanno un impatto quotidiano, sulla qualità della vita [5]. Come detto, l'assenza di una definizione condivisa e di un'omogeneità dei pochi studi effettuati nel bambino, che ne rende complicato il confronto, unite all'eterogeneità della sintomatologia presentata (numero, durata e tipo di sintomi, [6-7], non permette di avere l'esatta percezione della sua prevalenza, con stime molto diverse tra i lavori ad oggi pubblicati [8-10]. A complicare ulteriormente gli sforzi di ricerca, volti a valutare il reale impatto di questa condizione nel bambino nonché il ruolo svolto dal virus nel determinare la comparsa dei sintomi ed il meccanismo con cui questi agisce, vi è l'interferenza dei disturbi dovuti alle conseguenze indirette della pandemia COVID-19 sulla salute mentale dei bambini che hanno vissuto pesanti restrizioni [11]. Detto questo, unitamente alla maggiore diffusione negli ultimi mesi del virus in età pediatrica (25% dei casi segnalati), specialmente nei bambini più piccoli non vaccinati, l'argomento è destinato a divenire sempre più centrale, suggerendo un atteggiamento di prudenza e di vigile osservazione, con il coinvolgimento sempre maggiore dei pediatri di famiglia, dei bambini e dei loro genitori, nel processo decisionale, per poter comprendere al meglio la dimensione del problema e pianificare le migliori cure [12-13].

Sintesi delle principali considerazioni delle linee guida esistenti

NICE

- Inviare urgentemente a controllo presso i centri ospedalieri competenti, quei bambini con infezione da SARS-CoV-2 in corso o con sospetta sindrome post COVID che presentino segni o sintomi che potrebbero far pensare ad una complicanza acuta o pericolosa per la vita, inclusa la sindrome infiammatoria multisistemica.
- Considerare di inviare a visita pediatrica i bambini con storia di pregressa infezione da SARS-CoV-2, che presentano sintomi compatibili con un Long-COVID, a partire da 4 settimane dal riscontro della positività, per essere sottoposti ad una valutazione specialistica.
- Considerando che i bambini potrebbero riferire in modo differente i sintomi rispetto a quanto osservato negli altri gruppi di età, sarebbe importante definire quali sintomi devono essere presenti per sospettare il Long-COVID .
- Poiché il Long-COVID ha molte caratteristiche in comune con altre condizioni, alcune delle quali anche pericolose per la vita, la diagnosi di Long-COVID deve rappresentare una diagnosi di esclusione.
- L'incertezza su cosa aspettarsi quando ci si riprende dalla infezione acuta da SARS-CoV-2 e l'assenza di percorsi specifici di assistenza in caso di necessità di supporto possono generare paura e ansia nei pazienti. Un follow-up proattivo, soprattutto per le persone precedentemente ospedalizzate per COVID-19, può minimizzare questa incertezza.
- Un follow-up proattivo può essere giustificato anche in quelle persone che hanno avuto manifestazioni acute di COVID-19 senza essere stati ospedalizzati ma che, appartenendo a gruppi vulnerabili o scarsamente assistiti, potrebbero essere a maggior rischio di complicazioni in seguito all'infezione acuta.

CDC [14]

- Le evidenze suggeriscono che la condizione post-COVID si verifica nei bambini e negli adolescenti (13-16 anni) così come negli adulti, ma la reale frequenza e gravità sono sconosciute.
- Dal momento che le informazioni sul Long-COVID nei bambini e negli adolescenti sono limitate, bisogna considerare che anche altri segni o sintomi, diversi da quelli sopra elencati, possono essere presenti o più comuni nei pazienti più giovani.
- Serve particolare cautela ed accordo tra specialisti interessati nel prescrivere accertamenti di imaging (quali la RM cardiaca) in bambini in cui non vi sia un forte sospetto di patologia.
- I pazienti con infezione da SARS-CoV-2 asintomatica o con malattia moderata potrebbero beneficiare di un follow-up entro 3-4 settimane dall'infezione iniziale se manifestano sintomi persistenti o nuovi.
- Partendo dalla considerazione che durante la pandemia, vi è stato un calo dell'adesione alle vaccinazioni raccomandate per l'infanzia con conseguente maggior esposizione dei bambini al rischio di contrarre malattie prevenibili con il vaccino, gli operatori sanitari dovrebbero continuare a fornire informazioni alle famiglie, bambini ed adolescenti, compresi coloro che soffrono di una condizione post-COVID, riguardo questo argomento.

- I bambini e gli adolescenti che hanno contratto il COVID-19 hanno una probabilità fino a 2 volte e mezzo più alta di avere una nuova diagnosi di diabete dopo 30 giorni dall'infezione rispetto ai bambini e gli adolescenti che non hanno contratto il COVID-19.

World Health Organization [1]

- Tra le considerazioni viene indicato come i bambini sembrano meno suscettibili all'infezione da SARS-CoV-2 ed abbiano una minor probabilità di sviluppare una malattia grave, quale la sindrome infiammatoria multisistemica (MIS-C) che viene tenuta distinta dal Long-COVID.
- Viene ipotizzato che circa 1 bambino su 7 di età compresa tra 2 e 10 anni abbia riportato sintomi a 5 settimane attribuibili al Long-COVID, non limitando quindi questa condizione agli adulti.
- Riporta la sintomatologia prevalente osservata nel bambino persistere fino a 6-8 mesi dopo l'infezione: affaticamento persistente, disturbi gastrointestinali, mal di gola, cefalea, dolori muscolari ed astenia, febbre, nausea, disturbi del tono dell'umore, manifestazioni cutanee, vertigini, difficoltà respiratoria e disturbi cognitivi.

Società Italiana di Pediatria [15]

- Il Long-COVID è una condizione clinica che include tutte le manifestazioni patologiche successive alla fase acuta dell'infezione da SARS-CoV-2 e che non possono essere attribuite a cause diverse da SARS-CoV-2. Sebbene non sia attualmente possibile definire con precisione il tipo e i limiti temporali di queste manifestazioni, il Long-COVID può essere considerato dopo 3 mesi dalla diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 in presenza di sintomi che perdurano da almeno 2 mesi e che non possono essere spiegati da un'altra diagnosi.
- Sebbene la reale prevalenza del Long-COVID in Pediatria non sia esattamente determinata, sembra opportuno raccomandare di valutare la presenza di sintomi suggestivi di Long-COVID al termine della fase acuta della malattia, tra le 4 e le 12 settimane da questa.
- Il Long-COVID nei bambini e negli adolescenti deve essere sospettato in presenza di cefalea e affaticamento persistenti, disturbi del sonno, difficoltà di concentrazione, dolore addominale, mialgia o artralgia. Anche il dolore toracico persistente, mal di stomaco, diarrea, palpitazioni cardiache e le lesioni cutanee dovrebbero essere considerati come possibili sintomi di Long-COVID.

Raccomandazioni esistenti

NICE

- Valutazione specialistica pediatrica a partire dalla 4 settimana dal riscontro della positività, per quei bambini con una storia di pregressa infezione da SARS-CoV-2 che presentino una sintomatologia compatibile con un Long-COVID, non spiegata da diagnosi alternative.
- Per i pazienti ospedalizzati è sempre consigliata una valutazione 6 settimane dopo la dimissione.
- Considerare una rivalutazione nelle cure primarie per le persone in gruppi vulnerabili o ad alto rischio anche se non sono state ospedalizzate dopo una sospetta o confermata COVID-19 acuta.

CDC

- I pazienti con infezione da asintomatica a malattia moderata potrebbero beneficiare di un follow-up entro 3-4 settimane dall'infezione iniziale se manifestano sintomi persistenti o nuovi.
- Per i pazienti ospedalizzati viene consigliata una valutazione 1-2 settimane dopo la dimissione.
- Per i bambini o gli adolescenti, che nella maggioranza dei casi hanno presentato un'infezione da asintomatica a lieve, l'American Academy of Pediatrics (AAP) ha sviluppato una guida provvisoria sul ritorno all'attività fisica/sportiva.

Società Italiana di Pediatria

- I pediatri di famiglia dovrebbero visitare tutti i soggetti con una diagnosi sospetta o provata di infezione da SARS-CoV-2 dopo 4 settimane per verificare la presenza di sintomi di una malattia precedentemente sconosciuta. In ogni caso, a 3 mesi dalla diagnosi di infezione da SARS-CoV-2, dovrebbe essere programmato un ulteriore controllo per confermare la normalità o per affrontare problemi emergenti. I soggetti che presentano sintomi di qualsiasi problema organico devono sottoporsi ad una valutazione approfondita dello stesso. I bambini e gli adolescenti con evidenti sintomi di stress mentale dovranno essere seguiti dai servizi locali esistenti per problemi di questo tipo
- La vaccinazione contro il COVID è raccomandata in tutti i bambini e gli adolescenti a partire dai 5 anni di età. Negli adolescenti dai 12 anni di età, oltre al ciclo vaccinale primario con due dosi, è raccomandata una dose di richiamo a distanza di 4 mesi dalla seconda dose

Good Practice Statements

- a. Per tutti i bambini in cui il COVID-19 è stato causa di ospedalizzazione dovrebbe essere sempre effettuata una valutazione tra le 4 e le 6 settimane dalla dimissione.
- b. I bambini fragili o con cronicità complesse dovrebbero ricevere una rivalutazione dopo malattia COVID-19 acuta anche se non sono stati ospedalizzati.
- c. I bambini, che non sono stati ospedalizzati, che hanno segni o sintomi, persistenti o nuovi, non attribuibili ad altre patologie, per > 4 settimane dopo l'infezione acuta dovrebbero ricevere una valutazione.
- d. I segni o sintomi da considerare dovrebbero essere quelli a maggiore prevalenza nella sindrome Long-COVID dell'adulto, ma nella popolazione pediatrica non dovrebbero essere trascurati sintomi più rari o atipici.
- e. La prima valutazione di un bambino con sospette condizioni di Long-COVID dovrebbe prevedere una valutazione dettagliata dei seguenti punti:
 - o Storia della malattia da COVID, natura, gravità, tempistica d'insorgenza dei sintomi.
 - o Presenza di segni e sintomi legati al Long-COVID, sia quelli più prevalenti che quelli più rari o atipici.

- Impatto dei sintomi sulla attività scolastica, sull'apprendimento, sull'autonomia, sulla socializzazione e sulla qualità della vita.
 - Storia di altre patologie preesistenti e terapie in atto.
 - Aggravamento di patologie preesistenti.
- f. Partendo dalla considerazione che durante la pandemia, vi è stato un calo dell'adesione alle vaccinazioni raccomandate per l'infanzia con conseguente maggior esposizione dei bambini al rischio di contrarre malattie prevenibili con il vaccino, gli operatori sanitari dovrebbero continuare a fornire informazioni alle famiglie, bambini e adolescenti, compresi coloro che soffrono di una condizione Long-COVID, riguardo a questo argomento.
- g. Il ritorno all'attività fisica e sportiva dei bambini e degli adolescenti che hanno presentato un'infezione da COVID-19 o che presentano sintomi da Long-COVID dovrà avvenire previa valutazione del PLS tenendo conto del tipo di attività fisica svolta e della gravità della malattia e dei sintomi presentati. Per la ripresa dell'attività agonistica si rimanda al protocollo pubblicato dal Ministero della Salute (circolare 0001269-13/01/2021).

Bibliografia

1. World Health Organization - Living guidance for clinical management of COVID-19. Living Guidance 15 September 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Clinical-2022.2>
2. World Health Organization. 2020. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Adolescents with COVID-19. <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-COVID-19>
3. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 3. *Arthritis Rheumatol* 2022; 74:e1–e20
4. Costa S, Delogu A, Bottoni A, et al. COVID-19 associated multisystem inflammatory syndrome in a neonate with atypical coronary artery involvement. *Am J Perinatol* 2022;29:1514-1518
5. Stephenson T, Allin B, Nugawela MD, et al. Long COVID (post-COVID-19 condition) in children: a modified Delphi process. *Arch Dis Child* 2022;107:764-680
6. Borel M, Xie L, Kapera O, et al. Long-term physical, mental and social health effects of COVID-19 in the pediatric population: a scoping review. *World J Pediatr* 2022;18:149-159
7. Buonsenso D, Pujol FE, Munblit D, et al. Clinical characteristics, activity levels and mental health problems in children with long coronavirus disease: a survey of 510 children. *Future Microbiol* 2022;17:577-588
8. Ashkenazi-Hoffnung L, Shmueli E, Ehrlich S, et al. Long COVID in children. *Pediatr Infect Dis J* 2021;40:e509-e511

9. Stephenson T, Pinto Pereira SM, Shafran R, et al. Physical and mental health 3 months after SARS-CoV-2 infection (long COVID) among adolescents in England (CLOck): a national matched cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2022;6:230-239
10. Buonsenso D, Munblit D, Pazukhina E, et al. Post-COVID condition in adults and children living in the same household in Italy: a prospective cohort study using the ISARIC global follow-up protocol. *Front Pediatr* 2022;10:834875
11. Howard-Jones AR, Bowen AC, Danchin M, et al. COVID-19 in children: I. Epidemiology, prevention and indirect impacts. *J Paediatr Child Health* 2022;58:39-45
12. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. <https://www.nice.org.uk/guidance/NG188>
13. Munblit D, Buonsenso D, Sigfrid L, et al. Post-COVID-19 condition in children: a COS is urgently needed. *Lancet Respir Med* 2022;10:628-629
14. Center for Disease Control and Prevention. Post-COVID conditions: information for healthcare providers <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>
15. Esposito S, Principi N, Azzari C, et al. Italian intersociety consensus on management of long covid in children. *Ital J Pediatr* 2022;48:42

DOMANDA 5 A

Come valutare l'astenia (fatigue)

Descrizione del Problema

L'astenia, insieme ai disturbi respiratori, è il sintomo principale del Long-COVID. Dagli studi osservazionali si stima che almeno il 50%, con percentuali che variano dal 39% al 64%, dei soggetti con una diagnosi confermata in laboratorio di infezione da SARS-CoV-2 riportino persistenza di astenia 4-12 settimane dopo la diagnosi di COVID-19 [1]. Una revisione sistematica su 39 studi riporta percentuali minori, ma comunque sempre rilevanti, intorno al 33% per il malessere generale e al 31% per l'astenia [2].

L'affaticamento è stato riportato dal 25% degli intervistati nello studio ISARIC (International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium) effettuato su individui che sono stati ricoverati in ospedale con COVID-19 [3].

Sintesi delle principali considerazioni delle linee guida esistenti

NICE

- Sebbene la maggior parte degli studi disponibili sia a rischio moderato o alto di bias a causa della metodologia con cui sono stati condotti, è chiaro che alcuni sintomi, come l'affaticamento e la dispnea, sono riportati in modo coerente e costante.
- Il persistere di sintomi come stanchezza, affaticamento e mancanza di concentrazione possono portare a prestazioni lavorative/scolastiche peggiori o assenteismo nei bambini e negli adulti. In presenza di queste condizioni, una sindrome da Long-COVID dovrebbe essere sospettata.
- Sintomi come la stanchezza possono rendere più difficile l'accesso ai servizi sanitari.
- Il ruolo iniziale del medico di medicina generale è quello di escludere complicanze acute o pericolose per la vita ed altre diagnosi non correlate. La valutazione può includere esami del sangue, radiografia del torace o test clinici, tra cui la misurazione della pressione arteriosa comprensiva di prove in clino ed ortostatismo, a seconda dei segni e dei sintomi che presenta il paziente.
- L'astenia potrebbe essere ricorrente, costante oppure fluttuante nel tempo. Potrebbe essere indicato far compilare al paziente un diario dei sintomi.

ESCMID [4]

- L'affaticamento è stato riportato essere il sintomo del Long-COVID più fortemente associato con la gravità della malattia acuta.
- Pochi studi hanno valutato l'uso di esami del sangue di routine in pazienti con Long-COVID. Dopo 12 mesi di follow-up in pazienti ospedalizzati con COVID-19, sono emersi bassi tassi di anomalie agli esami laboratoristici.

Long Covid-19: Proposed Primary Care Clinical Guidelines for Diagnosis and Disease Management [5]

- Non è stata segnalata alcuna associazione tra l'affaticamento a lungo termine associato a COVID-19 e altri stati di affaticamento a lungo termine, o la gravità del COVID-19, o marker di laboratorio di infiammazione e turnover cellulare o molecole pro-infiammatorie. Tuttavia, il sesso femminile ed una diagnosi preesistente di depressione/ansia erano maggiormente prevalenti nei pazienti con affaticamento a lungo termine a seguito di COVID-19.

Raccomandazioni esistenti

NICE

- Il medico di medicina generale dovrebbe essere il primo a monitorare la comparsa/persistenza di sintomi del paziente con pregresso COVID-19, al fine di escludere complicanze acute o pericolose per la vita e altre diagnosi non correlate.
- Viene raccomandato di eseguire i comuni esami ematici al fine di escludere altre condizioni patologiche sottostanti che possano spiegare l'astenia.
- Il sintomo astenia potrebbe manifestarsi in maniera atipica o essere scarsamente percepito nei bambini e negli anziani, pertanto andrebbe sempre consigliata una valutazione olistica e sono preferite le visite in presenza rispetto a semplici controlli telefonici.
- Esami del sangue, radiografia del torace e test usati per valutare la tolleranza allo sforzo, ad es. sit-to-stand test, sono le indagini più comunemente riportate, tuttavia questi ultimi potrebbero essere dannosi, nei pazienti con astenia intensa e dovrebbero essere guidati dal giudizio clinico.
- Una valutazione olistica del paziente, piuttosto che una semplice lista dei sintomi, è essenziale in quanto alcuni soggetti possono presentare multipli sintomi aspecifici che possono indicare una malattia molto significativa e che necessitano del contributo di un team multidisciplinare.
- Viene sottolineata l'utilità di specifici questionari standardizzati, soprattutto nei bambini e nei giovani con una rivalutazione a 3 e 6 mesi, da utilizzare nell'ambito delle cure primarie, delle strutture educative, delle cure secondarie e dei servizi di valutazione specialistica. Sono stati sviluppati un questionario standardizzato che incorpora elementi di "Strengths and Difficulties" (SDQ), il questionario EQ-5D-Y, e il Chalder Fatigue Questionnaire (CFQ).
- Viene sottolineata inoltre l'utilità di un servizio multidisciplinare con operatori sanitari, compresi fisioterapisti e riabilitatori, con competenze specialistiche ed esperienza nel trattamento dell'astenia.

