



Istituto Superiore di Sanità

Rapporto ISS COVID-19 • n. 15/2021

Indicazioni *ad interim* sui principi di gestione del Long-COVID

Versione del 1° luglio 2021

Indicazioni *ad interim* sui principi di gestione del Long-COVID

Versione del 1° luglio 2021

Graziano ONDER, Marco FLORIDIA, Marina GIULIANO, Cinzia LO NOCE, Dorina TIPLE, Luigi BERTINATO
Istituto Superiore di Sanità

Rosanna MARINIELLO, Maria Grazia LAGANÀ, Antonio DELLA VECCHIA, Roberta GIANFERRO, Angela DE FEO
Direzione Generale della Programmazione Sanitaria, Ministero della Salute

Pierluigi COSENZA, Tiziana DI CORCIA
ASR Abruzzo

Gianfranco GENSINI
Regione Toscana

Ernesto PALUMMERI, Cristina FRABETTI
Azienda Ligure Sanitaria (A.Li.Sa.)

Stefano ALIBERTI
Società Italiana di Pneumologia

Andrea CAMPANA
Società Italiana di Pediatria

Angelo CARFI, Francesco LANDI
Società Italiana di Gerontologia e Geriatria

Alessandro ROSSI
Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie

Antonio CHERUBINI
IRCCS INRCA, Ancona

Antonio UCCELLI, Emanuela BARISIONE, Luana BENEDETTI
Ospedale Policlinico San Martino IRCCS, Genova

Alessandro BARTOLONI
Università di Firenze

Paolo BONFANTI
ASST di Monza – Università degli Studi Milano Bicocca

Marta CARLESIMO
Università La Sapienza, Roma

Giovanni GUARALDI, Jovana MILIC
Università di Modena e Reggio Emilia

Salvatore LEONARDI
Università di Catania

Nicola PETROSILLO
Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma

Paolo TARSIA
ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda di Milano

Istituto Superiore di Sanità

Indicazioni *ad interim* sui principi di gestione del Long-COVID. Versione del 1° luglio 2021.

Graziano Onder, Marco Floridia, Marina Giuliano, Cinzia Lo Noce, Dorina Tiple, Luigi Bertinato, Rosanna Mariniello, Maria Grazia Laganà, Antonio Della Vecchia, Roberta Gianferro, Angela De Feo, Pierluigi Cosenza, Tiziana Di Corcia, Gianfranco Gensini, Ernesto Palummeri, Cristina Frabetti, Stefano Aliberti, Andrea Campana, Angelo Carfi, Francesco Landi, Alessandro Rossi, Antonio Cherubini, Antonio Uccelli, Emanuela Barisione, Luana Benedetti, Alessandro Bartoloni, Paolo Bonfanti, Marta Carlesimo, Giovanni Guaraldi, Jovana Milic, Salvatore Leonardi, Nicola Petrosillo, Paolo Tarsia 2021, iii, 27 p. Rapporto ISS COVID-19 n. xx/2021

A distanza di oltre un anno 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, che ha richiesto dal punto di vista della presa in carico appositi provvedimenti e stanziamenti e la creazione di percorsi locali di diagnosi e assistenza basati su un approccio multidisciplinare. Il presente documento sintetizza l'inquadramento attuale di questa nuova condizione e fornisce indicazioni generali per la sua presa in carico, in linea con le raccomandazioni fornite dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Istituto Superiore di Sanità

Interim guidance on long-COVID management principles. Version of July 1, 2021.

Graziano Onder, Marco Floridia, Marina Giuliano, Cinzia Lo Noce, Dorina Tiple, Luigi Bertinato, Rosanna Mariniello, Maria Grazia Laganà, Antonio Della Vecchia, Roberta Gianferro, Angela De Feo, Pierluigi Cosenza, Tiziana Di Corcia, Gianfranco Gensini, Ernesto Palummeri, Cristina Frabetti, Stefano Aliberti, Andrea Campana, Angelo Carfi, Francesco Landi, Alessandro Rossi, Antonio Cherubini, Antonio Uccelli, Emanuela Barisione, Luana Benedetti, Alessandro Bartoloni, Paolo Bonfanti, Marta Carlesimo, Giovanni Guaraldi, Jovana Milic, Salvatore Leonardi, Nicola Petrosillo, Paolo Tarsia 2021, iii, 27 p. Rapporto ISS COVID-19 n. 15/2021 (in Italian)

More than one year inside the SARS-CoV-2 pandemic, it has now become clear that, for a relevant proportion of individuals affected by COVID-19, significant clinical manifestations can persist after the first weeks of the acute symptomatic phase, with a heterogeneous complex of subacute and chronic symptoms that preclude a full return to the previous state of health. This persistence of symptoms, which can affect subjects of any age and with varying severity of the acute disease, has been recognized as a specific clinical entity, called Long-COVID. Although the width of the symptomatology represents a challenge in terms of clinical definition and epidemiology, this condition has a significant clinical impact. The management of Long-COVID requires special measures and funding and dedicated pathways of diagnosis and assistance, based on a multidisciplinary approach. This document summarizes the current framework of this new condition and provides general principles for its management, in line with the recommendations issued by the World Health Organization.

Per informazioni su questo documento scrivere a: graziano.onder@iss.it

Citare questo documento come segue:

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).

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Redazione e grafica a cura del Servizio Comunicazione Scientifica (Sandra Salinetti e Paola De Castro)



Indice

Premessa.....	iii
1. Cos'è il Long-COVID.....	1
1.1. Definizione.....	1
1.2. Manifestazioni cliniche.....	1
1.2.1. Manifestazioni generali.....	3
1.2.2. Manifestazioni organo-specifiche.....	3
1.2.3. Quadro clinico nel bambino.....	4
1.2.4. Quadro clinico nell'anziano.....	5
1.3. Chi è più suscettibile.....	6
1.4. Quanto è frequente.....	6
1.5. Diagnosi.....	7
2. Principi di gestione e assistenza al Long-COVID.....	8
2.1. Identificazione del paziente con Long-COVID.....	8
2.2. Valutazione multidimensionale.....	8
2.3. Approccio multidisciplinare.....	9
2.4. Assistenza nelle cure primarie.....	9
2.4.1. Stratificazione per classi di rischio di sviluppare Long-COVID.....	10
2.4.2. Valutazione dei pazienti con sintomi sospetti di Long-COVID.....	10
2.4.3. Pianificazione del percorso assistenziale.....	10
2.5. Coinvolgimento del paziente e autogestione (<i>self-management</i>).....	10
2.5.1. Coinvolgimento del paziente.....	10
2.5.2. Autogestione (<i>self-management</i>).....	11
2.6. Principi di gestione nel bambino.....	11
2.6.1. Informazione.....	11
2.6.2. Monitoraggio.....	12
2.6.3. Accesso alle cure.....	12
3. Esempi di percorsi regionali.....	13
4. Esempi di esperienze locali.....	17
5. Elementi essenziali di monitoraggio.....	20
6. Codifica.....	21
7. Ricerca sul tema.....	22
Bibliografia.....	24

Premessa

La pandemia da SARS-CoV-2 ha interessato e continua ad interessare un vastissimo numero di individui, con un enorme carico di malattia e mortalità (1-2). Sebbene le manifestazioni cliniche della fase acuta sintomatica dell'infezione siano relativamente ben definite, è emerso in maniera sempre più evidente che l'infezione, dopo il termine della fase acuta, può determinare un eterogeneo complesso di manifestazioni cliniche subacute e croniche che precludono un pieno ritorno al precedente stato di salute (3-4).

I sintomi attribuiti a questa condizione sono numerosi ed eterogenei, possono riguardare soggetti di qualunque età, e con varia gravità della fase acuta di malattia. La mancanza di una definizione precisa di questa condizione e l'ampiezza dello spettro sintomatologico rendono difficile la valutazione epidemiologica. Per definire l'epidemiologia della condizione infatti c'è necessità di una definizione comune per stabilire incidenza, prevalenza e fattori di rischio, e di dati sociodemografici e clinici per individuare fattori favorenti ed escludere quelli confondenti.

Appare comunque chiaro che, a causa della ampia diffusione della pandemia e dell'enorme numero di persone affette dall'infezione acuta, la persistenza di sintomi significativi, anche se riguardante solo una parte dei soggetti affetti da COVID-19, acquisisce una grande rilevanza di salute pubblica in termini di numero di malati e della loro presa in carico.

Questa necessità di assistenza e cura è stata variamente affrontata, sia dal punto di vista della diagnosi clinica e strumentale che dal punto della vista gestionale, con la pronta creazione in diverse sedi di ambulatori e cliniche "post-COVID" direttamente raccordate in varia misura con la medicina generale e quella ospedaliera. La varietà dei sintomi e l'ampiezza di età della popolazione interessata hanno chiaramente indicato la necessità di un approccio integrato e multidisciplinare.

Accanto alla gestione clinica, rimangono tuttora aperti numerosi interrogativi di ricerca. I dati disponibili riguardano popolazioni diverse, esaminate in differenti tempi di osservazione e con approcci diagnostici sintomatologici e strumentali diversi. La fisiopatologia delle manifestazioni cliniche persistenti non è nota, e la sua definizione ha grande rilevanza sia per il trattamento dei sintomi che per approfondire il ruolo dell'infezione virale, dell'infiammazione e della risposta immune in tutte le fasi della malattia. Non definito è anche il potenziale ruolo della vaccinazione nell'influenzare, accanto alla severità della forma acuta, anche la comparsa e la gravità delle forme subacute e croniche.