ESCMID

- Gli esami del sangue dovrebbero essere richiesti in base ai sintomi per escludere altre condizioni. Proteina C reattiva, emocromo, funzionalità renale e test di funzionalità epatica sono quelli raccomandati. Da considerare la troponina, il CPK-MB e il BNP per i sintomi cardiaci e i test di funzionalità tiroidea per escludere una tiroidite, se sospettata clinicamente.

- Considerando che l'ecocardiogramma transtoracico non è una procedura invasiva, può essere proposto per i pazienti che presentano sintomi persistenti suggestivi di danno peri-miocardico (dolore toracico, palpitazioni, segni e sintomi di insufficienza cardiaca).
- Vanno considerati i test funzionali (es. test del cammino, sit-to-stand test, Short Physical Performance Battery o Test da sforzo cardiopolmonare) in previsione dell'inizio di un programma di intervento/riabilitazione per valutare i progressi.

CDC [6]

- In aggiunta ai segni vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, temperatura corporea e pulsossimetria) e all'indice di massa corporea, nei pazienti con astenia dovrebbe essere valutata la pulsossimetria durante la deambulazione. Nei pazienti con astenia, i segni vitali dovrebbero essere valutati in ortostatismo.
- Per valutare lo stato funzionale dovrebbero essere utilizzati il Post-COVID-19 functional status scale (PCFS) e l'EuroQol-5D (EQ-5D), mentre per la valutazione dell'astenia fisica e mentale possono essere utilizzati la Fatigue Severity Scale e la Wood Mental Fatigue Inventory (WMFI).

Long Covid-19: Proposed Primary Care Clinical Guidelines for Diagnosis and Disease Management

L'anamnesi clinica specifica deve includere:

- domande specifiche sulla stanchezza (data di insorgenza, sintomi e segni di accompagnamento, fattori psicosociali ed emotivi concomitanti, farmaci correlati, abuso di sostanze, disturbi del sonno ed esposizione a tossine);
- malattie pre-COVID-19 eventualmente associate con affaticamento cronico;
- sequele organo-specifiche risultanti da una infezione da COVID-19 grave che ha richiesto il ricovero ospedaliero.

Vengono suggeriti i seguenti test:

- emocromo, proteina C reattiva/velocità di eritrosedimentazione, ferritina, D-dimero, Na/K, profilo epatico, profilo renale, funzione tiroidea, protidogramma, profilo nutrizionale, cortisolo sierico; segni vitali, saturazione di ossigeno, elettrocardiogramma, Rx o ecografia torace/polmone, spirometria globale.

Good Practice Statements

In presenza di astenia (fatigue) si consiglia di:

- a. Svolgere raccolta anamnestica che comprenda informazioni specifiche relativamente a insorgenza dell'astenia, sintomi e segni di accompagnamento, fattori psicosociali ed emotivi concomitanti, farmaci potenzialmente correlati, abuso di sostanze, disturbi del sonno, malattie pre-COVID-19 eventualmente associate con affaticamento cronico, sequele organo-specifiche risultanti da una grave infezione da COVID-19.

- b. Rilevare parametri clinici quali pressione arteriosa in clino ed ortostatismo, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, temperatura corporea, e pulsossimetria a riposo.
- c. Se possibile, eseguire test di tolleranza all'esercizio adatto alle capacità della persona (es. 1-minute sit-to-stand test o test del cammino di 6 minuti – 6MWT), monitorando saturazione di ossigeno. Tali test devono essere eseguiti previa attenta valutazione clinica e in accordo con le linee guida esistenti [7, 8].
- d. Il tavolo di lavoro sottolinea che il test da sforzo cardiopolmonare rappresenta il gold standard per la valutazione della tolleranza all'esercizio e per l'identificazione delle cause dell'astenia. Tale esame dovrebbe essere svolto previa valutazione specialistica ed in base alle condizioni del paziente e alla disponibilità dei servizi territoriali.
- e. Utilizzare questionari standardizzati come il Questionario sulle capacità e sulle difficoltà (SDQ), la Scala di gravità della fatica (FSS), il Questionario sulla Salute EQ-5D, la Scala dello Stato Funzionale Post-COVID 19 (PCFS) per valutare la severità e monitorare le variazioni nel tempo della sintomatologia.
- f. Eseguire esami ematochimici (proteina C reattiva, emocromo, esami di funzionalità renale ed epatica, TSH, Na/K/Ca/Mg, protidogramma, glicemia); considerare la troponina e NT-proBNP/BNP se sospetta origine cardiaca (come ad esempio sindrome coronarica acuta, scompenso cardiaco) ed elettrocardiogramma, Rx del torace e spirometria globale in base alle condizioni del paziente.
- g. Considerare la necessità di un programma di riabilitazione.
- h. Il tavolo di lavoro sottolinea l'importanza, in presenza di astenia, di escludere le complicazioni legate a patologie potenzialmente pericolose per la vita di eziologia diversa dal Long-COVID.
- i. L'esecuzione di ulteriori approfondimenti diagnostici è rimandata al medico curante sulla base delle condizioni cliniche del paziente e in accordo con le evidenze che dovessero emergere in letteratura visto il rapido turnover delle conoscenze.

Bibliografia

1. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. <https://www.nice.org.uk/guidance/NG188>
2. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, et al. Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Glob Health*. 2021 6:e005427.
3. Munblit D, Bobkova P, Spiridonova E, et al. Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalized for COVID-19. *Clin Exp Allergy* 2021;51:1107-1120
4. European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Yelin D, Moschopoulos CD, Margalit I, et al. ESCMID rapid guidelines for assessment and management of long COVID. *Clin Microbiol Infect* 2022; 28:955-972

5. Sisó-Almirall A, Brito-Zeron P, Conangla Ferrin L, et al. Long Covid-19: Proposed Primary Care Clinical Guidelines for Diagnosis and Disease Management. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:4350.
6. Center for Disease Control and Prevention. Post-COVID conditions: information for healthcare providers. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>
7. Bohannon RW, Crouch R. 1-Minute Sit-to-Stand Test: systematic review of procedures, performance, and clinimetric properties. *J Cardiopulm Rehab Prevent*. 2019;39:2-8
8. American Thoracic Society. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minutes Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:111-117

DOMANDA 5B

Come valutare i sintomi respiratori (tosse e dispnea)

Descrizione del Problema

Insieme all'astenia, i sintomi respiratori sono tra i più comunemente riportati nei pazienti con Long-COVID. Una revisione sistematica su 39 studi ha riportato complessivamente una persistenza a lungo termine o una nuova insorgenza di dispnea nel 25% dei pazienti, e di tosse nell'8% dei casi, sebbene con un'ampia variabilità in relazione all'eventuale ospedalizzazione, alla popolazione in studio ed al tempo di follow-up [1].

I test di funzionalità polmonare inclusi spirometria, capacità di diffusione e test da sforzo hanno evidenziato alterazioni della funzione polmonare, il più delle volte riguardanti una significativa riduzione di diffusione del monossido di carbonio [1]. Dispnea e tosse persistente sono riportati meno comunemente nei bambini e nei giovani rispetto agli adulti. La dispnea è stata riportata dal 15% dei partecipanti allo studio ISARIC (International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium) che coinvolgeva pazienti ricoverati in ospedale con COVID-19 [2].

Sintesi delle principali considerazioni delle linee guida esistenti

NICE [3]

- Sebbene la maggior parte degli studi disponibili sia a rischio moderato o alto di bias a causa della metodologia con cui sono stati condotti, è chiaro che alcuni sintomi, come l'affaticamento e la dispnea, sono riportati in modo coerente e costante.
- Data la natura sistemica del COVID-19, un'ampia valutazione olistica è estremamente vantaggiosa.
- Il ruolo iniziale del medico di medicina generale è quello di escludere complicanze acute o pericolose per la vita e altre diagnosi non correlate. La valutazione può includere esami del sangue, radiografie del torace o test clinici a seconda dei segni e dei sintomi della persona.

ESCMID [4]

- Si suggerisce un percorso diagnostico per i pazienti con dispnea persistente da più di 4 -12 settimane dopo la malattia da COVID-19 acuta.
- Un deficit restrittivo ed una riduzione della DLCO sono le alterazioni più diffuse alle prove di funzionalità respiratoria (PFR) con percentuali variabili in base alla gravità della TC Torace nella fase acuta ed al tempo di rivalutazione al follow-up (3 mesi, 6 mesi, 1 anno). Un'alterazione della DLCO è comunque riscontrabile anche in un 10% dei pazienti dopo malattia lieve-moderata.
- La TC del torace nei pazienti dopo una malattia grave e critica mostra frequentemente anomalie, principalmente opacità a vetro smerigliato, consolidamenti e alterazioni fibrotiche. Questi cambiamenti sono riportati in circa il 60-75% dei pazienti a 3 mesi.
- Si sottolinea come le evidenze non siano sufficienti per fornire una raccomandazione a favore o contro sia per quanto riguarda le prove di funzionalità respiratoria sia per l'imaging del torace.

CDC [5]

- Il medico pneumologo deve essere incluso fra gli specialisti che si occupano del management del Long-COVID.
- La dispnea potrebbe essere legata alla persistenza dei sintomi della fase acuta, potrebbe essere di nuova insorgenza dopo un periodo di remissione o rappresentare una evoluzione dei sintomi iniziali.

British Thoracic Society Guidance on Respiratory Follow Up of Patients with a Clinico-Radiological Diagnosis of COVID-19 Pneumonia [6]

- La valutazione olistica della sindrome post-COVID dovrebbe includere alcuni aspetti specifici tra cui la valutazione e gestione della dispnea, la valutazione e gestione del fabbisogno di ossigeno, la valutazione e gestione della respirazione disfunzionale, del malessere post-sforzo e dell'astenia.

American College of Cardiology [7]

- La dispnea può essere osservata in pazienti con complicanze polmonari in seguito all'infezione da SARS-CoV-2. Queste includono: 1) embolia polmonare, specialmente se la dispnea è accompagnata da desaturazione di ossigeno indotta dall'esercizio, tachicardia e/o presincope/sincope; 2) polmonite; 3) ridotta capacità di diffusione del monossido di carbonio; 4) fibrosi polmonare; 5) debolezza neuromuscolare; 6) asma de novo o in peggioramento; 7) iperreattività bronchiale dovuta ad infiammazione vascolare polmonare. Tra i pazienti ricoverati in ospedale per COVID-19, la compromissione della funzionalità polmonare è comune 6 mesi dopo la dimissione. Una dispnea senza cause apparenti (in assenza di chiare anomalie cardiopolmonari) può essere anche osservata e può essere correlata a decondizionamento con scarsa forma fisica cardiovascolare.

Raccomandazioni esistenti

NICE

- Il medico di medicina generale dovrebbe essere il primo a monitorare la comparsa/persistenza di sintomi, anche respiratori, del paziente con pregresso COVID-19, al fine di escludere complicanze acute o pericolose per la vita e altre diagnosi non correlate.
- Gli esami raccomandati comprendono un esame emocromocitometrico completo, test di funzionalità renale ed epatica, proteina C reattiva, ferritina, NT-proBNP, funzione tiroidea e un test di tolleranza allo sforzo. Una radiografia del torace dovrebbe essere proposta a tutti i pazienti entro 12 settimane dall'infezione acuta se hanno sintomi respiratori persistenti, sebbene questa metodica radiologica abbia una bassa correlazione con la gravità dei sintomi. Va considerato che una semplice radiografia del torace potrebbe non essere sufficiente per escludere malattie polmonari.
- Se appropriato, dovrebbe essere proposto un test di tolleranza all'esercizio adatto alle capacità della persona (es. 1-minute sit-to-stand test). Durante il test da sforzo dovrebbero essere monitorati il livello di dispnea, la frequenza cardiaca e la saturazione di ossigeno. Viene raccomandato di seguire un protocollo appropriato per eseguire il test in sicurezza.

- I centri per la gestione del Long-COVID dovrebbero sempre includere servizi specialistici per malattie polmonari e riabilitazione polmonare.

ESCMID

- Per i pazienti con ridotta saturazione di ossigeno, l'emogasanalisi può essere raccomandata, sebbene il beneficio di questo test sia limitato. Il D-dimero non deve essere utilizzato in pazienti senza sintomi respiratori.
- Si può utilizzare la "modified Medical Research Council (mMRC) dyspnoea scale" per valutare la gravità della dispnea, anche se un cut-off che definisca la necessità di ulteriori indagini non è stato stabilito.
- L'Rx del torace può essere presa in considerazione nei pazienti con Long-COVID e sintomi respiratori persistenti a 3 mesi per escludere altre diagnosi e per una possibile diagnosi precoce di fibrosi polmonare.
- Viene raccomandato di considerare le PFR, inclusa la DLCO, in tutti i pazienti con COVID-19 grave e critico a 3 mesi dalla diagnosi, indipendentemente dai sintomi, e di considerare le PFR con DLCO per i pazienti che riportano dispnea persistente 3 mesi dopo la malattia acuta e per quelli con precedente malattia polmonare.
- La TC del torace dovrebbe essere considerata da 3 a 6 mesi dopo l'infezione acuta nei pazienti con dispnea o PFR anormali, indipendentemente dai sintomi, per escludere altre cause e identificare alterazioni fibrotiche.

CDC

- In aggiunta ai segni vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, temperatura corporea e pulsossimetria) e al BMI, nei pazienti con sintomi respiratori dovrebbe essere valutata la pulsossimetria durante la deambulazione.
- Tra gli esami di laboratorio, l'NT-proBNP/BNP dovrebbe essere considerato in presenza di sintomi respiratori.
- Dovrebbe essere somministrato il questionario mMRC per valutare la condizione respiratoria.
- Rx torace, spirometria, ECG ed ecocardiogramma dovrebbero essere considerati per i pazienti con sintomi respiratori persistenti o di nuova insorgenza.
- In pazienti con Rx Torace e pulsossimetria normali, la TC del torace potrebbe avere un ruolo minore per il riscontro di patologie polmonari.

British Thoracic Society Guidance on Respiratory Follow Up of Patients with a Clinico-Radiological Diagnosis of COVID-19 Pneumonia

- Nei pazienti ricoverati in ospedale con diagnosi clinico-radiologica di polmonite COVID-19 che ha richiesto il ricovero in terapia intensiva o in terapia sub-intensiva o sono stati assistiti in reparto con polmonite grave, dovrebbe essere programmato un contatto medico anche da remoto a 4-6 settimane dalla dimissione per la rivalutazione della dispnea e della necessità di ossigenoterapia. Approssimativamente 12 settimane dalla dimissione, tutti i pazienti dovrebbero effettuare una visita in

presenza per valutare i sintomi ed eseguire un Rx Torace di controllo. Se l’Rx Torace non si è normalizzato dopo ulteriori 6-8 settimane e/o il paziente ha sintomi respiratori in corso, possono essere considerati: prove di funzionalità polmonare complete, test del cammino con valutazione della saturazione di ossigeno, ecocardiogramma, analisi microbiologiche dell’espettorato, invio ai servizi di riabilitazione, verifica di una possibile embolia polmonare (EP). Se ci sono cambiamenti persistenti dell’Rx torace e/o si riscontrano alterazioni delle indagini di cui sopra, è possibile prendere in considerazione una TC ad alta risoluzione e una Angio-TC polmonare per valutare la presenza sia di malattia polmonare interstiziale che di embolia polmonare.

- Nei pazienti con una diagnosi clinico-radiologica da lieve a moderata di polmonite COVID-19 che non hanno richiesto cure in terapia intensiva o in terapia sub-intensiva, in genere curati in reparto o in comunità (dimessi direttamente dal pronto soccorso o dall'unità di valutazione medica e non ricoverati nonostante una diagnosi di polmonite COVID-19), può essere utile l’esecuzione di un Rx Torace a 12 settimane. In caso di non completa normalizzazione, possono essere utili le prove di funzionalità polmonare complete e una visita ambulatoriale. Per i pazienti con anomalie significative persistenti all’Rx Torace e/o con test di funzionalità polmonare anormali e/o dispnea significativa non attribuibile ad altre cause possono essere richieste ulteriori indagini quali TC ad alta risoluzione e angio-TC polmonare per valutare la presenza sia di malattia polmonare interstiziale che di embolia polmonare, test del cammino con valutazione della saturazione di ossigeno ed ecocardiogramma.

Long Covid-19: Proposed Primary Care Clinical Guidelines for Diagnosis and Disease Management [8]

- In presenza di tosse vengono suggeriti i seguenti test: emocromo, proteina C reattiva/velocità di eritrosedimentazione, ferritina, D-dimero, Na/K, profilo epatico, profilo renale, funzione tiroidea, protidogramma; segni vitali, saturazione di ossigeno, elettrocardiogramma, Rx torace/ecografia polmonare, spirometria.
- Deve essere raccolta una storia clinica specifica per tosse persistente: la data di insorgenza e le caratteristiche (per lo più tosse secca, irritante, non produttiva; nella tosse produttiva dovrebbero essere studiate le caratteristiche dell’espettorato). Devono essere valutate le possibili sequele organo-specifiche risultanti da una grave infezione da COVID-19 che ha richiesto il ricovero ospedaliero e che possono causare tosse cronica e le sequele iatrogene correlate a manovre invasive (post-intubazione orotracheale, post-tracheostomia). Devono essere valutati i sintomi attuali che coesistono con la tosse, in particolare febbre di nuova insorgenza, e dispnea, e altri sintomi allarmanti. E’ consigliata la spirometria.
- In presenza di dispnea vengono suggeriti i seguenti esami : emocromo, proteina C reattiva/velocità di eritrosedimentazione, ferritina, D-dimero, Na/K, profilo epatico, profilo renale, funzione tiroidea, protidogramma, peptidi natriuretici, troponina, enzimi muscolari; segni vitali, saturazione di ossigeno, elettrocardiogramma, Rx o ecografia torace/polmone, spirometria globale, test del cammino, TC polmonare (da considerare).