Numerosi sono quindi gli aspetti ancora da definire. Vista la rilevanza clinica, si è ritenuto necessario produrre, con il supporto di un gruppo di lavoro multidisciplinare, un documento che sintetizzi l'inquadramento attuale di questa nuova condizione e che fornisca indicazioni generali per la sua presa in carico. Il rapporto recepisce e contestualizza alla realtà italiana alcune raccomandazioni sul tema del Long-COVID fornite dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/339629/Policy-brief-39-1997-8073-eng.pdf>)

1. Cos'è il Long-COVID

Il Long-COVID rappresenta una condizione clinica caratterizzata dal mancato ritorno da parte del paziente affetto da COVID-19 allo stato di salute precedente l'infezione acuta.

I meccanismi mediante i quali l'infezione determina il Long-COVID non sono stati ancora completamente definiti. Ci sono crescenti evidenze che supportano l'ipotesi di una genesi da danno d'organo diretto causato dal virus, ma potrebbe anche essere coinvolta una risposta immunitaria innata con rilascio di citochine infiammatorie o lo sviluppo di uno stato pro-coagulativo.

I motivi per cui solo alcuni pazienti sviluppano il Long-COVID al momento non sono noti, sebbene l'età avanzata, il sesso femminile e l'ospedalizzazione sembrino fattori favorenti. Anche i bambini, pur se raramente, possono presentare sequele della malattia COVID-19.

Sebbene non ci sia un singolo sintomo o test per diagnosticare il Long-COVID, molti pazienti lamentano profonda astenia, e un range di sintomi clinici che evidenziano il possibile coinvolgimento della maggior parte dei sistemi corporei. Per le persone in attività il Long-COVID può rendere difficile il rientro al lavoro, con ovvie conseguenze di carattere economico e di perdita di giorni lavorativi. Per le persone anziane il Long-COVID può avere un significativo impatto sullo stato funzionale e ridurre la loro autonomia nello svolgimento delle attività quotidiane.

1.1. Definizione

La terminologia più frequentemente usata (5) 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;
- **Sindrome 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 sindrome 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'utilizzo di terminologie condivise fornisce le basi per la programmazione dei servizi, facilita l'assistenza e permette di definire un set di dati clinici necessari al monitoraggio e alla ricerca.

1.2. Manifestazioni cliniche

Le manifestazioni cliniche del Long-COVID sono molto variabili e ad oggi non esiste un consenso sulle loro caratteristiche. La grande variabilità di sintomi e segni clinici possono presentarsi sia singolarmente che in diverse combinazioni (3). Possono essere transitori o intermittenti e possono cambiare la loro natura nel tempo, oppure possono essere costanti. In generale si considera che più **grave** è stata la malattia acuta, maggiore rischia di essere l'**entità dei sintomi** nel tempo. Si è osservato, comunque, che il Long-COVID possa accompagnare anche persone che hanno avuto in fase acuta unicamente sintomi lievi come **febbre, tosse e spossatezza**.

Negli ultimi mesi sono state descritte numerose possibili manifestazioni del Long-COVID, che sono riportate nella Tabella 1. Queste possono essere suddivise in due categorie: manifestazioni generali e manifestazioni organo-specifiche. La frequenza di presentazione di queste manifestazioni non è ancora stata stabilita con certezza.

Tabella 1. Long-COVID: possibili manifestazioni cliniche

Manifestazioni	Caratteristiche
Generali	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fatica persistente/Astenia ▪ Stanchezza eccessiva ▪ Febbre ▪ Debolezza muscolare ▪ Dolori diffusi ▪ Mialgie ▪ Artralgie ▪ Peggioramento dello stato di salute percepito ▪ Anoressia, riduzione dell'appetito ▪ Sarcopenia
Organo-specifiche	
Polmonari	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dispnea/Affanno ▪ Tosse persistente
Cardiovascolari	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Senso di oppressione toracica ▪ Dolore toracico ▪ Palpitazioni ▪ Tachicardia ▪ Aritmie ▪ Variazione della pressione arteriosa
Neurologiche	<p><i>Manifestazioni del sistema nervoso centrale</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cefalea (spesso refrattaria agli antidolorifici) ▪ Deterioramento cognitivo (annebbiamento cerebrale o <i>brain fog</i>) ▪ Difficoltà di concentrazione e attenzione ▪ Problemi di memoria ▪ Difficoltà nelle funzioni esecutive ▪ Vertigini ▪ Disturbi del sonno ▪ Disautonomia (ipotensione ortostatica) <p><i>Manifestazioni del sistema nervoso periferico</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Formicolio e intorpidimento (neuropatie periferiche) ▪ Perdita di gusto e olfatto <p><i>Manifestazioni neurologiche rare</i> (complicanze della fase acuta dell'infezione COVID-19 che potrebbero comportare un danno neurologico permanente)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Eventi cerebrovascolari acuti (ictus ischemico/ emorragico) ▪ Crisi epilettiche ▪ Meningite/encefalite ▪ Mielopatia/mielite ▪ Sindrome di Guillain-Barré, di Miller Fisher, polinevriti craniche, malattia demielinizzante del sistema nervoso centrale
Psichiatriche/ psicologiche	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Depressione ▪ Ansia ▪ Sindrome da stress post-traumatico (PTSD) ▪ Sintomi ossessivo-compulsivi ▪ Delirium (negli anziani) ▪ Psicosi