- Deve essere raccolta la storia clinica relativamente all'insorgenza e alle caratteristiche della dispnea. E' importante escludere un'insorgenza acuta e valutare un'associazione con lo sforzo e in particolare l'associazione con altri sintomi, come il dolore toracico. Può essere somministrata la scala mMRC.
- Devono essere escluse le sequele organo-specifiche di una grave infezione da COVID-19 che abbia richiesto il ricovero in ospedale che potrebbero causare dispnea, le manovre invasive e le tecniche eseguite durante l'episodio acuto e che potrebbero essere state una causa iatrogena di dispnea secondaria. Devono essere valutati i sintomi che coesistono con la dispnea, in particolare la febbre di nuova insorgenza.
- Una dispnea d'insorgenza improvvisa di solito richiede immediata attenzione, specialmente se associata con sintomi preoccupanti, facendo particolare attenzione alle superinfezioni batteriche, alla tromboembolia polmonare, allo scompenso cardiaco. La presentazione tardiva di nuovi sintomi respiratori e opacità polmonari (> 2 settimane dopo i primi sintomi del COVID-19) specialmente se non rilevati in precedenti TC toraciche, suggeriscono una polmonite organizzativa (già descritta in pazienti con influenza).

Good Practice Statements

In caso di persistenza di sintomi respiratori per oltre 4 settimane dopo la risoluzione dell'episodio acuto di COVID-19 appare utile lo svolgimento delle seguenti valutazioni:

- a. Indagare la storia clinica relativamente all'insorgenza dei sintomi respiratori, le loro caratteristiche e la presenza di sintomi di accompagnamento.
- b. Rilevare segni vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, temperatura corporea, pulsossimetria a riposo).
- c. Se possibile, eseguire test di tolleranza all'esercizio adatto alle capacità della persona (test del cammino dei 6 minuti – 6MWT), monitorando la saturazione di ossigeno. Tale test deve essere eseguito previa attenta valutazione clinica e in accordo con le linee guida esistenti [9].
- d. Il panel sottolinea che il test da sforzo cardiopolmonare rappresenta il gold standard per la valutazione della tolleranza all'esercizio e per la quantificazione e la valutazione delle cause della dispnea in casi selezionati o di non univoca interpretazione. L'opportunità di svolgere tale esame è rimandata ad una valutazione specialistica ed è da valutare in base alle condizioni del paziente e alla disponibilità dei servizi territoriali.
- e. Eseguire esami ematochimici (proteina C reattiva, emocromo, funzionalità renale ed epatica, TSH, Na/K, protidogramma, glicemia). Il dosaggio del D-dimero può essere svolto in caso di sospetto clinico di embolia polmonare. In caso di sospetta origine cardiaca dei sintomi respiratori eseguire ECG, dosaggio enzimi cardiaci e NT-proBNP.
- f. Eseguire Rx del torace e prove di funzionalità respiratoria (spirometria semplice o globale e DLCO) in pazienti con sintomi respiratori persistenti o di nuova insorgenza a ≥ 3 mesi dopo la malattia acuta.

- g. Eseguire emogasanalisi solo in presenza di ridotta saturazione di ossigeno alla pulsossimetria a riposo (i.e. <95%) o durante i test di tolleranza all'esercizio.
- h. Eseguire TC del torace ad alta risoluzione senza mezzo di contrasto da 3 a 6 mesi dopo la patologia acuta nei pazienti con sintomi respiratori e prove di funzionalità respiratoria anormali, per escludere altre cause della dispnea e identificare alterazioni interstiziali polmonari.
- i. Eseguire un ecocardiogramma transtoracico nei pazienti che presentano sintomi persistenti suggestivi di danno cardiaco (dolore toracico, palpitazioni, segni e sintomi di insufficienza cardiaca), in presenza di alterazioni all'ECG o in presenza di aumentati valori di NT-proBNP/BNP.
- j. L'esecuzione di ulteriori approfondimenti diagnostici è rimandata al medico curante sulla base delle condizioni cliniche del paziente e in accordo con le evidenze che dovessero emergere in letteratura visto il rapido turnover delle conoscenze.

Bibliografia

1. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, et al. Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Glob Health* 2021;6:e005427.
2. Munblit D, Bobkova P, Spiridonova E, et al. Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalized for COVID-19. *Clin Exp Allergy* 2021;51:1107-1120
3. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. <https://www.nice.org.uk/guidance/NG188>
4. European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Yelin D, Moschopoulos CD, Margalit I, et al. ESCMID rapid guidelines for assessment and management of long COVID. *Clin Microbiol Inf* 2022;28:955-982
5. Center for Disease Control and Prevention. Post-COVID conditions: information for healthcare providers. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>
6. British Thoracic Society Guidance on Respiratory Follow Up of Patients with a Clinico-Radiological Diagnosis of COVID-19 Pneumonia V1.2 11 May 2020 <https://www.brit-thoracic.org.uk/covid-19/covid-19-information-for-the-respiratory-community/>
7. Gluckman TJ, Bhave NM, Allen LA, et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Cardiovascular Sequelae of COVID-19 in Adults. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:1717-1756
8. Sisó-Almirall A, Brito-Zeron P, Conangla Ferrin L, et al. Long Covid-19: Proposed Primary Care Clinical Guidelines for Diagnosis and Disease Management. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:4350.
9. American Thoracic Society. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minutes Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:111-117

DOMANDA 5C

Come valutare Palpitazioni/Tachicardia

Descrizione del problema

Palpitazioni e tachicardia sono sintomi comunemente riferiti dai pazienti con sospetto Long-COVID [1] e fanno parte di una più ampia costellazione di sintomi cardiorespiratori che possono emergere o persistere per settimane o mesi in seguito ad infezione da SARS-CoV-2.

Diversi meccanismi eziopatogenetici sono stati ipotizzati per spiegare il danno cardiaco associato all'infezione da SARS-CoV-2, tra questi un danno citotossico diretto, la disregolazione del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone, un danno endoteliale, uno stato di ipercoagulabilità, le microtrombosi e un'alterazione della risposta immune.

Anche la (peri)miocardite è stata riconosciuta come rara ma grave complicanza dell'infezione da SARS-CoV-2 e, in misura minore, dell'immunizzazione con vaccini ad mRNA. Sebbene i sintomi della miocardite in genere si risolvano entro 3 mesi dalla diagnosi iniziale, in alcuni casi possono persistere per più di 12 mesi, pertanto se presenti devono essere approfonditi nella valutazione del paziente Long-COVID.

Tachicardia e palpitazioni possono derivare anche da tachicardie sinusali semplici o aritmie sopraventricolari o ventricolari. Spesso non hanno specificità diagnostica ma devono essere attentamente valutate poiché causa frequente di richieste di assistenza medica. In relazione al COVID-19, sono raramente descritte specifiche alterazioni elettrocardiografiche de novo, che erano assenti prima dell'infezione o al momento della guarigione. Ad ogni modo, queste alterazioni dovrebbero essere considerate nuove solo quando è disponibile un ECG pre-COVID di base.

Palpitazioni/tachicardia e altri sintomi posturali (es. vertigini) sono comuni nel Long-COVID e possono essere manifestazione di un'intolleranza ortostatica o di una sindrome da tachicardia posturale ortostatica (POTS) e dovrebbero essere adeguatamente approfonditi.

Sintomi cardiorespiratori, *fatigue* e ridotta tolleranza all'esercizio fisico possono essere espressione di un decondizionamento cardiaco conseguente all'infezione virale e alla fase di convalescenza/allettamento, specialmente nei pazienti più fragili e nei casi di infezione clinicamente più severa.

Raccomandazioni delle linee guida esistenti

NICE [2]

Esami ematochimici

- La decisione di effettuare esami di laboratorio dovrebbe essere guidata dai sintomi. Se indicati clinicamente, i test raccomandati sono: emocromo, test di funzionalità epatica e renale, PCR, ferritina, BNP, emoglobina glicosilata e ormoni tiroidei.

Test di tolleranza all'esercizio

- Devono essere effettuati su parere del medico in considerazione del fatto che per alcuni pazienti (ad esempio pazienti con dolore toracico e astenia grave) possono essere pericolosi. Deve essere offerto un test di tolleranza all'esercizio adatto alle capacità delle persone (ad esempio un 1-minute sit to stand test). Durante il test vanno registrati il livello di dispnea, la frequenza cardiaca e la saturazione dell'ossigeno.

Test per sintomi posturali

- I sintomi posturali (palpitazioni, vertigini ortostatiche) sono comuni nel Long-COVID e pertanto andrebbero indagati. Dovrebbe essere eseguito un "3-minute active stand test" per l'ipotensione ortostatica o un "10 minutes active stand test" nel sospetto di una sindrome da tachicardia posturale.

Auto-monitoraggio

- Va considerato se il paziente la ritiene una possibile opzione. I parametri da monitorare comprendono: frequenza cardiaca, pressione arteriosa, ossimetria e presenza dei sintomi (diario). È importante che i pazienti siano adeguatamente istruiti su come effettuare le misurazioni, interpretare i risultati e capire quando contattare il medico. È una strategia non adatta a tutti, e senza adeguate informazioni può causare ansia.

ESCMID [3]

Esami ematochimici

- Per pazienti con sintomi cardiaci considerare: troponina, CPK-MB, BNP.

Ecocardiogramma

- Un ecocardiogramma può essere considerato per pazienti con sintomi persistenti suggestivi di danno peri-miocardico (dolore toracico, palpitazioni, segni o sintomi di insufficienza cardiaca). I pazienti che hanno avuto anomalie cardiache durante la fase acuta dovrebbero ripetere un ecocardiogramma dopo 2-3 mesi.

RMN cardiaca

- Una RMN cardiaca dovrebbe essere prescritta solo in presenza di una domanda clinica specifica.

CDC [4]

Valutazione clinica

- L'esame obiettivo dovrebbe comprendere i segni vitali standard (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, temperatura corporea), l'ossimetria, l'indice di massa corporea, il test del cammino per i pazienti con sintomi respiratori, i segni ortostatici vitali per i pazienti con sintomi posturali, vertigini, astenia, o deficit cognitivo.

Esami ematochimici

- Gli esami di laboratorio dovrebbero essere guidati dalla storia del paziente, dall'esame obiettivo e dai riscontri clinici. Un pannello di esami ematochimici di base può essere considerato per pazienti con sintomi persistenti per valutare condizioni che possano rispondere al trattamento. Questo pannello

potrebbe comprendere: emocromo con eventuale profilo marziale, pannello metabolico di base, test di funzionalità epatica, PCR, VES, ferritina, TSH e T4, vitamina D e Vitamina B12.

- Ulteriori test ematochimici possono essere prescritti se i sintomi persistono per > 12 settimane nel contesto di un quadro clinico suggestivo:
- In presenza di danno miocardico: troponina.
- Per differenziare sintomi di origine cardiaca/polmonare: BNP.

Indagini strumentali

- Ulteriori test diagnostici dovrebbero essere guidati dalla storia clinica del paziente, dall'esame obiettivo e dai risultati dei test diagnostici iniziali. Includono: radiografia del torace, spirometria, ECG ed ecocardiogramma in caso di sintomi nuovi o persistenti respiratori o cardiaci.
- Valutazioni più specialistiche (RMN cardiaca) devono essere prescritte dagli specialisti.

Test funzionali

- I test funzionali possono essere utili per documentare quantitativamente lo stato clinico nel corso del tempo.

Test funzionali per la valutazione dei pazienti Long-COVID:

- Test di tolleranza all'esercizio:
 - 1-minute sit-to stand test
 - Step test (2 minuti)
 - 10 metri Walk test (10MWT)
 - Test del cammino di 6 minuti
- Altri:
 - Tilt-table test
 - Valutazione dell'ipotensione ortostatica

American College of Cardiology [5]

Valutazione clinica

- I medici dell'assistenza primaria sono in genere il primo punto di contatto per i pazienti con sospetto Long-COVID, e sono fondamentali per la sorveglianza e il coordinamento con gli altri specialisti. In quest'ottica, una valutazione cardiopolmonare di base può generalmente essere eseguita come primo step per definire la necessità di approfondimenti specialistici.
- Un consulto cardiologico è raccomandato per i pazienti con: alterazioni registrate ai test cardiaci; patologia cardio-vascolare preesistente con segni e sintomi nuovi o in peggioramento (es. dispnea ingravescente in paziente con insufficienza cardiaca nota); complicazioni cardiache documentate durante l'infezione da SARS-CoV-2; sintomi persistenti cardiopolmonari non altrimenti spiegabili.
- Nell'esclusione di altre potenziali cause di tachicardia (es. aritmie, scompenso cardiaco, embolia polmonare), l'approccio iniziale per il paziente ambulatoriale dovrebbe comprendere un "10 minute active stand test" per valutare variazioni dinamiche di pressione arteriosa e frequenza cardiaca.

- Indagini di laboratorio, funzionali e radiologiche
- Una tachicardia non correlata alla posizione è probabilmente dovuta a tachicardia sinusale inappropriata, specialmente se la frequenza cardiaca non cala nelle ore notturne. Se fattibile, un test del cammino può aiutare nel valutare le capacità funzionali, sotto monitoraggio di FC e SpO2.
- Sebbene l'esecuzione di test diagnostici debba essere guidata dal tipo e dalla severità della sintomatologia presentata, un approccio iniziale ragionevole per chi ha sintomi cardiovascolari include: esami ematochimici di base (emocromo, pannello metabolico, cTn, PCR); Elettrocardiogramma; Ecocardiogramma; Monitoraggio ambulatoriale del ritmo (Holter); Imaging torace (RX e/o TC); test di funzionalità polmonare (spirometria).
- Nei pazienti con un aumento della cTn, anomalie elettrocardiografiche e/o ecocardiografiche suggestive di miocardite è raccomandata una consulenza cardiologica. Nei pazienti con sospetto coinvolgimento miocardico, è raccomandata una RMN cardiaca se il paziente è emodinamicamente stabile. Per i pazienti instabili o che presentano caratteristiche ad alto rischio (ipotensione, aritmie ventricolari) è raccomandata la valutazione in un centro di riferimento per lo scompenso cardiaco.

European Society of Cardiology [6]

Valutazione clinica

- Un approccio ritenuto ragionevole da alcuni esperti prevede lo screening dei soggetti ad alto rischio per coinvolgimento miocardico in atto, inclusi coloro che hanno presentato anomalie a indagini cardiache durante la fase acuta e coloro nei quali sono state formulate nuove diagnosi di patologie cardiovascolari post-COVID-19.
- Il riferimento a centri specialistici (es. centri di riferimento per POTS, aritmie, supporto psicologico) dovrebbe essere considerato quando rilevante.

Indagini di laboratorio, funzionali e radiologiche

- Lo screening degli individui ad alto rischio potrebbe comprendere un'approfondita anamnesi, esame obiettivo, un pannello di esami ematochimici di base (PCR, troponina, BNP/NT-proBNP, emoglobina glicosilata, profilo lipidico), ECG e ecocardiografia transtoracica ad almeno 8-12 settimane dall'infezione.
- Per i pazienti con anomalie clinicamente significative rilevate allo screening, sono raccomandate ulteriori indagini di approfondimento. Indagini non invasive come l'RMN cardiaca, stress SPECT, Holter cardiaco, Angio-TC coronarica possono essere prese in considerazione dopo le indagini di screening; l'angiografia coronarica invasiva o la biopsia endomiocardica (EMB) possono essere indicati per i soggetti ad alto rischio.

Good Practice Statements

- a. Per i pazienti con palpitazioni/tachicardia la valutazione clinica iniziale dovrebbe comprendere un'anamnesi approfondita, l'esame obiettivo, un pannello di esami ematochimici di base (emocromo, TSH, funzionalità renale, Na/K/Mg/Ca), la pulsossimetria e l'ECG; l'esecuzione di esami

ematici di screening cardiologico (troponina, BNP/NT-proBNP) deve essere valutata in caso di sospetto clinico di patologia cardiaca.

- b. Dovrebbe essere eseguito un test di tolleranza all'esercizio adatto alla capacità della persona (test del cammino di 6 minuti – 6MWT) per valutare l'eventuale sindrome da decondizionamento cardiaco e la ridotta tolleranza all'esercizio fisico. Tale test deve essere eseguito previa attenta valutazione clinica e in accordo con le linee guida esistenti [7].
- c. L'opportunità di eseguire un test da sforzo cardiopolmonare, che rappresenta il gold standard per la valutazione funzionale, è rimandata ad una valutazione specialistica ed è da valutare in base alle condizioni del paziente e alla disponibilità dei servizi territoriali.
- d. Nel sospetto di una sindrome da tachicardia posturale dovrebbe essere eseguito un "3-minute active stand test" per l'identificazione di una ipotensione ortostatica. Tale test deve essere eseguito previa attenta valutazione clinica e in accordo con le linee guida esistenti.
- e. Ulteriori approfondimenti diagnostici (ecocardiogramma, Holter, RMN cardiaca, AngioTC coronarica, etc), dovrebbero essere guidati dalla storia clinica del paziente, dall'esame obiettivo, e dai risultati dei test diagnostici.
- f. L'automonitoraggio può essere preso in considerazione se il paziente la ritiene una possibile opzione e ne abbia le capacità. I parametri da monitorare comprendono: frequenza cardiaca, pressione arteriosa, ossimetria e presenza dei sintomi (diario). È importante che i pazienti siano adeguatamente istruiti su come effettuare le misurazioni, interpretare i risultati e capire quando contattare il medico.