Manifestazioni	Caratteristiche
Gastrointestinali	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dolori addominali ▪ Nausea ▪ Vomito ▪ Diarrea ▪ Dispepsia ▪ Eruttazione ▪ Reflusso gastroesofageo ▪ Distensione addominale
Otorinolaringoiatriche	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Acufeni ▪ Otaglia ▪ Mal di gola (faringodinia) ▪ Difficoltà a deglutire (disfagia) ▪ Disfonia
Dermatologiche	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eritema pernio ▪ Eruzioni papulo-squamose ▪ Rash morbilliformi ▪ Eruzioni orticaroidi ▪ Alopecia
Ematologiche	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tromboembolismo
Renali	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ematuria e proteinuria (nefropatia)
Endocrine	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diabete mellito di nuova insorgenza e tiroidite subacuta

1.2.1. Manifestazioni generali

Le manifestazioni generali più frequenti riportate da persone con Long-COVID includono astenia importante e persistente, anoressia, debolezza muscolare, febbre recidivante, dolori diffusi, mialgie, artralgie, peggioramento della qualità della vita. L'astenia importante e persistente è il sintomo documentato con maggiore frequenza (6, 7, 8-10).

1.2.2. Manifestazioni organo-specifiche

Ad oggi è stata riscontrata un'ampia gamma di danni a lungo termine su vari organi, compreso il sistema respiratorio, cardiovascolare, nervoso, gastrointestinale, l'apparato otorinolaringoiatico, la cute, i reni, il sistema ematologico ed endocrino (4-5, 7, 11-15).

La maggior parte dei pazienti con Long-COVID continua ad avere conseguenze respiratorie caratterizzate, in particolare, da dispnea con e senza necessità di utilizzo cronico dell'ossigeno, tosse persistente e diminuzione della capacità di espansione della gabbia toracica (4, 7, 10, 16).

I sintomi cardiovascolari oscillano e vanno da senso di oppressione e dolore al petto, a tachicardia e palpitazioni al minimo sforzo, aritmie e variazione della pressione arteriosa (6-7).

La cefalea è la manifestazione neurologica più frequente ed è caratterizzata dalla localizzazione bilaterale moderatamente grave, con qualità pulsante o pressante nella regione temporo-parietale, frontale o periorbitale (15, 17-19). Le caratteristiche più evidenti sono l'insorgenza improvvisa o graduale e la scarsa risposta ai comuni analgesici (19). Gli anziani e le persone con deficit cognitivo o quelli in terapia cronica con i farmaci antipertensivi hanno un rischio aumentato di sviluppare un'encefalopatia post-COVID (12). Il deterioramento cognitivo, cosiddetto "annebbiamento cerebrale" (*brain fog*) si manifesta con difficoltà di concentrazione e attenzione, problemi di memoria, difficoltà nelle funzioni esecutive (4, 20-22). Tra le manifestazioni del sistema nervoso periferico persistenti dopo la risoluzione di altri sintomi rientrano le

neuropatie periferiche e la perdita di gusto e dell'olfatto (7,10,16). La disautonomia, inoltre, è una sindrome che sta recentemente emergendo come una delle manifestazioni cliniche del Long-COVID (23).

Sonno poco riposante e non ristoratore, malessere cronico, depressione del tono dell'umore, ansia, delirium e psicosi sono le manifestazioni psichiatriche/psicologiche più frequentemente riportate dai sopravvissuti all'infezione acuta (7, 24, 25). La distanza sociale obbligatoria per COVID-19 è un fattore precipitante che contribuisce all'alta incidenza del delirium nei pazienti, i quali si sentono disperati, isolati, separati dalle famiglie (26). Alcuni pazienti possono presentare sintomi collegati a **disturbo da stress post-traumatico** (27).

I postumi di COVID-19 descritti a livello gastrointestinale sono la **perdita di appetito, nausea**, vomito, dolori addominali, **diarrea**, dispepsia, **reflusso gastroesofageo, eruttazione, distensione addominale** (13). Attualmente diversi studi stanno valutando le conseguenze a lungo termine di COVID-19 a livello gastrointestinale compresa la sindrome del colon irritabile post-infettivo (4).

La persistente disfunzione dell'apparato otorinolaringoiatrico a distanza di tempo dopo l'infezione acuta di COVID-19 si manifesta con disturbi di olfatto, quali iposmia o parosmia, disfunzioni della deglutizione e del gusto, acufeni, otalgia, mal di gola, disfonia (5).

La manifestazione cutanea più comune del Long-COVID è l'eritema pernicio, seguita dalle eruzioni papulo-squamose caratterizzate da papule e placche eritemato-squamose, dai *rash* morbilliformi e delle eruzioni orticaroidi. Per quel che concerne l'alopecia, la forma più comunemente associata è il telogen effluvium, più comunemente inquadrabile come una perdita di capelli autolimitante e acuta, con durata inferiore a sei mesi. Riguardo alle patologie immunomediate con manifestazioni dermatologiche, sono stati descritti casi di slatentizzazione di forme clinicamente mute e di riacutizzazione di psoriasi e alopecia areata (6, 10, 28).