Bibliografia

1. Groff G, Sun A, Ssentongo AE, et al. Short-term and long-term rates of postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2128568
2. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. <https://www.nice.org.uk/guidance/NG188>
3. European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Yelin D, Moschopoulos CD, Margalit I, et al. ESCMID rapid guidelines for assessment and management of long COVID. *Clin Microbiol Infect* 2022;28:955-972
4. Center for Disease Control and Prevention. Post-COVID conditions: information for healthcare providers. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>
5. Gluckman TJ, Bhave NM, Allen LA, et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Cardiovascular Sequelae of COVID-19 in Adults. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:1717-1756
6. Raman B, Bluemke DA, Lüscher TF, Neubauer S. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus; *Eur Heart J* 2022;43:1157-1172.

7. American Thoracic Society. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minutes Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:111-117

DOMANDA 5D

Come valutare il dolore toracico

Descrizione del problema

Il dolore toracico è tra i sintomi più frequentemente riferiti dagli individui con sospetto Long-COVID [1]. Spesso si presenta associato ad altri sintomi cardiorespiratori e può essere espressione di più meccanismi eziopatogenetici: tra i più frequenti il dolore toracico di origine cardiaca (*ischemia, miopericardite*), polmonare (*pleurite, embolia polmonare*), muscoloscheletrica (*mialgie, dolori articolari, Sindrome di Tietze*), tutti riportati in letteratura come possibili complicanze associate, in frequenza variabile, all'infezione da SARS-CoV-2, sia in fase acuta che come sequela a medio-lungo termine.

A prescindere dall'eventuale correlazione con il Long-COVID, il dolore toracico può essere sia un evento intercorrente poco significativo sia espressione di condizioni acute rischiose per la vita e in questi casi il paziente deve essere rapidamente valutato e indirizzato ai servizi di emergenza.

Raccomandazioni delle linee guida esistenti

NICE [2]

Valutazione clinica

- Devono essere valutati urgentemente i pazienti che presentano:
 - o ipossiemia o desaturazione in corso di esercizio fisico
 - o segni di patologia polmonare grave
 - o dolore toracico cardiaco
 - o sindrome infiammatoria multisistemica pediatrica

Esami ematochimici

- La decisione di effettuare esami di laboratorio dovrebbe essere guidata dai sintomi. Se indicati clinicamente, i test raccomandati sono: emocromo, test di funzionalità epatica e renale, PCR, ferritina, BNP, emoglobina glicosilata e ormoni tiroidei.

Test di tolleranza all'esercizio

- Devono essere effettuati su parere del medico in considerazione del fatto che per alcuni pazienti (ad esempio pazienti con dolore toracico e astenia grave) possono essere pericolosi. Deve essere offerto un test di tolleranza all'esercizio adatto alla capacità della persona (ad esempio un 1-minute sit to stand test). Durante il test vanno registrati il livello di dispnea, la frequenza cardiaca e la saturazione dell'ossigeno.

ESCMID [3]

Esami ematochimici

- Per pazienti con sintomi cardiaci considerare: troponina, CPK-MB, BNP.

Ecocardiogramma

- Un ecocardiogramma può essere considerato per pazienti con sintomi persistenti suggestivi di danno peri-miocardico (dolore toracico, palpitazioni, segni o sintomi di insufficienza cardiaca). I pazienti che hanno avuto anomalie cardiache durante la fase acuta dovrebbero ripetere un ecocardiogramma dopo 2-3 mesi.

RMN cardiaca

- Una RMN cardiaca dovrebbe essere prescritta solo in presenza di una domanda clinica specifica.

CDC [4]

Esami ematochimici

- Test ematochimici possono essere prescritti se i sintomi persistono per > 12 settimane nel contesto di un quadro clinico suggestivo:
 - o In presenza di danno miocardico: troponina;
 - o Per differenziare sintomi di origine cardiaca/polmonare: BNP.

Indagini strumentali

- Ulteriori test diagnostici dovrebbero essere guidati dalla storia clinica del paziente, dall'esame obiettivo, e dai risultati dei test diagnostici iniziali. Includono: radiografia del torace, spirometria, ECG ed ecocardiogramma in caso di sintomi nuovi o persistenti respiratori o cardiaci.
- Valutazioni più specialistiche (RMN cardiaca) devono essere prescritte dagli specialisti.

American College of Cardiology [5]

Valutazione clinica

- Se non effettuata in precedenza, dovrebbe essere condotta una valutazione sulla presenza di un'eventuale patologia ischemica cardiaca, sulla base delle raccomandazioni delle correnti linee guida.
- Un consulto cardiologico è raccomandato per i pazienti con: alterazioni registrate ai test cardiaci; malattia cardiovascolare preesistente con segni/sintomi nuovi o in peggioramento (es. dispnea ingravescente in paziente con insufficienza cardiaca nota); documentate complicazioni cardiache durante l'infezione da SARS-CoV-2 e/o persistenti sintomi cardiopolmonari non altrimenti spiegabili.

Indagini di laboratorio, funzionali e radiologiche

- Sebbene l'esecuzione di test diagnostici debba essere guidata dal tipo e dalla severità della sintomatologia presentata, un ragionevole approccio iniziale per chi ha sintomi cardiovascolari include: esami ematochimici di base (emocromo, pannello metabolico, troponina, PCR); elettrocardiogramma; ecocardiogramma; monitoraggio ambulatoriale del ritmo (Holter ECG); imaging torace (RX e/o TC); test di funzionalità polmonare (spirometria).
- Nei pazienti con un aumento della troponina, anomalie elettrocardiografiche e/o ecocardiografiche suggestive di miocardite è raccomandata una consulenza cardiologica.
- Nei pazienti con sospetto coinvolgimento miocardico, è raccomandata una RMN cardiaca se il paziente è emodinamicamente stabile. Per i pazienti instabili o che presentano caratteristiche ad alto rischio

(ipotensione, aritmie ventricolari) è raccomandata la valutazione in un centro di riferimento per lo scompenso cardiaco.

- Per i pazienti a basso rischio, un ragionevole approccio di primo livello può comprendere sia una TC coronarica (calcium score) che un test da sforzo; i pazienti ad alto rischio dovrebbero essere sottoposti ad una AngioTC coronarica o ad un test di imaging da stress (ecocardiografia da stress, PET/SPECT miocardica perfusionale, RMN cardiaca), specialmente se intolleranti all'esercizio fisico o se l'ECG è difficilmente interpretabile.
- La coronarografia invasiva dovrebbe essere riservata a coloro che presentano alterazioni registrate ai test non invasivi o in caso di forte sospetto di patologia coronarica ostruttiva o vasospasmo.

European Society of Cardiology [6]

Valutazione clinica

- Un approccio ritenuto ragionevole da alcuni esperti prevede lo screening dei soggetti ad alto rischio per coinvolgimento miocardico in atto, inclusi coloro che hanno manifestato anomalie a indagini cardiache durante la fase acuta e coloro nei quali siano state formulate nuove diagnosi di patologie cardiovascolari post-COVID-19.

Indagini di laboratorio, funzionali e radiologiche

- Lo screening degli individui ad alto rischio potrebbe comprendere un'approfondita anamnesi, esame obiettivo, un pannello di esami ematochimici di base (PCR, troponina, BNP/NT-proBNP, emoglobina glicosilata, profilo lipidico), ECG ed ecocardiografia transtoracica ad almeno 8-12 settimane dall'infezione.
- Per i pazienti con anomalie clinicamente significative rilevate allo screening, sono raccomandate ulteriori indagini di approfondimento. Indagini non invasive come l'RMN cardiaca, stress SPECT, Holter cardiaco, AngioTC coronarica possono essere prese in considerazione dopo le indagini di screening; la coronarografia invasiva o la biopsia endomiocardica (EMB) possono essere indicati per i soggetti ad alto rischio.

Good Practice Statements

- a. A prescindere dall'eventuale correlazione con il Long-COVID, il dolore toracico di sospetta origine cardiaca o pleuro-polmonare può essere espressione di condizioni acute rischiose per la vita (sindrome coronarica acuta, dissecazione aortica, embolia polmonare, etc.). In questi casi il paziente deve essere rapidamente valutato e indirizzato ai servizi di emergenza.
- b. Per la diagnosi e gestione del dolore toracico si rimanda alle linee guida e ai percorsi diagnostico-terapeutici adottati e in uso.

Bibliografia

1. Groff G, Sun A, Ssentongo AE, et al. Short-term and long-term rates of postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2128568
2. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. <https://www.nice.org.uk/guidance/NG188>
3. European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Yelin D, Moschopoulos CD, Margalit I, et al. ESCMID rapid guidelines for assessment and management of long COVID. *Clin Microbiol Infect* 2022;28:955-972
4. Center for Disease Control and Prevention. Post-COVID conditions: information for healthcare providers. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>
5. Gluckman TJ, Bhave NM, Allen LA, et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Cardiovascular Sequelae of COVID-19 in Adults. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:1717-1756
6. Raman B, Bluemke DA, Lüscher TF, Neubauer S. et al. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus; *Eur Heart J* 2022;43:1157-1172.

DOMANDA 5E

Come valutare la cefalea

Descrizione del Problema

- La cefalea è uno dei sintomi neurologici più frequenti nel Long-COVID e sembra essere il quinto sintomo più comune in generale dopo l'astenia, la dispnea, le mialgie e la tosse [1]. Secondo alcune revisioni sistematiche e metanalisi, la cefalea, comparsa spesso in fase acuta, persiste nel Long-COVID in una percentuale di pazienti variabile fra il 4% e il 36% 4-12 settimane dopo l'evento acuto, si riduce poi a 1,5%-5% a 6-12 mesi [2]. La sua prevalenza risulta essere maggiore nei pazienti ospedalizzati (24,6% vs 8,8% in media secondo alcune casistiche) [2] e risulta associata con elevata frequenza al disturbo d'ansia.
- In altri studi [3] è stata riportata una frequenza di cefalea del 14% a 4 settimane, del 9-15% a 8 settimane e del 18% a 12 settimane.
- Secondo l'Office for National Statistics inglese [4] la cefalea è presente nel 7.2% dei pazienti a 12 o più settimane dall'infezione acuta.
- In una revisione sistematica, la proporzione di pazienti di sesso femminile negli studi era associata positivamente alla cefalea da Long-COVID [5].
- In uno studio [6] i pazienti che erano stati vaccinati riportavano la presenza di cefalea post-COVID meno frequentemente rispetto ai soggetti non vaccinati (14% vs 21,8%).
- Una precedente diagnosi di cefalea è stata riportata nel 50% dei pazienti con cefalea post-COVID [7]

Sintesi delle considerazioni delle linee guida e dei principali documenti esistenti

Long Covid-19: Proposed Primary Care Clinical Guidelines for Diagnosis and Disease Management [3]

- La cefalea post-COVID ha uno spettro complesso di presentazioni, tra cui la cronicizzazione di un'emicrania già esistente, una nuova cefalea persistente a esordio tardivo o una cefalea simile all'emicrania senza una precedente storia.
- Una precedente diagnosi di cefalea è riportata nel 50% dei pazienti con cefalea a lungo termine.
- Una cefalea persistente oltre le 4 settimane dall'inizio dell'infezione da SARS-CoV-2 necessita di valutazione approfondita.

International group of the Junior Editorial Board of The Journal of Headache and Pain [1]

- La cefalea nel Long-COVID si può presentare nella forma di un peggioramento di una pre-esistente cefalea primaria o, più specificatamente, nella forma di una nuova cefalea (intermittente o quotidiana) che inizia durante la fase acuta o può insorgere successivamente.
- Si può manifestare come un'emicrania o, più frequentemente, come una cefalea tensiva. Il fenotipo simile alla cefalea a grappolo è stato raramente documentato.
- Spesso si presenta associata ad altri sintomi del Long-COVID (astenia, disturbi cognitivi, vertigini), ma più frequentemente in associazione con l'anosmia. In uno studio cross-sectional una cefalea persistente

è stata riscontrata nel 50% dei pazienti che presentavano iposmia dopo mesi dalla guarigione dall'infezione acuta, suggerendo un comune substrato fisiopatologico.

- È stato ipotizzato che la cefalea da Long-COVID possa emergere a seguito dell'“attivazione” di una cefalea preesistente o in pazienti con predisposizione genetica all'emicrania mediante l'attivazione del sistema trigeminovascolare.
- È stato inoltre ipotizzato che i pazienti con cefalea da Long-COVID possano manifestare una persistente attivazione del sistema immunitario con risposta bioumorale, come dimostrato dall'evidenza di livelli ematici alterati di citochine e interleuchine in questi pazienti.
- La cefalea da Long-COVID è più frequente nelle donne di mezza età e negli individui con storia pregressa di cefalea ed è caratterizzata da un mal di testa di intensità da moderata a grave.
- I pazienti con una precedente storia di cefalea di solito riferiscono un peggioramento della loro cefalea.

Review: Persistent headache after COVID-19: Pathophysiology, clinic and treatment [6]

Sono stati descritti diversi pattern di presentazione clinica:

- Il primo è la persistenza della cefalea successivamente alla risoluzione degli altri sintomi del COVID-19; il secondo è caratterizzato dal peggioramento e dalla cronicizzazione del dolore in un paziente affetto da emicrania prima del COVID-19; il terzo è la cefalea persistente quotidiana nei pazienti senza una storia precedente di cefalea primaria, con insorgenza del dolore dopo la risoluzione dell'episodio acuto di COVID-19. Quest'ultimo pattern potrebbe essere inquadrato come New Daily Persistent Headache (NDPH), un quadro clinico già descritto, come conseguenza di altre infezioni virali associate a sintomi respiratori, come l'influenza. Secondo l'International Classification of Headache Disorders (ICHD-3), il decorso clinico della cefalea persistente a esordio tardivo che soddisfa i criteri diagnostici per NDPH dopo un'infezione acuta, come nel Long-COVID, può presentare due diversi tipi di decorso clinico: una forma autolimitante, che si risolve entro pochi mesi, e una forma cronica resistente al trattamento.
- Ad oggi, nessuno studio ha descritto l'incidenza di specifiche anomalie di neuroimaging in pazienti con COVID-19 e cefalea.

Raccomandazioni esistenti

Long Covid-19: Proposed Primary Care Clinical Guidelines for Diagnosis and Disease Management [3]

- La valutazione dei pazienti con cefalea dovrebbe includere la storia clinica specifica (data di insorgenza e caratteristiche principali) e la valutazione di sintomi che possano far insorgere il sospetto di una malattia organica sottostante.
- Devono essere valutate una precedente diagnosi di cefalea o di malattia neurologica e i sintomi attuali coesistenti con la cefalea, in particolare i sintomi neurologici.
- Sono raccomandate le seguenti valutazioni: la misurazione della pressione arteriosa, l'ispezione e la palpazione dell'arteria temporale in pazienti di età >50 anni, l'esame dell'articolazione temporo-mandibolare, la palpazione cranica (punti dolorosi, seno paranasale, esame dei punti sensibili e trigger)

e una valutazione neurologica completa (livello di coscienza e segni meningei, andatura, dismetria, test di Romberg, asimmetria facciale).

- Sono raccomandati alcuni esami ematochimici (emocromo, PCR, VES, ferritina, D-dimero, Na/K, profilo epatico, funzione renale, funzione tiroidea, protidogramma), e la valutazione dei segni vitali, la saturazione di ossigeno periferica, l'elettrocardiogramma, l'Rx Torace/l'ecografia toracica.

International group of the Junior Editorial Board of The Journal of Headache and Pain [1]

Si tratta principalmente di una diagnosi di esclusione.

- La cefalea nel Long-COVID deve essere differenziata dal peggioramento di una precedente cefalea, soprattutto di un'emicrania. La cefalea del Long-COVID è generalmente di tipo tensivo mentre solo un quarto ha le caratteristiche dell'emicrania, inoltre la presenza di altri sintomi correlati al COVID come l'ageusia e l'anosmia, che indicano un coinvolgimento del sistema nervoso, sono fortemente correlati alla cefalea persistente post-COVID.
- Le "red flags" solitamente utilizzate per la diagnosi di cefalee secondarie dovrebbero essere considerate per rivelare possibili complicanze cerebrovascolari da COVID-19 o altre cefalee secondarie, come quelle da ictus ischemico o emorragico (es. deficit neurologici focali).
- E' importante considerare studi di neuroimaging in soggetti anziani con cefalea di nuova insorgenza dopo l'infezione da COVID-19.
- Poiché l'infezione da COVID-19 può portare a una ipossiemia persistente, la cefalea correlata all'infezione dovrebbe essere distinta da quella dovuta a ipossia o ipercapnia, e pertanto dovrebbe essere valutata la saturazione di ossigeno.

Review: Persistent headache after COVID-19: Pathophysiology, clinic and treatment [8]

- Dovrebbero essere considerati studi di imaging per escludere una cefalea secondaria se vengono identificati segnali di allarme in un colloquio dettagliato sulla storia clinica e nel corso di un esame neurologico completo eseguito in caso di cefalea con caratteristiche atipiche di "red flags".
- Nei pazienti con cefalea persistente post COVID-19 che presentino segnali di allarme, lo specifico studio di imaging prescelto è determinato dal sospetto diagnostico e dalle apparecchiature a disposizione del centro. La risonanza magnetica cerebrale è la tecnica di scelta per la cefalea non acuta. La puntura lombare deve essere eseguita se vi è il sospetto di infezione del sistema nervoso centrale o se sono state escluse cefalea attribuita a variazioni della pressione intracranica e lesioni che occupano spazio.

Rethinking migraine in times of Covid-19 [9]

Viene raccomandato di:

- Aumentare la consapevolezza sull'importanza dell'emicrania come malattia e sul suo impatto sulla vita sociale e lavorativa dei pazienti
- Investire in ricerca per comprendere meglio l'emicrania, con un focus sui biomarkers
- Sviluppare cure personalizzate per le specifiche esigenze dei pazienti con emicrania
- Incentivare l'uso della telemedicina

- Favorire l'accesso a trattamenti innovativi inclusi approcci non farmacologici (es. terapie comportamentali)

Good Practice Statements

- a. La valutazione dei pazienti con cefalea dovrebbe includere la storia clinica specifica (data di insorgenza e caratteristiche principali, pregressa storia di cefalea o di malattie neurologiche), la valutazione clinica generale (pressione arteriosa, ispezione e palpazione dell'arteria temporale in pazienti di età >50 anni, esame dell'articolazione temporo-mandibolare, palpazione cranica dei punti dolorosi e trigger) e una valutazione neurologica (segni di irritazione meningea, disturbi dell'andatura, test di Romberg, asimmetria facciale).
- b. Possono essere effettuati alcuni esami ematochimici: emocromo, PCR, VES, Na/K, funzione renale, funzione tiroidea, protidogramma e la misurazione della saturazione dell'ossigeno periferica.
- c. In base alle condizioni del paziente, l'esecuzione di studi di neuroimaging per escludere una cefalea secondaria, può essere considerata se sono presenti segni sospetti all'anamnesi (cefalea resistente al trattamento o cefalea intensa a frequenza quotidiana) e/o all'esame neurologico completo o in presenza di "red flags", quali ad esempio un esordio acuto senza precedenti episodi, la presenza di attacchi con caratteristiche diverse e nuove rispetto agli attacchi classici, l'insorgenza dopo i 40 anni.
- d. Il tavolo di lavoro ritiene che la gestione del paziente con cefalea post-COVID non debba differire da un punto di vista diagnostico e terapeutico dalla gestione della cefalea non legata a COVID-19.

Bibliografia

1. Tana C, Bentivegna E, Cho SJ, et al. Long COVID headache. *J Headache Pain*. 2022;23:93
2. European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Yelin D, Moschopoulos CD, Margalit I, et al. ESCMID rapid guidelines for assessment and management of long COVID. *Clin Microbiol Infect* 2022;28:955-972
3. Sisó-Almirall A, Brito-Zeron P, Conangla Ferrin L, et al. Long Covid-19: Proposed Primary Care Clinical Guidelines for Diagnosis and Disease Management. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:4350
4. Office for National Statistics. Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK: 6 October 2022. Estimates of the prevalence of self-reported long COVID and associated activity limitation, using UK Coronavirus (COVID-19) Infection Survey data. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/6october2022>
5. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, et al. Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Glob Health* 2021;6:e005427

6. Kuodi P, Gorelik Y, Zayyad H, et al. Association between BNT162b2 vaccination and reported incidence of post-COVID-19 symptoms: cross-sectional study 20-21, Israel. *NPJ vaccine* 2022;7:101
7. Caronna E, Ballvé A, Llaurodo A, et al. Headache: a striking prodromal and persistent symptom, predictive of COVID-19 clinical evolution. *Cephalalgia* 2020;40:1410-12
8. Membrilla JA, Caronna E, Trigo-Lopez J, et al. Persistent headache after COVID-19: pathophysiology, clinic and treatment. *Neurology Perspective* 2021;S31-S36
9. European Brain Council. Rethinking migraine in times of Covid-19. June 2022

DOMANDA 5F

Come valutare i disturbi disautonomici (sintomi gastro-intestinali, ipotensione, sudorazione)

Descrizione del problema

L'associazione tra disturbi disautonomici e COVID-19 è supportata da un crescente numero di evidenze in letteratura. Diversi sintomi suggestivi di disautonomia (es. intolleranza ortostatica, disturbi gastrointestinali, vertigini, sudorazione notturna profusa) sono spesso riportati dai pazienti durante la fase acuta dell'infezione da SARS-CoV-2 ma in molti di essi persistono anche a lungo termine.

La prevalenza di questi disturbi non è ancora ben definita, ma sembra che possano interessare fino ai due terzi dei pazienti con sospetta sindrome da Long COVID [1].

Come riportato anche per altre infezioni virali, è stato ipotizzato che COVID-19 possa alterare il funzionamento del sistema nervoso autonomo. Tra i possibili meccanismi fisiopatologici si ipotizzano sia un danno citotossico diretto del virus a carico delle cellule nervose sia processi immunomediati in risposta ad uno stato di infiammazione cronica determinata dall'infezione.

Palpitazioni/tachicardia e altri sintomi posturali (es. vertigini) possono costituire la manifestazione di un'intolleranza ortostatica o di una sindrome da tachicardia posturale ortostatica (POTS) e dovrebbero essere adeguatamente approfonditi.

Nella pratica clinica, la diagnosi dei disturbi disautonomici tipicamente si avvale di test che valutino le funzioni cardiovascolare adrenergica simpatica, parasimpatica (vagale) e sudomotoria.

Raccomandazioni delle linee guida e dei principali documenti esistenti

NICE [2]

Test per sintomi posturali

- I sintomi posturali (palpitazioni, vertigini ortostatiche) sono comuni nel Long-COVID e pertanto andrebbero indagati. Dovrebbe essere eseguito un "3-minute active stand test" per l'ipotensione ortostatica o un "10 minutes active stand test" nel sospetto di una sindrome da tachicardia posturale.

CDC [3]

Valutazione clinica

- L'esame obiettivo dovrebbe comprendere i segni vitali standard (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, temperatura corporea), l'ossimetria, l'indice di massa corporea, il test del cammino per i pazienti con sintomi respiratori, i segni ortostatici vitali per i pazienti con sintomi posturali, vertigini, astenia, o deficit cognitivo.

Test funzionali

- I test funzionali possono essere utili per documentare quantitativamente lo stato clinico nel corso del tempo. Tra i test che possono essere utilizzati per la valutazione dei disturbi disautonomici sono raccomandati:

Tilt-table test

Active stand tests

PREPARING FOR THE LONG-HAUL: AUTONOMIC COMPLICATIONS OF COVID-19 [1]

- Viene raccomandato di ricercare in tutti i pazienti con Long-COVID possibili sintomi di disautonomia. Per lo screening e il monitoraggio dei disturbi disautonomici nel tempo, possono essere utilizzati questionari standardizzati e facilmente completabili dai pazienti, come il COMPASS-31. I pazienti con sintomi di intolleranza ortostatica come vertigini, astenia, disturbi cognitivi o cefalee ortostatiche, dovrebbero essere sottoposti ad un “active stand test” di 10 minuti o un “head-up tilt table test” per valutare la presenza di disturbi ortostatici quali POTS e ipotensione ortostatica.

AUTONOMIC DYSFUNCTION IN POST-COVID PATIENTS WITH AND WITHOUT NEUROLOGICAL SYMPTOMS [4]

- I pazienti con sintomi nuovi o persistenti dopo l’infezione da COVID-19 dovrebbero essere valutati per la presenza di disturbi disautonomici effettuando un “active stand test”, misurando la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca. Il questionario Composite Autonomic Symptom Scale 31 (COMPASS-31) è uno strumento ampiamente validato per valutare sintomi di disfunzione del sistema nervoso autonomo e copre sei ambiti correlati alla disautonomia: intolleranza ortostatica, vasomotoria, secretomotoria, gastrointestinale, urinaria e pupillomotoria.

Good Practice Statements

Nei pazienti con disturbi disautonomici si consiglia di:

- a. Svolgere una raccolta anamnestica che comprenda informazioni specifiche relative a insorgenza dei sintomi, condizioni di accompagnamento, fattori psicosociali ed emotivi concomitanti, farmaci potenzialmente correlati, malattie pre-COVID-19 eventualmente associate a queste condizioni.
- b. Rilevare parametri clinici quali pressione arteriosa e frequenza cardiaca in clino ed ortostatismo, frequenza respiratoria, temperatura corporea e pulsossimetria a riposo.
- c. Utilizzare questionari standardizzati come il Composite Autonomic Symptom Scale 31 (COMPASS-31) per valutare la severità e monitorare nel tempo la sintomatologia.
- d. Pazienti con sintomi di intolleranza ortostatica come vertigini, astenia o cefalee ortostatiche, dovrebbero essere sottoposti ad un test di ortostatismo attivo (“active stand test” di 3 e 10 minuti) o a un test di stimolazione ortostatica passiva (“Head-Up Tilt Table Test”) per valutare la presenza di disturbi ortostatici quali tachicardia posturale ortostatica e ipotensione ortostatica. Tali test devono essere eseguiti previa attenta valutazione clinica e in accordo con le linee guida esistenti [5-7].
- e. Il tavolo di lavoro ritiene che la gestione dei disturbi disautonomici nel paziente post-COVID non debba differire da un punto di vista diagnostico e terapeutico dalla gestione della disautonomia non legata a COVID-19.

Bibliografia

1. Larsen NW, Stiles LE, Miglis MG. Preparing for the long-haul: Autonomic complications of COVID-19. *Auton Neurosci* 2021;235:102841
2. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the longterm effects of COVID-19 <https://www.nice.org.uk/guidance/NG188>
3. Center for Disease Control and Prevention. Post-COVID conditions: information for healthcare providers. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>
4. Buoite Stella A, Furlanis G, Frezza NA, et al. Autonomic dysfunction in post-COVID patients with and without neurological symptoms: a prospective multidomain observational study. *J Neurol* 2022;269:587-596.
5. Bohannon RW, Crouch R et al. 1-Minute Sit-to-Stand Test: systematic review of procedures, performance, and clinimetric properties. *J Cardiopulm Rehab Prevent* 2019;39:2-8
6. Mehmet H, Yang AWH, Robinson SR. What is the optimal chair stand test protocol for older adults? A systematic review. *Disabil Rehabil* 2020; 42: 2828-283
7. American Thoracic Society. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minutes Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:111-117

DOMANDA 5G

Come valutare il brain fog/deficit cognitivo

Descrizione del Problema

Il termine generico “brain fog” è utilizzato per riferirsi ad una serie di sintomi cognitivi lievi di varia eziologia: difficoltà di concentrazione, problemi di memoria, confusione e, talvolta, ipersensibilità alla luce e al suono. Spesso sono associati a disturbi dell'umore come ansia, labilità emotiva e disforia. Secondo alcune revisioni sistematiche un deterioramento cognitivo/confusione/brain fog è presente nel 12%-35% dei pazienti dopo l'infezione acuta da SARS-CoV-2. Altre casistiche riportano il “brain fog” in una percentuale di pazienti variabile fra il 9% e il 14% a 4-12 settimane dall'evento acuto, in circa il 17,9% (dal 5,3% al 46,3%) dei pazienti a 3-6 mesi e intorno al 0,6% dei pazienti nel periodo fra i 6 e i 12 mesi [1].

In una recente meta-analisi [2] il “brain fog” era presente nel 22% dei pazienti Long-COVID e risultava spesso associato ad astenia persistente.

In uno studio [3] la presenza di sintomi depressivi è risultata fortemente correlata alla presenza di disturbi cognitivi.

Gli anziani e le persone con deficit cognitivo pre-esistente hanno un rischio aumentato di sviluppare “brain fog” nel post-COVID. Può essere presente sia nei pazienti ospedalizzati sia nei pazienti con patologia acuta meno grave.

Alcuni meccanismi proposti nella patogenesi dei disturbi cognitivi nel Long-COVID sono: ipoperfusione e ipossiemia cerebrale, stato pro-trombotico, disfunzione endoteliale e danno del microcircolo, disfunzione del sistema renina-angiotensina, risposta infiammatoria periferica, invasione virale diretta.

Sintesi delle considerazioni delle linee guida e dei principali documenti esistenti

NICE [4]

- Alcune persone dopo l'infezione acuta da COVID-19 potrebbero aver bisogno di aiuto per descrivere i loro sintomi, in particolare quelli che manifestano sintomi cognitivi come “brain fog”, confusione e perdita di memoria, perciò è importante eseguire l'anamnesi in presenza di familiari o caregivers.
- Alcuni sintomi comuni riscontrati come il “brain fog” potrebbero rendere più difficile l'accesso dei pazienti ai servizi e la comprensione delle informazioni.

ESCMID [1]

- In alcune piccole casistiche all'esame PET/TC cerebrale a distanza di 3 mesi dall'infezione acuta sono state trovate specifiche aree di ipometabolismo associate a sintomi di iposmia/anosmia, disturbi della memoria/compromissione cognitiva, dolore e insonnia. In piccoli studi su pazienti sottoposti a risonanza magnetica cerebrale sono state evidenziate anomalie e tassi più elevati di patologia nel talamo e nello strato sagittale rispetto ai controlli.

Assessment of cognitive function in patients after COVID-19 infection [5]

- In uno studio su 740 pazienti di età media di 49 anni senza una precedente storia di demenza, i deficit più evidenti riportati dopo l'infezione acuta sono stati la codifica della memoria (24%), il richiamo della memoria (23%), la fluidità di categoria (20%), la velocità di elaborazione (18%), il funzionamento esecutivo (16%) e la fluidità fonemica (15%). I pazienti ricoverati avevano maggiori probabilità di avere deficit nell'attenzione, nel funzionamento esecutivo, nella fluidità della categoria, nella codifica della memoria e nel richiamo della memoria rispetto ai pazienti trattati a domicilio. Il funzionamento cognitivo è stato valutato utilizzando misure neuropsicologiche convalidate.

Cognitive symptoms after COVID-19 [Neurology Perspectives] [6]

- Il profilo più frequente di disturbo cognitivo nel Long-COVID è quello che riguarda la funzione esecutiva e può essere rilevato da 4 settimane fino a 12 settimane dopo l'infezione acuta. I test di screening più usati sono il MoCA e il mini-Mental State Examination. Le alterazioni riscontrate più frequentemente sono state deficit di attenzione e difficoltà nella pianificazione, velocità diminuita nella processazione dell'informazione e deficit nella memoria a breve termine e nell'orientamento.
- Studi effettuati mediante sondaggi online di massa hanno anch'essi riportato la funzione esecutiva come il dominio cognitivo più gravemente compromesso in questi pazienti, sebbene fino al 50,5% dei pazienti riferisca problemi di memoria 7 mesi dopo l'infezione acuta.
- Nei pazienti con Long-COVID è stata segnalata anche una compromissione della funzione visuo-spaziale, sebbene l'evidenza sia meno solida.

Raccomandazioni esistenti

NICE [4]

- La valutazione dei pazienti con sintomi nuovi o persistenti dopo l'infezione acuta da SARS-CoV-2 dovrebbe includere la valutazione dei sintomi fisici, cognitivi, psicologici e psichiatrici, nonché le abilità funzionali.
- Strumenti di screening convalidati potrebbero essere utili per misurare e monitorare queste condizioni ("brain fog", confusione e perdita di memoria) e il loro relativo impatto. Gli esperti comunque non si sono pronunciati su quali strumenti specifici utilizzare, in quanto nessuno di questi è stato studiato per la condizione di Long-COVID. Inoltre, il tipo di strumento dovrebbe essere diverso a seconda del livello di valutazione necessario.

World Health Organization [7]

- Eseguire lo screening per disturbi cognitivi e mentali per i pazienti dimessi dall'ospedale e per quelli trattati a domicilio che manifestano sintomi persistenti e/o limitazioni nel funzionamento cognitivo.
- Lo screening può includere un'anamnesi completa, la valutazione delle condizioni di salute preesistenti e l'utilizzo di questionari o strumenti di screening facilmente somministrabili (come Mini-Cog test, Montreal Cognitive Assessment test (MoCA), Mini-Mental State Examination test (MMSE)).

- Un approccio multidisciplinare per affrontare la condizione di “brain fog” è fondamentale per il successo della cura di un paziente. Le valutazioni neuropsicologiche possono essere utili per caratterizzare e quantificare il disturbo cognitivo [8].

Good Practice Statements

- a. Si consiglia di eseguire una valutazione di primo livello dei disturbi cognitivi in tutti i pazienti di 75 anni o oltre che sono stati ospedalizzati per COVID-19 o che hanno sofferto di una forma grave di malattia, ed in tutti i pazienti con storia di COVID-19 che riferiscano disturbi cognitivi, “brain fog”, confusione e perdita di memoria persistenti a distanza di almeno 4 settimane dall’infezione acuta da SARS-CoV-2.
- b. Nessuno strumento di valutazione cognitiva è stato studiato in modo specifico per la condizione di Long-COVID. Quindi in assenza di specifici strumenti, possono essere consigliati come strumenti di valutazione di primo livello test facilmente somministrabili e validati, come Mini-Cog test, Montreal Cognitive Assessment test (MoCA), Mini-Mental State Examination test (MMSE).
- c. I test neuropsicologici (valutazione di secondo livello) andrebbero eseguiti in base alle condizioni cliniche del paziente e riservati ai casi in cui siano evidenti deficit cognitivi già nei test di primo livello.
- d. L’anamnesi, comprensiva di una attenta valutazione delle condizioni cliniche preesistenti, andrebbe raccolta in presenza di familiari o caregivers.
- e. Ulteriori approfondimenti diagnostici dovrebbero essere guidati dalla storia clinica del paziente, dall’esame obiettivo e dai risultati dei test diagnostici.