Relativamente alle manifestazioni ematologiche, la letteratura riporta la malattia tromboembolica venosa in fase post-acuta del COVID-19 (14, 29). Alcuni pazienti dimessi senza una terapia profilattica antitrombotica hanno sviluppato embolia polmonare segmentaria, trombi intracardiaci, fistole artero-venose trombotiche, ictus ischemico (14).

Il danno renale si manifesta con una riduzione del tasso di filtrazione glomerulare verificatasi, a distanza di tempo, anche in pazienti con una funzione renale normale durante l'infezione acuta (6).

Le manifestazioni endocrine più frequentemente descritte in questo gruppo di pazienti sono chetoacidosi diabetica di nuova insorgenza (senza una diagnosi precedente di diabete mellito) e la tiroidite subacuta con tireotossicosi clinicamente manifesta (30).

1.2.3. Quadro clinico nel bambino

Sebbene il meccanismo fisiopatologico sia ancora da confermare (31-33), è ormai noto che i bambini, soprattutto quelli al di sotto degli 11 anni di età, che contraggono l'infezione da COVID-19, hanno una minor probabilità di sviluppare una malattia grave durante la fase acuta, così come nelle settimane successive alla diagnosi. Tuttavia, un numero limitato di pazienti, seppur senza evidenti condizioni favorevoli, può andare incontro ad una condizione infiammatoria multisistemica (34-35) nota come MIS-C (*Multisystem Inflammatory Syndrome in Children*), tale da richiedere un approccio multidisciplinare tempestivo, finalizzato alla rapida impostazione del trattamento che, ad oggi, si è dimostrato efficace nel prevenire la possibile evoluzione verso un quadro di insufficienza multiorgano e shock (36). A differenza del Long-COVID, la MIS-C, pur presentandosi normalmente tra le 2 e le 6 settimane successive all'infezione acuta, presenta una sintomatologia e una classificazione ben determinati e sembra riconoscere dei meccanismi ben definiti (37, 38).

Analogamente a quanto descritto nell'adulto (24), nel bambino, il Long-COVID può determinare la comparsa di una sintomatologia tardiva e persistente per diversi mesi (39). Tra i sintomi caratterizzanti la sindrome, fino ad ora descritti dai pochi studi effettuati (5,40-42), che possono comparire in tempi differenti e tra loro diversamente associati, vi sono:

- febbre;
- disturbi gastro-intestinali;
- nausea;
- affaticamento persistente;
- mal di gola;
- manifestazioni cutanee;
- cefalea;
- artromialgie;
- astenia;
- cambiamenti del tono dell'umore;
- disturbo del sonno;
- difficoltà di concentrazione;
- vertigini;
- palpitazioni;
- sensazione di fame d'aria;
- disfunzioni cognitive.

Va sottolineato che tale sintomatologia potrebbe anche essere dovuta alle conseguenze indirette del COVID-19 nel lungo periodo, fra cui l'isolamento sociale e le ricadute socioeconomiche della pandemia sulle famiglie (43, 44). Infatti la salute dei bambini può risultare profondamente influenzata da modifiche delle condizioni di vita, del reddito familiare, disoccupazione, problemi di istruzione e di accesso ai servizi sanitari, con conseguente maggior rischio di abbandono e violenza domestica (45).

1.2.4. Quadro clinico nell'anziano

Gli anziani presentano il Long-COVID con una frequenza superiore rispetto alla popolazione giovane. Fra anziani valutati a due mesi dall'esordio del COVID-19, fino all'80% riferisce la persistenza di almeno un sintomo, in particolare astenia, dispnea, dolore articolare e tosse. Questa elevata prevalenza può essere legata alla ridotta riserva funzionale negli anziani e alla elevata prevalenza di fragilità, cui consegue una ridotta capacità di recupero dalle situazioni di stress. Il COVID-19 può inoltre interagire e determinare un peggioramento delle patologie croniche da cui è spesso affetta la persona anziana. La conseguenza di questi fenomeni è spesso il peggioramento dello stato funzionale e lo sviluppo di disabilità.

Le caratteristiche del Long-COVID nei pazienti anziani sono in generale sovrapponibili ai pazienti delle fasce di età inferiori seppure spesso di gravità maggiore. La presenza di alcune condizioni è però di particolare rilevanza negli anziani.

Speciale attenzione va dedicata infatti all'insorgenza di disturbi neurodegenerativi, psichiatrici e di deterioramento cognitivo (46). Dati indicano che, rispetto ad altri eventi clinici acuti, durante i primi 90 giorni dopo una diagnosi di COVID-19, la probabilità di sviluppare demenza è aumentata e il rischio di demenza è stimato intorno al 2% tra i pazienti con più di 65 anni colpiti da COVID-19.