Bibliografia

1. European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Yelin D, Moschopoulos CD, Margalit I, et al. ESCMID rapid guidelines for assessment and management of long COVID. Clin Microbiol Infect 2022;28:955-972
2. Ceban F, Ling S, Lui LMW, et al. Fatigue and cognitive impairment in post-COVID-19 syndrome: a systematic review and meta-analysis. Brain Behav Immun 2022;101:93-135
3. Cristillo V, Pilotta A, Cotti Piccinelli S, et al. Predictors of “brain fog” 1 year after COVID-19 disease. Neurol Sci 2022;43:5795-77
4. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the longterm effects of COVID-19. <https://www.nice.org.uk/guidance/NG188>
5. Becker JH, Lin JJ, Doernberg M, et al. Assessment of Cognitive Function in Patients After COVID-19 Infection. JAMA Netw Open 2021;4:e2130645.
6. Altuna M, Sanchez-Saudinas MB, Lleo A, et al. Cognitive symptoms after COVID-19. Neurol Perspectives 2021;1:S16–S24
7. World Health Organization. Clinical management of COVID-19. Living guideline 15 September 2022 <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Clinical-2022.2>

8. Krishnan K, Lin Y, Prewitt KR, Potter DA. Multidisciplinary Approach to Brain Fog and Related Persisting Symptoms Post COVID-19. *J Health Serv Psychol* 2022;48:31-38

DOMANDA 5H

Come valutare ansia e depressione

Descrizione del problema

I dati disponibili in letteratura suggeriscono che le persone che hanno contratto il COVID-19 siano a rischio per lo sviluppo di disturbi psichiatrici e che le sequele psichiatriche e neuropsichiatriche siano di fatto una parte essenziale della cosiddetta sindrome Long-COVID [1].

Ansia e depressione sono i sintomi dell'ambito psicologico/psichiatrico più comunemente riportati in letteratura nei pazienti con sospetto Long-COVID. Secondo le attuali stime in letteratura ne soffrirebbe infatti fino al 30% dei pazienti che hanno contratto l'infezione da SARS-CoV-2.

Tali disturbi possono caratterizzare anche le fasi acute dell'infezione da SARS-CoV-2 (<4settimane) e generalmente tendono a migliorare col tempo, ma in un sottogruppo di pazienti possono persistere (anche per più di 6 mesi) e determinare un sensibile peggioramento della qualità di vita.

Sembra che la necessità di ospedalizzazione e la severità clinica durante la fase acuta, così come il ricovero in Terapia Intensiva possano essere considerati fattori di rischio per lo sviluppo di ansia e depressione dopo la risoluzione dell'infezione acuta, sebbene a riguardo siano riportati dati contrastanti [2].

In letteratura sono stati indagati e proposti diversi meccanismi fisiopatologici che possano spiegare la correlazione tra il COVID-19 e i disturbi psichiatrici. Una possibile via tramite cui il SARS-CoV-2 potrebbe coinvolgere il sistema nervoso è indiretta, tramite la risposta immune dell'ospite contro l'infezione. È stato ipotizzato da più autori che i pazienti COVID-19 sviluppino una "sindrome da tempesta citochinica" e uno stato di "neuroinfiammazione" che possono costituire dei fattori di rischio per lo sviluppo di disturbi psichiatrici. Evidenze analoghe sono state riportate in passato anche nelle sequele di altre due infezioni epidemiche da Coronavirus, la MERS e la SARS.

Alcuni autori, tuttavia, suggeriscono che ansia e depressione possano non sempre essere correlati all'infezione da SARS-CoV-2 in sé, ma essere effetti indiretti della pandemia e delle conseguenze che ha generato trasversalmente sulla popolazione mondiale. In una metanalisi [3] è stato stimato che la prevalenza di stress, ansia e depressione nella popolazione generale (*indipendentemente dallo stato COVID*) durante la pandemia abbia raggiunto livelli maggiori del 30%. A sostegno di queste tesi, diversi autori in passato avevano già suggerito il ruolo dell'isolamento sociale e l'esperienza di eventi traumatici collettivi nella patogenesi di diversi disturbi di natura psicologica o psichiatrica.

Oltre ai disturbi dell'umore (ansia e depressione), nei pazienti con sospetta sindrome Long-COVID viene spesso rilevato un quadro clinico compatibile con il Disturbo da Stress Post Traumatico (*PTSD, Post Traumatic Stress Disorder*). Analogamente all'ansia e alla depressione, il PTSD è stato riportato costantemente durante la pandemia come una conseguenza indiretta del vivere sotto stress, dell'incertezza e del brusco mutamento delle abitudini di vita quotidiana.

La severità del quadro clinico del COVID-19 in fase acuta sembra costituire un fattore di rischio anche per lo sviluppo di PTSD, così come una diagnosi di ansia o depressione durante la fase iniziale dell'infezione appaiono come possibili predittori di un successivo sviluppo di PTSD.

Raccomandazioni delle linee guida esistenti

NICE [4]

Valutazione psichiatrica

- Inviare ad una valutazione psichiatrica urgente le persone con COVID-19 o sospetto Long- COVID che presentano grave sintomatologia psichiatrica o sono ad alto rischio di autolesionismo o suicidio.
- Seguire le linee guide nazionali o locali per il riferimento a centri specialistici per le persone che presentano ansia, disturbi dell'umore o altri sintomi psichiatrici. Valutare il riferimento:
 - A terapie psicologiche se i pazienti presentano comuni disturbi della salute mentale, come ansia e depressione di livello moderato;
 - A servizi psichiatrici se hanno bisogni più complessi (specialmente se mostrano una presentazione complessa, fisica e mentale).

Questionari per sintomi neurologici/psichiatrici

- Si riconosce che test funzionali validati sono utili per misurare e monitorare i sintomi cognitivi, psicologici e psichiatrici. Tuttavia non vengono raccomandati test specifici per mancanza di evidenze. Il tipo di test dipende comunque dalla sede e dal livello di valutazione. Viene sottolineato che i test andrebbero prescritti solo in base ad una indicazione clinica.

CDC [5]

Questionari

- I questionari andrebbero personalizzati in base ai sintomi del paziente e alla loro presentazione.

Questionari per la valutazione dei pazienti Long-COVID:

- Sintomi psichiatrici:
 - General Anxiety Disorder-7 (GAD-7)
 - Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)
 - PTSD Symptom Scale (PSS)
 - Screen for Posttraumatic Stress Disorder (PTSS)
 - PTSD Checklist for DSM-5 (PCL-5)
 - Impact of Event-Scale-Revised (IESR)
 - Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)
- Stato funzionale e qualità della vita:
 - Patient-Reported Outcomes Measurement Information system (PROMIS)
 - Post-Covid-19 Functional Status Scale (PCFS)

ESCMID [6]

Gli operatori sanitari devono essere consapevoli della sostanziale incidenza di sequele psicologiche del COVID-19 a vario grado di severità e, quando appropriato, devono indirizzare i pazienti ad una valutazione e trattamento in ambito specialistico.

Good Practice Statements

- a. Si raccomanda di valutare la presenza di sintomi psicologici e psichiatrici in tutti i pazienti che hanno avuto un ricovero ospedaliero per COVID-19 e nei pazienti con storia di COVID-19 e precedenti disturbi psicologici o psichiatrici.
- b. Per valutare la presenza di sintomi psicologici e psichiatrici, misurarne la severità e monitorarli nel tempo utilizzare questionari quali: General Anxiety Disorder-7 (GAD-7), Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), PTSD Checklist for DSM-5 (PCL-5), Impact of Event-Scale-Revised (IESR), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Hamilton-A (ansia) e Hamilton-D (depressione). Nel bambino possono essere utilizzati la Multidimensional Anxiety Scale for Children (MASC-2), la Child Behavior Checklist (CBCL) e il Child Depression Inventory (CDI-2).
- c. Nell'anziano, in presenza di sintomi psicologici e psichiatrici, si consiglia di valutare la coesistenza di disturbi cognitivi tramite test validati (vedere paragrafo sul brain fog).
- d. Il tavolo di lavoro ritiene che la gestione del paziente con ansia e depressione post-COVID non richieda un approccio specifico e pertanto per la diagnosi e trattamento di queste condizioni suggerisce di far riferimento ai percorsi diagnostici e terapeutici esistenti.

Bibliografia

1. World Health Organization. Mental health and COVID-19: early evidence of the pandemic's impact. Scientific Brief. 2 March 2022 https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Mental_health-2022.1
2. Premraj L, Kannapadi NV, Briggs J, et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. J Neurol Sci 2022;434:120162
3. Salari, N, Hosseini-Far A, Jalali R, et al. Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. Global Health 2020;16:57
4. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the longterm effects of COVID-19 <https://www.nice.org.uk/guidance/NG188>
5. Center for Disease Control and Prevention. Post-COVID conditions: information for healthcare providers. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>

6. European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Yelin D, Moschopoulos CD, Margalit I, et al. ESCMID rapid guidelines for assessment and management of long COVID. *Clin Microbiol Infect* 2022;28:955-972

DOMANDA 5I

Come valutare i disturbi del sonno

Descrizione del problema

Sono stati coniatati termini come “coronasomnia” o “COVID-somnia” per indicare colloquialmente i numerosi sintomi disfunzionali del sonno come insonnia, interruzione della continuità del sonno, alterazioni del ciclo sonno-veglia, sonno non ristoratore, riduzione della qualità del sonno, che possono insorgere sia a causa dello stress conseguente alla paura per il virus stesso, sia per l’impatto psicologico degli effetti del virus sulla vita quotidiana (perdita del lavoro, problematiche finanziarie, isolamento sociale, lockdown), e che possono persistere per settimane o mesi dopo un’infezione da SARS-CoV-2.

Tra i sintomi principali legati al sonno raccolti mediante studi online sono stati descritti: insonnia (60%), sudorazione notturna (41%), difficoltà respiratoria notturna (36%), sindrome delle gambe senza riposo (18%), apnee del sonno (10%), disturbi onirici con sogni vividi o incubi (26-33%) [1, 2].

Sono vari i fattori responsabili dei disturbi del sonno correlati al COVID-19. Una recente metanalisi ha dimostrato una elevata presenza di sintomi come ansia (6.3%-50.9%), depressione (14.6%–48.3%), disturbo da stress post-traumatico (PTSD) (7%–53.8%), disagio psicologico (34.4%–38%) e stress (8.1%–81.9%) nella popolazione generale durante la pandemia. Tra i fattori di rischio per lo sviluppo di questi sintomi vi è il genere femminile, l’età <40 anni, la presenza di patologia psichiatrica pregressa, la disoccupazione, lo stato educativo. Ansia e depressione hanno notoriamente una relazione bidirezionale con l’insonnia e la prevalenza di forme di disagio psicologico è aumentata con la pandemia.

E’ stata identificata una relazione fisiopatologica tra apnee del sonno e morbidità da COVID-19, legata al peggioramento dell’ipossiemia notturna, il peggioramento dell’inflammatione e della relativa disfunzione endoteliale, e allo stress ossidativo [3].

L’obesità è notoriamente associata alla presenza di apnee del sonno. L’incremento ponderale successivo alla quarantena o al periodo di lockdown o al lavoro da casa (“smartworking”) potrebbe aver determinato l’insorgenza od il peggioramento di apnee del sonno. Mentre è evidente in letteratura una relazione tra apnee del sonno e malattia da COVID-19 in fase acuta, la relazione dei disturbi respiratori durante il sonno e il Long-COVID è ancora poco conosciuta.

È stato inoltre evidenziato un incremento della sindrome delle gambe senza riposo nei pazienti con Long-COVID rispetto ad un gruppo di controllo [4].

Raccomandazioni delle linee guida esistenti

NICE [5]

Unico esplicito accenno ai disturbi del sonno è che sia esperienza comune che i pazienti non riportino sintomi relativi a disturbi del sonno se non esplicitamente interrogati al riguardo. Le modalità d’interrogazione durante la visita possono impattare su come i sintomi vengono riportati.

CDC [6]

In presenza di disturbi del sonno viene consigliato l'utilizzo del questionario "Insomnia Severity Index (ISI)"

Inoltre in caso di sintomi psichiatrici vengono consigliati i seguenti questionari:

General Anxiety Disorder-7 (GAD-7)

Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)

PTSD Symptom Scale (PSS)

Screen for Posttraumatic Stress Symptoms (SPTSS)

PTSD Checklist for DSM-5 (PCL-5)

Impact of Event Scale-Revised (IESR)

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

European Respiratory Society (ERS)\American Thoracic Society (ATS) [7]

La task force internazionale coordinata tra ERS e ATS suggerisce che i pazienti ospedalizzati per COVID-19 ricevano una valutazione fisica e dello stato emotivo 6-8 settimane dopo la dimissione, per identificare possibili necessità di una riabilitazione. L'alta prevalenza del disordine da stress post-traumatico (PTSD), dei disturbi cognitivi, del dolore cronico, dei disturbi del sonno, della fibromialgia e dell'astenia nei pazienti che hanno avuto una malattia critica è stata infatti ben documentata.

La pandemia da COVID-19 ha determinato inoltre l'insorgenza di nuovi fattori di stress psicologico ed emotivo, compresi l'isolamento sociale, il distanziamento fisico, la perdita del lavoro e l'insicurezza del futuro.

La task force raccomanda quindi che i pazienti che presentano sintomi di disagio psicologico (valutato mediante questionari) 6-8 settimane dopo la dimissione debbano ricevere una valutazione psicologica formale.

Good Practice Statements

- a. Per valutare la severità dei disturbi del sonno e monitorarli nel tempo possono essere utilizzati questionari validati, quali il questionario Pittsburgh Sleep Quality Index o l'Insomnia Severity Index per l'insonnia e la qualità del sonno, e il Questionario di Berlin e/o l'Epworth Sleepiness Scale per la sonnolenza diurna. Nei bambini può essere utilizzata la Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC).
- b. In caso di sonnolenza diurna eccessiva andrebbe esclusa la presenza di apnee del sonno anche attraverso l'utilizzo dei questionari sopra menzionati (Questionario di Berlin e/o Epworth Sleepiness Scale).
- c. La presa in carico dell'insonnia dovrebbe prevedere la valutazione e il trattamento di condizioni di stress psicologico ed emotivo, ansia e/o depressione ad essa connesse e l'esplicazione di una corretta igiene del sonno prima di eseguire accertamenti strumentali e intervenire farmacologicamente.
- d. Nel sospetto di apnee del sonno dovrebbe essere eseguita una polisonnografia o un monitoraggio cardio-respiratorio notturno secondo le disponibilità territoriali. Nel caso di riscontro di eventi respiratori

durante il sonno, il paziente dovrebbe essere indirizzato ad un centro specialistico di medicina del sonno seguendo i protocolli diagnostici e terapeutici adottati e in uso.

- e. Il tavolo di lavoro ritiene che la gestione dei disturbi del sonno nel paziente post-COVID non debba differire da un punto di vista diagnostico e terapeutico dalla gestione dei disturbi del sonno non legati a COVID-19.

Bibliografia

1. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinical Medicine* 2021;38:101019
2. Merikanto I, Dauvilliers Y, Chung F, et al. Disturbances in sleep, circadian rhythms and daytime functioning in relation to coronavirus infection and Long-COVID - A multinational ICOS study *J Sleep Res* 2022;31:e13542
3. Miller MA, Cappuccio FP. A systematic review of COVID-19 and obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev* 2021;55:101382
4. Weinstock LB, Brook JB, Walters AS, et al. Restless leg syndrome is associated with long-COVID in women. *J Clin Sleep Med* 2022;22:1413-1418
5. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the longterm effects of COVID-19 <https://www.nice.org.uk/guidance/NG188>
6. Center for Disease Control and Prevention. Post-COVID conditions: information for healthcare providers. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>
7. Spruit MA, Holland AE, Singh SJ, et al. COVID-19: interim guidance on rehabilitation in the hospital and post-hospital phase from a European Respiratory Society-and American Thoracic Society-coordinated international task force. *Eur Respir J* 2020;56:2002197

DOMANDA 5J

Come valutare i disturbi del cavo orale?

Descrizione del problema

Una significativa percentuale di pazienti in seguito ad un'infezione da SARS-CoV-2 può presentare sintomi persistenti a livello del cavo orale. Nello specifico le cellule componenti la cavità orale esprimono il recettore di ingresso virale, l'enzima di conversione dell'angiotensina 2, che consente la replicazione e può causare infiammazione e distruzione dei tessuti. Inoltre, livelli elevati di mediatori proinfiammatori in pazienti con COVID-19 e malattia infettiva orale possono compromettere l'omeostasi tissutale e causare una risoluzione ritardata della malattia.

Secondo il lavoro di Gherlone EF et al [1] il dato più rappresentativo era a carico delle ghiandole salivari maggiori; i pazienti esaminati mostravano uno sfiancamento del dotto di Stenone e un conseguente flusso salivare ridotto e/o alterato. La conseguente *xerostomia* a sua volta può contribuire ad alitosi, ad una cattiva igiene orale con conseguente gengivite e, se non curata, a *malattia parodontale, infezioni opportunistiche (candidosi), infiammazione e bruciore a livello del cavo orale, erosioni, lesioni cariose*. Iranmanesh et al. [2] in una review riguardante le lesioni orali in pazienti COVID-19 sottolinea che possono essere riscontrate ulcere, erosioni, bolle, vescicole, pustole, lingua depapillata e fissurata, macule, papule, placche, pigmentazione, alitosi, croste emorragiche, necrosi, petecchie, edemi, eritemi e sanguinamenti spontanei. Le lesioni orali compaiono da 4 giorni prima fino a 12 settimane dopo la manifestazione dei sintomi sistemici.

Nella letteratura internazionale vengono classificate 4 categorie di disturbi del cavo orale in relazione alla patologia COVID-19:

1. Lesioni orali non correlate al COVID-19: lingua a carta geografica e lingua fissurata, presenti in un'ampia percentuale di individui sani in forma asintomatica;
2. Lesioni orali correlate al COVID-19: comparsa contemporanea o entro una settimana dai sintomi sistemici e prima dell'inizio delle terapie farmacologiche, definite "early lesions" quali ulcere precoci (es. afte), eritema multiforme, lesioni bollose e petecchie.
3. Lesioni orali correlate al trattamento farmacologico: definite "late lesions" quali ulcere tardive (es. Herpes), lesioni tardive tipo eritema multiforme, candidosi, angina bollosa, petecchie late, emorragie spontanee.
4. Lesioni dovute principalmente ad una scarsa igiene orale riscontrata soprattutto nei pazienti ricoverati per lungo periodo.