Anche lo stato nutrizionale è spesso alterato nei pazienti anziani con Long-COVID. Uno stato di malnutrizione è stato osservato nel 26-45% dei pazienti dopo COVID-19, e gli anziani sono particolarmente

a rischio per questa condizione e per le conseguenze ad essa associate, quali atrofia muscolare, sarcopenia e fragilità. In considerazione della multidimensionalità delle problematiche legate al Long-COVID, assume particolare importanza nell'anziano svolgere una valutazione multidimensionale che consenta l'inquadramento non solo di problematiche cliniche, ma anche funzionali, cognitive e nutrizionali.

1.3. Chi è più suscettibile

Il Long-COVID è più frequente a seguito di ospedalizzazione, con una apparente correlazione con il numero delle patologie croniche presenti e con la gravità degli interventi richiesti (es. ricovero in terapia intensiva) (6, 47-50). L'associazione del Long-COVID con le singole patologie che sono apparse predittive di gravità e mortalità della malattia acuta (quali diabete, cardiopatia, insufficienza renale, neoplasie, obesità, trapianti) rimane tuttavia non ancora definita (4).

Il rischio di sintomi persistenti aumenta con l'aumentare dell'età e dell'indice di massa corporea, e sembra maggiore, per quanto riguarda gli adulti, nel sesso femminile (6, 47, 50). Un incremento del rischio all'aumentare dell'età è stato riscontrato in più studi (48, 49, 51). La suscettibilità sembra inoltre aumentare con il numero di sintomi nella fase acuta (47, 49), ma l'associazione con la loro gravità non è ancora chiaramente definita. Fra i vari sintomi la pregressa dispnea sembra giocare un ruolo predittivo predominante.

1.4. Quanto è frequente

Una stima precisa della prevalenza è difficile a causa della variabilità di metodi, definizione e popolazioni studiate. Secondo un recente documento riassuntivo dell'Organizzazione Mondiale della Sanità un quarto dei soggetti con COVID-19 manifesta sintomi persistenti a distanza di 4-5 settimane dal riscontro della positività (52). Soprattutto per quanto riguarda le manifestazioni d'organo, la frequenza di identificazione delle alterazioni è fortemente influenzata dall'entità dell'approfondimento strumentale. La varietà dei sintomi e degli approcci diagnostici ha portato a grande ampiezza delle stime di prevalenza, ma non sempre la qualità degli studi è risultata elevata, per limitata validità esterna, mancanza di gruppi di controllo, e variabilità delle metodologie impiegate (53). Infine, nonostante la diffusione dell'infezione, solo pochi studi di prevalenza hanno interessato un campione consistente.

Il più ampio degli studi, svolto nel Regno Unito dall'*Office for National Statistics* su un campione di oltre 20.000 persone, ha mostrato una prevalenza di sintomi del 13% oltre le 12 settimane post-infezione, con una prevalenza otto volte superiore a quella di un gruppo di controllo, un rischio maggiore nelle donne rispetto agli uomini (14,7% vs. 12,7%) e prevalenza più alta nel gruppo di età 25-34 (18,2%) (41).

In un altro studio svolto nel Regno Unito su oltre 4.000 soggetti (*COVID Symptom Study*), la prevalenza è risultata più bassa, pari al 13% a 4 settimane, del 4,5% oltre le 8 settimane e del 2,3% oltre le 12 settimane. Long-COVID si manifestava con astenia, cefalea, dispnea e anosmia, e il rischio aumentava per i soggetti con un alto indice di massa corporea e per il genere femminile (47). In uno studio osservazionale svolto su pazienti dimessi da 38 ospedali statunitensi, la persistenza di sintomi a sessanta giorni interessava circa un terzo dei 488 soggetti che avevano risposto all'indagine, con dispnea come sintomo più frequente, seguito da tosse e alterazioni del gusto e/o dell'olfatto (16). Studi di più piccole dimensioni svolti in USA, Svizzera, Olanda e Belgio, Canada, Francia, e Regno Unito hanno mostrato prevalenze più alte, soprattutto per pazienti che avevano avuto una precedente ospedalizzazione. In tutti questi studi dispnea e astenia risultavano i sintomi più frequenti. Uno studio effettuato in Italia su 143 pazienti che erano stati ospedalizzati e che sono stati valutati 2 mesi dopo la prima insorgenza dei sintomi ha rilevato che solo il 13% dei pazienti era completamente asintomatico mentre il 32% riferiva 1 o 2 sintomi e il 55% aveva 3 o più sintomi (7).

Anche in uno studio svolto in Cina su circa 1700 pazienti precedentemente ospedalizzati, la prevalenza di sintomi a sei mesi è risultata molto elevata (76% dei pazienti con almeno un sintomo), con segni residui polmonari presenti alle tecniche diagnostiche di immagine in oltre la metà dei casi (6).

Recenti dati indicano tuttavia una frequente persistenza di sintomi anche nei bambini affetti da COVID-19, con importante impatto sulle attività quotidiane e sul livello di attività fisica (42, 54).

1.5. Diagnosi

La diagnosi di Long-COVID è prettamente clinica e si basa su una storia di COVID-19 e un mancato recupero completo con lo sviluppo di alcuni dei sintomi elencati nella Tabella 1. Sebbene la storia di positività del tampone molecolare o antigenico e il test anticorpale per COVID-19 siano utili, questi non sono un prerequisito per la diagnosi. Questo perché la disponibilità di test è stata molto limitata nelle prime fasi della pandemia (marzo e aprile 2020) e poiché il titolo anticorpale tende a diminuire a distanza di mesi dall'insorgenza della malattia (55).

Inoltre il Long-COVID va distinto dalla sindrome post-terapia intensiva (*Post-Intensive Care Syndrome*, PICS), che è caratterizzata da funzionalità polmonare compromessa, debolezza neuromuscolare, disturbi psicologici a lungo termine e ridotta qualità della vita (56). Questa condizione è comune tra le persone con infezioni acute gravi che hanno trascorso molto tempo in terapia intensiva (57) e può coesistere, in alcuni casi, con il Long-COVID.

Alcuni sintomi del Long-COVID sembrano simili a quelli della sindrome da fatica cronica, tuttavia, rispetto a questa ultima condizione, il Long-COVID sembra manifestarsi con uno spettro più ampio di sintomi.

Purtroppo, ad oggi, al di là della definizione riportata al paragrafo 1.1, mancano chiari criteri, condivisi internazionalmente, per definire il Long-COVID. Questo inevitabilmente crea una incertezza nella diagnosi e una ampia variabilità nell'identificazione di questa condizione.

2. Principi di gestione e assistenza al Long-COVID

2.1. Identificazione del paziente con Long-COVID

L'identificazione di pazienti con Long-COVID può avvenire:

- in maniera pro-attiva, identificando i pazienti con storia di COVID-19 attraverso flussi sanitari o registri ospedalieri. Una tale strategia di identificazione dei pazienti deve tener conto delle capacità di assistenza locali (cioè identificare un numero di pazienti cui è possibile fornire assistenza senza sovraccaricare i servizi locali), focalizzandosi sulla popolazione ad alto rischio di sviluppare la condizione di Long-COVID, come ad esempio pazienti anziani o ospedalizzati e/o ricoverati in terapia intensiva per COVID-19;
- da parte del Medico di Medicina Generale (MMG) o del Pediatra di Libera Scelta (PLS) nel corso delle valutazioni di routine dei propri assistiti;
- su iniziativa del paziente stesso attraverso il proprio MMG, PLS o gli ambulatori o servizi Long-COVID locali.

2.2. Valutazione multidimensionale

In considerazione della ampia gamma di sintomi e condizioni che caratterizzano il Long-COVID, la valutazione delle persone affette da questa condizione deve essere multidimensionale e comprendere numerosi aspetti clinici, funzionali, cognitivi, psicologici e nutrizionali.

Appare fondamentale svolgere:

1. una valutazione della storia clinica completa che comprenda:
 - a. storia di COVID-19 acuto (sospetto o confermato)
 - b. natura e gravità dei sintomi precedenti e attuali
 - c. tempistica e durata dei sintomi dall'inizio del COVID-19 acuto
 - d. storia di altre condizioni di salute
 - e. trattamento farmacologico attuale e pregresso;
2. una valutazione dei segni e sintomi specifici di Long-COVID (vedere Tabella 1);
3. una valutazione di come le attività della persona, ad esempio il lavoro o l'istruzione, la mobilità, l'indipendenza e lo stato funzionale (attività del vivere quotidiano), lo stile di vita sono state influenzate dal long-COVID-19;
4. una valutazione dell'impatto psicologico del COVID-19 e del Long-COVID, con particolare attenzione alla comparsa di sintomi di ansia, depressione e all'isolamento sociale;
5. una valutazione dell'impatto del COVID-19 e del Long-COVID sugli aspetti nutrizionali, le modifiche del peso corporeo e la perdita di interesse nel mangiare e nel bere, in particolare nelle persone anziane;
6. una valutazione della presenza di nuovi sintomi cognitivi o annebbiamento cerebrale (*brain fog*), utilizzando uno strumento di screening validato per valutare lo stato cognitivo.

Gli elementi sopra menzionati rappresentano un set minimo di valutazioni da svolgere nei pazienti che presentino o riferiscano segni o sintomi attribuibili al COVID-19 presenti per più di 4 settimane dall'infezione

acuta. Queste informazioni possono essere raccolte da operatori sanitari o tramite questionari autocompilati e autogestiti dal paziente.

Per le persone anziane o che possano avere difficoltà nel riferire segni e sintomi è importante coinvolgere nella valutazione un membro della famiglia o un assistente (previo accordo con la persona stessa).

2.3. Approccio multidisciplinare

La gestione delle persone con Long-COVID deve essere multidisciplinare per dare risposta alle diverse manifestazioni cliniche, funzionali, cognitive, psicologiche e nutrizionali. Questo approccio deve essere personalizzato, modulato e adattato tenendo conto della varietà delle condizioni che si presentano nel singolo paziente.