È stato inoltre riportato che una disfunzione dell'articolazione temporo-mandibolare (ATM) può insorgere in relazione allo stress nei pazienti ricoverati per il COVID-19, all'utilizzo di maschere per la ventilazione non invasiva (NIV) e all'utilizzo di farmaci. In letteratura sono stati inoltre descritti casi di nevralgia del trigemino secondaria alla patologia COVID-19 sia in acuto che post-guarigione.

Spesso correlata a stati ansioso-depressivi, la sindrome della lingua urente può rappresentare un serio problema in pazienti con Long-COVID.

Good Practice Statements

- a. In presenza di disturbi del cavo orale è necessario eseguire una valutazione specialistica che preveda, oltre all'esame obiettivo del cavo orale, esami strumentali da definire in base alle necessità cliniche.
- b. I pazienti che sono stati ospedalizzati per COVID-19 o che hanno sofferto di patologia COVID-19 in forma severa e che presentano condizione di vulnerabilità sanitaria o sociale (vedere tabella 4c dei LEA) dovrebbero eseguire una valutazione odontoiatrica.
- c. Partendo dalla considerazione che durante la pandemia vi è stato un calo dell'adesione ai programmi di salute odontoiatrica nella popolazione pediatrica, si raccomanda che i bambini in età evolutiva (0-14 anni) ed in modo particolare quelli che hanno sofferto di patologia COVID-19 vengano inseriti in programmi di tutela della salute odontoiatrica volti ad una diagnosi precoce (come peraltro già stabilito nei LEA articolo 16 comma 5).

Bibliografia

1. Gherlone EF, Polizzi E, Tetè G, et al. Frequent and Persistent Salivary Gland Ectasia and Oral Disease After COVID-19. *J Dent Res* 2021;100:464-471.
2. Iranmanesh B, Khalili M, Amiri R, Zartab H, Aflatoonian M. Oral manifestations of COVID-19 disease: A review article. *Dermatol Ther* 2021;34:e14578.

DOMANDA 5K

Come valutare il dolore

Descrizione del Problema

La sintomatologia dolorosa rappresenta uno degli elementi chiave dell'infezione da SARS-CoV-2, sia durante la fase acuta sia come possibile conseguenza a lungo termine.

Artromialgie, cefalea, faringodinia, dolore toracico e dolore addominale sono sintomi comunemente rilevati nelle fasi acute dell'infezione e si stima che il dolore, nelle sue varie manifestazioni, sia presente nei due terzi dei pazienti affetti da SARS-CoV-2.

Un crescente numero di studi evidenziano inoltre che la sintomatologia dolorosa rappresenti una parte fondamentale della sindrome Long-COVID e le possibili manifestazioni includono mialgie, cefalea, dolori articolari e muscoloscheletrici, disturbi sensitivi e dolori di tipo neuropatico. Sono stati rilevati come possibili fattori di rischio per lo sviluppo o il peggioramento del dolore cronico a seguito del COVID-19 il sesso femminile, un body mass index (BMI) elevato e la severità dell'infezione in fase acuta (necessità di ricovero in setting intensivo).

A volte si configurano quadri complessi in qualche modo sovrapponibili a quelli della "*Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome*" (ME/CFS) e alcuni autori per delineare questa nuova entità nosologica hanno coniato il termine "*FibroCOVID*".

Le ipotesi riguardo ai meccanismi eziopatogenetici sono varie ed includono, come rilevato anche per altre sindromi post-infettive, sia un danno diretto del virus a livello di vari tessuti neuromuscolari sia meccanismi indiretti a genesi infiammatoria ed immuno-mediata.

Una delle ipotesi avanzate riguarda l'induzione di uno stato di neuroinfiammazione dovuta all'ingresso del virus all'interno del Sistema Nervoso Centrale (SNC) tramite il legame al recettore NRP-1 (neuropilina-1) a livello del bulbo olfattorio o tramite un'alterazione della barriera emato-encefalica.

Diversi autori sottolineano il possibile coinvolgimento anche del Sistema Nervoso Autonomo (SNA), in particolare del sistema simpatico. Ciò può spiegare i disturbi disautonomici (intolleranza ortostatica e tachicardia posturale ortostatica) frequentemente riportati in letteratura ed associati in alcuni pazienti a varie manifestazioni dolorose e alla Chronic Fatigue Syndrome (CFS).

In letteratura sono riportati anche casi di neuropatia periferica e disturbi sensitivi con presentazioni cliniche in qualche modo assimilabili a quelle della *Neuropatia delle piccole fibre* (Small Fiber Neuropathy, SNF) e a tutto il corollario di sintomi ad essa associato.

Un altro tipo di dolore cronico che molti pazienti lamentano come sequela a lungo termine del COVID-19 è il *dolore articolare e muscoloscheletrico* che può presentarsi in forma localizzata o, più frequentemente, diffusa in più regioni corporee.

Il dolore articolare può persistere nel 10-15% dei pazienti a 4 settimane e nel 16–27% a 8 settimane. La mialgia è segnalata nel 20% dei casi di infezione acuta da SARS-CoV-2 e può persistere nel 15% dei pazienti a 4 settimane, nel 6-13% a 8 settimane e nel 16% a 12 settimane [1].

In alcune metanalisi il dolore muscoloscheletrico è riportato nel 9%-19% dei pazienti [2-3].

Lo studio di coorte dell'Office for National Statistics (ONS) nel Regno Unito riporta che la mialgia era riferita dal 5.6 % dei soggetti a 12 o più settimane dall'infezione acuta [4].

Sintesi delle considerazioni dei principali documenti esistenti

World Health Organization [5]

- L'artralgia nella condizione post COVID-19 si presenta come un tipo di dolore infiammatorio in una o più articolazioni che può essere sordo, acuto, lancinante, urente o palpitante e può manifestarsi improvvisamente, o svilupparsi lentamente con progressione in peggioramento e varia di intensità, da lieve a grave. Può verificarsi dopo l'insorgenza di febbre e sintomi respiratori con coinvolgimento delle articolazioni del ginocchio, della caviglia e del polso più frequentemente colpite e sembra correlare con la gravità della malattia con possibilità di poliartralgia. È stato segnalato che l'infezione da SARS-CoV-2 può innescare l'artrite reattiva o autoimmune-mediata a breve o lungo termine.

The COVID-19 pandemic and its consequences for chronic pain: a narrative review [6]

- Il dolore cronico di nuova insorgenza dopo l'infezione da SARS-CoV-2 è una delle cinque caratteristiche comuni del Long-COVID. La sua prevalenza diminuisce nel tempo e i sintomi possono fluttuare. Le condizioni dolorose comuni al Long-COVID includono mialgia, dolori articolari e sindrome simile alla sindrome da terapia intensiva.
- I fattori di rischio per lo sviluppo del dolore cronico includono: precedente ricovero in terapia intensiva, BMI elevato, sesso femminile, mialgia al ricovero in ospedale, solitudine e una percezione di maggiore isolamento.
- Possibili meccanismi alla base del dolore includono l'iperattività simpatica, la disregolazione dell'attività neurale simile alla sindrome da stanchezza cronica e i mediatori infiammatori-immunitari.

Potential for increased prevalence of neuropathic pain after the COVID-19 pandemic [7]

- Le lesioni periferiche più comuni responsabili del dolore neuropatico nel post-COVID includono la polineuropatia acuta o cronica, lo stroke, la poliradicoloneurite acuta (sindrome di Guillain-Barrè), e le mieliti.
- Il dolore neuropatico dovrebbe essere distinto da altre cause di dolore indotto da COVID-19 perché è più difficile da trattare.

Post-COVID 19 and Neuropathic Pain [8]

- Gli autori suggeriscono che la valutazione neurologica standard dei pazienti con neuropatia post-COVID dovrebbe essere affiancata all'utilizzo di specifiche metodiche diagnostiche per il dolore neuropatico.

- Gli autori sottolineano come siano necessari studi di intervento che includano esami istopatologici nella valutazione dei pazienti neuropatici a seguito di COVID-19.

Peripheral Neuropathy Evaluations of Patients With Prolonged Long COVID [9]

- In questo trial gli autori hanno analizzato i dati di 17 pazienti rientranti nella definizione di Long-COVID e con uno sviluppo de novo di sintomi compatibili con un disturbo neuropatico. Sono stati utilizzati strumenti di screening come il questionario Small-fiber Symptom Survey (SSS) ed esami ematochimici (VES, ANA, Anti-SSA/SSB, componenti C3 e C4 del complemento, marker autoimmunitari più utili in caso di neuropatia delle piccole fibre idiopatica in fase iniziale). Sono stati considerati i risultati di metodiche specifiche come l'elettromiografia (EMG) e le biopsie cutanee con misurazione della densità nervosa intraepidermica (IEND, IntraEpidermal Nerve fiber Density).

The prevalence and location of musculoskeletal pain following COVID-19 [10]

- Secondo questo recente studio su 763 soggetti, la distribuzione dei dolori muscoloscheletrici è: arti inferiori 27%, colonna lombare 19%, nessuna sede specificata 17%, multisito/generalizzato 13%, arti superiori 13%, colonna vertebrale toracica 7%, collo 4%.

Clinical Characteristics and Mechanisms of Musculoskeletal Pain in Long COVID [11]

- Il sesso femminile, un indice di BMI elevato e l'ospedalizzazione, soprattutto in terapia intensiva, potrebbero essere potenziali fattori di rischio per il dolore muscoloscheletrico nel Long-COVID.
- Le articolazioni più frequentemente colpite sono il ginocchio, la caviglia e la spalla, mentre le aree più comuni per la mialgia sono la parte distale della gamba, il braccio e il cingolo scapolare.
- E' stato riscontrato che una percentuale significativa di pazienti con Long-COVID soddisfa i criteri diagnostici per la fibromialgia.

Raccomandazioni esistenti

Long-Covid-19: Proposed Primary Care Clinical Guidelines for Diagnosis and Disease Management [1]

- Indagare se sintomo artralgia/mialgia persiste per più di 4 settimane dall'infezione acuta da SARS-CoV-2.
- Per artralgia/mialgia si propone la valutazione di: emocromo, proteina C reattiva/velocità di eritrosedimentazione (VES) / ferritina, D-dimero, Na/K, profilo epatico, profilo renale, funzione tiroidea, protidogramma, enzimi muscolari, fattore reumatoide / anticorpi antinucleo (ANA) / complemento, segni vitali, saturazione di ossigeno, elettrocardiogramma (ECG), radiografia del torace/ecografia polmonare, ecografia articolare.
- Per la valutazione dell'artralgia si propone:
- anamnesi clinica specifica: registrazione della data di insorgenza del dolore articolare, tipo di dolore (nocicettivo, neuropatico o misto), sede, durata, variazione del dolore con l'esercizio o il riposo (fattori che alleviano, peggiorano o scatenano il dolore) e risposta all'analgesia. Dovrebbero essere valutate le

malattie pre-COVID-19 possibilmente associate a dolore articolare e sintomi attuali coesistenti con l'artralgia (soprattutto stanchezza cronica).

- Studi specifici: i test dovrebbero includere test di laboratorio specifici (acido urico, protidogramma, anticorpi antinucleari (ANA), fattore reumatoide, livelli di complemento C3 e C4). Se si sospetta un'inflammatione articolare è indicata l'ecografia articolare (o una semplice radiografia se non disponibile).
- Per la valutazione delle mialgie si propone:
- Storia clinica specifica: registrare la data di insorgenza, il luogo, la durata, la modifica con l'esercizio o il riposo, i fattori che alleviano, peggiorano o scatenano la mialgia, la risposta all'analgesia, le infezioni pre-COVID-19 possibilmente associate alla mialgia e altri sintomi attuali coesistenti con mialgia (soprattutto stanchezza cronica e dolore generalizzato).
- Studi specifici: devono essere aggiunti i seguenti test specifici di laboratorio (protidogramma, creatinichinasi (CK), lattato deidrogenasi (LDH), ANA, fattore reumatoide).

Good Practice Statements

- a. Nei pazienti che soffrono di sintomatologia dolorosa dovrebbe essere raccolta un'anamnesi clinica specifica con valutazione del periodo di insorgenza del dolore, del tipo di dolore, la sede, la durata, l'eventuale modifica con l'esercizio o il riposo (fattori che alleviano, peggiorano o scatenano il dolore) e la risposta all'analgesia. Devono essere indagate malattie pre-esistenti, la presenza di eventuali altri sintomi associati (per esempio sintomi depressivi) e l'impatto del dolore sullo stato funzionale.
- b. In presenza di artralgie/mialgie dovrebbe essere valutata l'opportunità di eseguire uno screening ematochimico dei seguenti parametri: emocromo, proteina C reattiva, VES, ferritina, uricemia, profilo epatico, profilo renale, protidogramma, enzimi muscolari, fattore reumatoide, anticorpi anti-nucleo. L'esecuzione di tali esami e di ulteriori approfondimenti diagnostici (per esempio anticorpi anticitrullina) è da valutare in base alle condizioni cliniche del paziente.
- c. Nei pazienti con sospetta neuropatia post-COVID si consiglia valutazione specialistica al fine di svolgere adeguati accertamenti diagnostici.
- d. Per la gestione del dolore cronico è opportuna una valutazione multidimensionale e, ove necessario, una presa in carico multidisciplinare per un percorso terapeutico mirato.

Bibliografia

1. Sisò-Almirall A, Brito-Zeròn P, Ferrin Conangla L, et al. Long Covid-19: Proposed Primary Care Clinical Guidelines for Diagnosis and Disease Management. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:4350.
2. Michelen M, Manoaran L, Elkheir N, et al. Characterising Long COVID: a living systematic review. *BMJ Glob Health* 2021;6:e005427

3. Jennings G, Monaghan A, Xue F, et al. A systematic review of persistent symptoms and residual abnormal functioning following acute COVID-19: ongoing symptomatic phase vs. Post-COVID19 syndrome. *J Clin Med* 2021;10:5913
4. Office for National Statistics. Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK: 4 August 2022. Estimates of the prevalence of self-reported long COVID and associated activity limitation, using UK Coronavirus (COVID-19) Infection Survey data. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/6october2022>
5. World Health Organization. Clinical management of COVID-19. Living guideline 15 September 2022 <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Clinical-2022.2>
6. Shanthanna H, Nelson AM, Kissoon N, Narouze S. The COVID-19 pandemic and its consequences for chronic pain: a narrative review. *Anaesthesia* 2022;77:1039-1050.
7. Attal N, Martinez V, Bouhassira D. Potential for increased prevalence of neuropathic pain after the COVID-19 pandemic. *Pain Rep* 2021;6:e884.
8. Eliaçık S, Uysal Tan F, Kocagül A. Post-COVID 19 and Neuropathic Pain. *J Infect Dis Epidemiol* 2022;8:247
9. Oaklander AL, Mills AJ, Kelley M et al. Peripheral Neuropathy Evaluations of Patients With Prolonged Long COVID. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2022;3:e1146
10. Mills G, Briggs-Price S, Wolloff LH, Daynes E, Singh S. The prevalence and location of musculoskeletal pain following COVID-19. *Musculoskeletal Care* 2022;May 23;10.1002
11. Khoja O, Silva Passadouro B, Mulvey M, et al. Clinical Characteristics and Mechanisms of Musculoskeletal Pain in Long COVID. *J Pain Res* 2022;15:1729-1748.

DOMANDA 6

Come gestire un paziente con Long-COVID?

Descrizione del Problema

Il numero di persone che riporta conseguenze a lungo termine sulla salute in seguito a un'infezione acuta da SARS-CoV-2 è in aumento. Comprendere i meccanismi patogenetici e i fattori di rischio del Long-COVID, al fine di definire i migliori modelli diagnostici, e identificare potenziali opzioni di trattamento e più efficaci percorsi di cura, è di estrema rilevanza per i sistemi sanitari che devono pianificare il supporto e la gestione di questi pazienti. Considerando che lo spettro di presentazione clinica del Long-COVID è molto ampio e che l'evidenza scientifica è ancora scarsa, la gestione del paziente rimane impegnativa e richiede spesso una valutazione individuale dei bisogni e dei singoli sintomi del paziente.

Nonostante siano state pubblicate diverse linee guida/raccomandazioni per la diagnosi e la gestione del Long-COVID, comprese quelle emesse dal National Institute for Health and Care Excellence (NICE), pubblicate nel dicembre 2020 e aggiornate nel maggio 2022 [1], dall'European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) [2] e dal Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [3], riguardo la gestione efficace del paziente queste forniscono raccomandazioni generali, di conseguenza questo tema continua ad essere un elemento di ricerca e discussione.

Sintesi delle principali considerazioni delle linee guida esistenti

NICE

Le raccomandazioni per gli operatori sanitari che forniscono assistenza alle persone con sindrome post-COVID-19 nelle cure primarie e nelle comunità o nei servizi multidisciplinari di valutazione e riabilitazione riportano:

- sebbene non ci siano prove a sostegno dell'uso di trattamenti farmacologici specifici per la sindrome post-COVID-19, ci sono trattamenti consolidati per alcuni dei sintomi comuni.
- data la natura fluttuante dei sintomi, è necessaria una revisione e un monitoraggio regolare per le persone che ricevono qualsiasi forma di trattamento.
- nonostante le poche evidenze sugli interventi, le linee guida raccomandano il self-management ed il suo supporto, iniziando dalla valutazione olistica del paziente.
- il self-management dovrebbe includere: come autogestire i sintomi, chi contattare se preoccupati per i sintomi o se si ha bisogno di aiuto, le fonti di consulenza e sostegno, i forum e le applicazioni online, informazioni sul supporto di altri servizi tra cui l'assistenza sociale, l'alloggio e l'occupazione, i consigli sul sostegno finanziario e sui sintomi nuovi o persistenti del COVID-19.

L'approccio multidisciplinare deve essere mirato a guidare la riabilitazione, che deve includere aspetti fisici, psicologici e psichiatrici. I team multidisciplinari di riabilitazione dovrebbero lavorare con i pazienti per creare un piano personalizzato alle loro esigenze e che tenga conto dei sintomi più comuni a lungo termine, tra i

quali la difficoltà respiratoria, l'astenia e il "brain fog". Il piano personalizzato di riabilitazione e gestione, registrato in una prescrizione di riabilitazione, dovrebbe includere:

- una descrizione individualizzata dei bisogni di riabilitazione o raccomandazioni per una pianificazione futura e per la fornitura della riabilitazione in corso.
- il supporto alla persona per decidere e lavorare verso obiettivi, gestire e monitorare i sintomi, tenendo conto che questi possono fluttuare, e cosa fare se i sintomi si ripresentano o cambiano.

I team multidisciplinari dovrebbero inoltre avere competenze specialistiche, attuare interventi individualizzati, a partire dal self-management, e potrebbero utilizzare modalità di erogazione sia a distanza che in presenza.

Un supporto addizionale dovrebbe essere considerato per le popolazioni vulnerabili con sindrome post-COVID-19, come le persone anziane e quelle con bisogni complessi. Questo può comprendere: pacchetti di assistenza a breve termine, la pianificazione anticipata delle cure e il supporto per l'isolamento sociale, la solitudine e il lutto.

La frequenza del follow-up e del monitoraggio va concordato con il paziente e con i professionisti sanitari da coinvolgere. Le decisioni devono essere condivise e bisogna offrire al paziente la possibilità di un monitoraggio da remoto o in presenza a seconda della disponibilità e delle necessità cliniche. Il monitoraggio dovrebbe essere personalizzato e quindi adattato ai sintomi del paziente; occorre discutere ogni eventuale cambiamento, includendo sintomi nuovi e in peggioramento e il loro effetto sul benessere e sulla vita quotidiana.

CDC

- Per la maggior parte dei pazienti, l'obiettivo della gestione medica delle condizioni post-COVID è quello di ottimizzare la funzione e la qualità della vita.
- Gli operatori sanitari dovrebbero sviluppare un piano di gestione basato sui sintomi, sulle condizioni mediche e psichiatriche sottostanti, sulle situazioni personali e sociali e sugli obiettivi di trattamento del paziente.
- Risulta utile stabilire obiettivi raggiungibili attraverso un processo decisionale condiviso, rivalutandoli costantemente secondo le necessità.
- Gli operatori sanitari dovrebbero avvisare i pazienti che le condizioni post-COVID non sono ancora ben comprese e assicurare loro che il supporto continuerà ad essere fornito in continuità con l'aggiornamento delle conoscenze.
- Molte condizioni post-COVID possono essere migliorate attraverso approcci di gestione dei sintomi già consolidati, come gli esercizi di respirazione per migliorare i sintomi della dispnea.
- Creare un piano di riabilitazione completo può essere utile per alcuni pazienti e potrebbe includere la terapia fisica e occupazionale, la logopedia, la terapia professionale, così come la riabilitazione neurologica per i sintomi cognitivi.

- Un piano di riabilitazione fisica conservativa potrebbe essere indicato per alcuni pazienti, come per esempio coloro che hanno malessere dopo esercizio fisico. Per questi può essere utile una valutazione fisiatrica per un cauto inizio dell'esercizio e raccomandazioni sulla stimolazione.
- L'ottimizzazione della gestione delle patologie sottostanti potrebbe includere la consulenza su componenti dello stile di vita come l'alimentazione, il sonno e la riduzione dello stress.
- Risulta utile l'uso di diari e calendari per documentare i cambiamenti nelle condizioni di salute e la gravità dei sintomi, specialmente in relazione ai potenziali fattori scatenanti come lo sforzo fisico e cognitivo, l'alimentazione, il ciclo mestruale e i farmaci. Tali diari e calendari possono fornire agli operatori sanitari una maggiore comprensione dei sintomi e dell'esperienza vissuta dei pazienti.
- Gli operatori sanitari dovrebbero informarsi in merito a qualsiasi farmaco esente da prescrizione, rimedi erboristici, integratori, o altri trattamenti che i pazienti possono prendere per le loro condizioni post-COVID.
- Le visite di follow-up potrebbero essere considerate ogni 2-3 mesi, con la frequenza variabile in base alle condizioni del paziente e alla progressione della malattia.
- L'evidenza indica che il supporto olistico per il paziente durante tutto il corso della malattia può essere benefico.
- Riconoscere e convalidare l'impatto della malattia sulla qualità della vita dovrebbe essere parte dell'interazione continua tra professionista sanitario e paziente.
- Gli operatori sanitari possono fornire informazioni sulle risorse di supporto tra pari, come i gruppi di supporto per pazienti e i forum online. Quando vengono identificati bisogni materiali, occupazionali o altro tipo di supporto sociale, gli operatori sanitari dovrebbero prendere in considerazione la possibilità di coinvolgere un assistente sociale, un operatore sanitario di comunità o un professionista con una formazione simile per fornire assistenza.
- Le persone che fanno parte di popolazioni vulnerabili hanno subito un impatto maggiore dal COVID-19, che potrebbe ragionevolmente portare ad una maggiore incidenza di condizioni post-COVID in queste stesse popolazioni. Bisogna quindi tenere in considerazione questi aspetti, ad esempio le persone con disabilità possono richiedere un attento follow-up in relazione alle limitazioni funzionali, le persone che vivono senza fissa dimora o con instabilità abitativa possono avere difficoltà ad accedere all'assistenza sanitaria e ad altri servizi di supporto, le persone con un preesistente disturbo da uso di sostanze possono essere a rischio di ricaduta.
- Gli strumenti per la comunicazione interculturale, compresi i materiali tradotti sulle condizioni post-COVID e i servizi di interpretazione, potrebbero aiutare ad affrontare l'alfabetizzazione sanitaria e migliorare l'efficacia della comunicazione.

Rapporto ISS – COVID-19 Indicazioni ad interim sui principi di gestione del Long-COVID [4]

- La gestione delle persone con Long-COVID deve essere multidisciplinare, e coinvolgere anche altre figure specialistiche, in modo da rispondere ai diversi bisogni clinici, funzionali, cognitivi, psicologici e nutrizionali.
- Considerando la diversità delle condizioni e della sintomatologia, l'approccio deve essere personalizzato, modulato e adattato al singolo paziente. La valutazione del paziente dovrebbe essere olistica, andando ad indagare sintomi generali, cognitivi e psicologici ma anche quelli di tipo sociosanitario integrato.
- Seguendo un approccio in cui il paziente è al centro delle cure, il coinvolgimento dello stesso risulta fondamentale. È anche importante fornire consulenza sull'autogestione (self-management) per aiutare il paziente nella gestione dei sintomi, fornire informazioni su eventuali servizi da contattare in caso di peggioramento, programmare dei follow-up per monitorare l'andamento clinico anche attraverso strumenti di telemedicina.
- I pazienti dovrebbero quindi seguire programmi di autogestione, forniti in maniera formale da organizzazioni di pazienti e i gruppi di sostegno online o informalmente durante visite svolte dal medico di medicina generale o altri specialisti e operatori sanitari. Si dovrebbero fornire informazioni e formazione:
 - sulla modalità di autogestione dei sintomi, fissando anche obiettivi realistici
 - sulle persone da contattare in caso di peggioramento o necessità di supporto;
 - su possibili fonti di supporto, inclusi gruppi di sostegno, servizi sociali, forum online, app;
 - su modalità per ottenere sostegno da altri servizi, inclusi l'assistenza sociale, l'alloggio e l'occupazione e consigli sul sostegno finanziario;
 - sui sintomi nuovi o persistenti da COVID-19 che il paziente può condividere con familiari, caregiver e amici.
- Dare supporto al paziente per i colloqui con il proprio datore di lavoro, con la scuola o l'università relativamente al ritorno al lavoro o alle attività didattiche.

Raccomandazioni esistenti

NICE

- Dopo la valutazione olistica del paziente è raccomandato discutere e concordare con la persona il supporto, la riabilitazione, il follow-up e il monitoraggio di cui ha bisogno attraverso un processo decisionale condiviso.
- Si raccomanda di dare consigli e informazioni sul self-management del Long-COVID, sui sintomi, sui gruppi e servizi di sostegno e sul ritorno graduale al lavoro.
- Viene inoltre raccomandato l'uso di un approccio multidisciplinare per guidare la riabilitazione, che sia comprensivo degli aspetti fisici, psicologici e psichiatrici della gestione e lo sviluppo di un piano personalizzato di riabilitazione e gestione, registrato in una prescrizione di riabilitazione.

- Indirizzare i pazienti a tenere un registro/diario o a usare un'app di monitoraggio dei loro obiettivi, del recupero e di qualsiasi cambiamento nei loro sintomi.
- Valutare il supporto aggiuntivo per i soggetti vulnerabili, come le persone anziane e quelle con bisogni complessi.

ESCMID

- Per la gestione non è stato possibile fornire raccomandazioni basate sull'evidenza.
- La riabilitazione fisica e respiratoria dovrebbe essere considerata.
- Inoltre, il training olfattivo dovrebbe probabilmente essere suggerito per tutti i pazienti, considerando la sua semplicità e sicurezza, e la cessazione del fumo dovrebbe essere raccomandata.

Società Italiana di Pediatria (SIP) [5]

- I pediatri di base dovrebbero visitare tutti i soggetti con un sospetto o una diagnosi provata di infezione da SARS-CoV-2 dopo 4 settimane per verificare la presenza di sintomi di malattia precedentemente sconosciuta.
- In ogni caso, un ulteriore controllo dal pediatra di base dovrebbe essere programmato 3 mesi dopo la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 per confermare la normalità o per affrontare problemi emergenti.
- I soggetti che presentano sintomi di qualsiasi problema organico devono essere sottoposti a una valutazione approfondita degli stessi.
- I bambini e adolescenti con chiari sintomi di stress mentale dovranno essere seguiti dai servizi locali esistenti per problemi di questo tipo.

Good Practice Statements

- Una volta completata la valutazione per Long-COVID, dovrebbe essere avviato un confronto con il paziente per concordare un piano di assistenza individualizzato e il percorso clinico e terapeutico più adatto ai suoi bisogni specifici, attraverso un processo decisionale condiviso.
- Il paziente dovrebbe essere informato su come pianificare un ritorno graduale al lavoro, ove necessario condividendo un piano di ripresa lavorativa con il medico competente.
- Dovrebbero essere fornite al paziente informazioni e formazione sull'autogestione (self- management) dei sintomi del Long-COVID, che includano:
 - o modalità di autogestione dei sintomi, fissando obiettivi realistici
 - o persone da contattare in caso di peggioramento o necessità di supporto
 - o modalità per ottenere sostegno da altri servizi, come ad esempio l'assistenza domiciliare integrata, con il coinvolgimento di familiari/care-giver
- Il paziente dovrebbe essere invitato a tenere un registro/diario giornaliero di monitoraggio dei sintomi e della loro evoluzione e intensità.

- e. Dovrebbe essere considerata, ove opportuna, la necessità di una riabilitazione multidisciplinare che includa sia il piano fisico che quello neuro-cognitivo. Il piano di riabilitazione e gestione dovrebbe essere personalizzato attraverso training riabilitativi mirati.
- f. Un supporto aggiuntivo nella gestione dovrebbe essere indirizzato ai soggetti vulnerabili, come le persone anziane e quelle con bisogni complessi. Il supporto aggiuntivo potrebbe essere fornito attraverso programmi di assistenza domiciliare integrata o servizi sociali.
- g. Dovrebbe essere pianificato in maniera attenta un percorso di follow-up che garantisca una continuità di cura.

Bibliografia

1. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the longterm effects of COVID-19 <https://www.nice.org.uk/guidance/NG188>
2. European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Yelin D, Moschopoulos CD, Margalit I, et al. ESCMID rapid guidelines for assessment and management of long COVID. Clin Microbiol Infect 2022;28:955-972
3. Center for Disease Control and Prevention. Post-COVID conditions: information for healthcare providers. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>
4. Onder G, Floridia M, Giuliano M, et al. Indicazioni ad interim sui principi di gestione del Long-COVID. Versione del 1° luglio 2021. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporto ISS COVID-19 n. 15/2021).
5. Esposito S, Principi N, Azzari C, et al. Italian intersociety consensus on management of long covid in children. Ital J Pediatr 2022;48:42.

DOMANDA 7

Come deve essere organizzato un servizio Long-COVID?

Descrizione del Problema

Una significativa percentuale di persone in tutto il mondo convive con il Long-COVID, con sequele debilitanti e disabilità che hanno un impatto sulla qualità della vita e sulla capacità di tornare al lavoro. A causa dell'ampio spettro di presentazioni cliniche, la strutturazione di percorsi di cura che integrino le cure primarie, i servizi di riabilitazione e le cliniche specializzate per la valutazione medica, rimane complessa. Poiché i pazienti potrebbero beneficiare della continuità delle cure e di servizi ben integrati, l'identificazione di un nuovo modello di cura è necessario per le persone affette da questa malattia complessa e multi-sistemica.

Sono state pubblicate diverse linee guida/raccomandazioni per la diagnosi e la gestione del Long-COVID, ma solo quelle prodotte dal National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [1] riportano come si dovrebbe strutturare un servizio per l'assistenza ai pazienti Long-COVID.

Raccomandazioni esistenti

NICE [1]

Le linee guida raccomandano di favorire l'accesso a servizi multidisciplinari (potrebbero essere cliniche "one-stop") per valutare i sintomi fisici e mentali e per effettuare test e indagini diagnostiche. I servizi dovrebbero essere coordinati da un medico con competenze ed esperienza rilevanti e prevedere un adeguato supporto specialistico, tenendo conto della varietà dei sintomi presentati.

Oltre ad assicurare un ampio spettro di competenze un servizio multidisciplinare potrebbe aiutare a ridurre il numero degli appuntamenti e fornire un singolo punto di cura.

La raccomandazione relativa ai centri multidisciplinari è supportata dalle esperienze dei pazienti che hanno riportato sia la difficoltà di accedere alle visite dei Medici di Medicina Generale, sia la variabilità nella conoscenza e nella comprensione da parte dei MMG dell'ampio range dei sintomi collegati alla condizione di Long-COVID, sia le difficoltà collegate ad appuntamenti multipli e a possibili indagini ripetute.

Viene comunque sottolineata l'importanza di strategie di gestione individualizzate, in relazione alle preferenze del paziente, considerando approcci che possano essere da remoto, in presenza o ibridi, che quindi combinino entrambe le modalità di erogazione.

I professionisti dei servizi multidisciplinari dovrebbero avere una vasta gamma di competenze specialistiche ed esperienza nella gestione dell'astenia e dei sintomi respiratori. Il team di base potrebbe includere, ma non limitarsi, alle seguenti aree specialistiche: terapia occupazionale; fisioterapia; psicologia clinica e psichiatria; medicina riabilitativa.

Oltre alla composizione “base” del servizio multidisciplinare le linee guida raccomandano che altre discipline possano essere coinvolte in relazione all’età e ai sintomi del paziente. Per esempio potrebbero essere coinvolte la reumatologia, la riabilitazione neurologica, la cardiologia, la pediatria, la logopedia.

Viene inoltre raccomandato di concordare i percorsi di riferimento locali e integrati tra le cure primarie e comunitarie, i servizi di riabilitazione e i servizi specialistici, le cliniche di valutazione multidisciplinare e i servizi specialistici di salute mentale, per garantire continuità nelle cure.

In tal senso appare opportuna la tempestiva condivisione di cartelle cliniche e piani di cura e riabilitazione tra servizi diversi e la possibilità di effettuare incontri multidisciplinari, che possono essere in persona o da remoto.

Al paziente deve essere consegnata una copia dei piani assistenziali o dei suoi documenti, comprese eventuali lettere di dimissioni, cartelle cliniche, piani di riabilitazione e prescrizioni, fornendo la massima continuità assistenziale con lo stesso professionista sanitario o lo stesso team, ad esempio individuando un coordinatore assistenziale o un singolo contatto di riferimento.

Viene riportata anche una raccomandazione di consenso, in cui si esprime l’importanza di condividere le conoscenze, le competenze e la formazione tra i servizi per aumentare la scelta di test e interventi disponibili nella comunità.

Good Practice Statements

- a. I servizi Long-COVID dovrebbero garantire percorsi di cura che includano servizi multidisciplinari, con competenze multi-specialistiche e prevedere una modalità di erogazione sia a distanza che di persona.
- b. Per i pazienti anziani o fragili i servizi dovrebbero essere organizzati in maniera tale da fornire una valutazione e assistenza one-stop (cioè concentrando in una sola giornata di appuntamento le consulenze di diversi specialisti e gli esami diagnostici, come per esempio in day hospital Long-COVID).
- c. Per i pazienti pediatrici i servizi dovrebbero essere in grado di lavorare in rete con i vari attori in grado di considerare tutte le specificità cliniche, sociali, psicologiche delle diverse fasce di età pediatriche.
- d. Per garantire un’adeguata presa in carico del paziente, sarebbe inoltre importante prevedere la presenza di un coordinatore del caso (case manager). Questa figura dovrebbe assicurare la continuità dell’assistenza e la pianificazione degli interventi previsti nel piano di cura e di adeguati follow-up.
- e. I percorsi dovrebbero integrare servizi di riferimento locali, le cure primarie e comunitarie, i servizi di riabilitazione e i servizi specialistici, le cliniche di valutazione multidisciplinare e i servizi specialistici di salute mentale.
- f. Dovrebbe essere prevista una formazione specifica e continua nei temi del Long-COVID per gli operatori dei servizi che si occupano di questa condizione.

Bibliografia

1. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. <https://www.nice.org.uk/guidance/NG188>