L'organizzazione delle cure dovrebbe essere guidata da un medico con competenze ed esperienza in tema di COVID-19 (es. MMG, pneumologo, geriatra, infettivologo, internista), avvalersi di un supporto specialistico appropriato, e seguire percorsi locali che prevedano l'integrazione di assistenza primaria e specialistica, servizi di riabilitazione multidisciplinare e ospedalieri. In base alle condizioni del paziente e alla disponibilità territoriale, l'approccio può essere erogato con appositi servizi che forniscono una valutazione *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), preferibile nei pazienti anziani o fragili, o essere dilazionato nel tempo. Il percorso di cura deve prevedere anche un follow-up individualizzato sulle caratteristiche del paziente.

Le cure nei pazienti con Long-COVID caratterizzati da gradi di complessità clinica non elevati possono essere coordinate e gestite dall'MMG. Nei pazienti più complessi le cure possono essere gestite in altro contesto (es. ospedale), purché permanga sempre un contatto diretto con l'MMG che ha in cura l'assistito. Al fine di coordinare l'assistenza nei casi più complessi può essere utilizzata la figura dell'infermiere di famiglia o di comunità, introdotta dal decreto-legge n. 34 del 2020, c.d. "Decreto Rilancio", convertito con Legge n. 77/2020, al fine di rafforzare i servizi infermieristici territoriali.

Alcuni pazienti selezionati possono essere indirizzati verso percorsi di riabilitazione multidisciplinare che coprano aspetti fisici, psicologici e psichiatrici della riabilitazione. Questi percorsi devono:

- essere basati su una valutazione multidimensionale delle condizioni della persona e lo sviluppo di piani riabilitativi individualizzati;
- coinvolgere un team multidisciplinare che coinvolga oltre al medico, il terapeuta occupazionale, il fisioterapista e lo psicologo;
- prevedere competenze specialistiche specifiche nel trattamento della fatica e dei sintomi respiratori (inclusa la dispnea).

È importante definire follow-up puntuali e personalizzati sulle caratteristiche e necessità di ogni paziente al fine di rivalutare le condizioni generali e programmare nuovi interventi se necessari.

2.4. Assistenza nelle cure primarie

L'approccio assistenziale nell'ambito delle cure primarie ai pazienti con Long-COVID dovrebbe essere strutturato su almeno tre livelli, come di seguito riportato.

2.4.1. Stratificazione per classi di rischio di sviluppare Long-COVID

È molto importante che i pazienti con storia di COVID-19 siano seguiti anche dopo la negativizzazione del tampone. In particolare, deve essere posta massima attenzione nei confronti dei soggetti più fragili, immunodepressi, anziani, con pluri-comorbidità, con pregressa ospedalizzazione per COVID-19 o che durante la malattia abbiano sviluppato una sintomatologia rilevante (47, 48, 51). In tutti questi casi, l'MMG deve continuare la presa in carico del paziente considerando un follow-up (anche telefonico periodico), e procedere ad una valutazione multidimensionale qualora si presenti un quadro clinico compatibile con Long-COVID.

2.4.2. Valutazione dei pazienti con sintomi sospetti di Long-COVID

La valutazione dovrebbe essere basata su un approccio olistico che vada ad indagare sintomi generali, cognitivi e psicologici ma anche di tipo socio-sanitario integrato (vedere paragrafo 2.2). Sarà necessario eseguire esami ematochimici, radiologici, ecografici o funzionali da modulare in base alle condizioni del paziente (5) e valutare con test funzionali se e quanto la vita quotidiana e le attività del paziente (es. lavoro, mobilità, grado di autonomia, benessere, attività sociale) sono influenzate da una sindrome post-COVID-19. Questo tipo di valutazione attiene alla *mission* e ai compiti dell'MMG con la necessità di eventuale collaborazione specialistica anche di tipo psicologico.

2.4.3. Pianificazione del percorso assistenziale

Una volta escluse altre cause, il paziente potrebbe essere incluso in percorso multidisciplinare che coinvolga anche altre figure specialistiche e che permetta un approccio incentrato sul paziente stesso (vedere paragrafi 2.3 e 2.5) (5). Appare importante a questo scopo infine fornire consulenza sull'autogestione (*self-management*) ai pazienti con Long-COVID per aiutarli nella gestione dei sintomi, fornire informazioni su eventuali servizi da contattare in caso di peggioramento, programmare dei follow-up regolari per monitorare l'andamento clinico anche attraverso strumenti di telemedicina come il tele-consulto, la tele-visita e altri strumenti di tele salute utili al monitoraggio di dati strumentali e non (58).

2.5. Coinvolgimento del paziente e autogestione (*self-management*)

2.5.1. Coinvolgimento del paziente

Il coinvolgimento del paziente è fondamentale nel plasmare la consapevolezza su Long-COVID (52, 59), e iniziative spontanee sono sorte in vari paesi, con la costituzione di numerose associazioni dedicate a difendere gli interessi dei pazienti. Alcune di queste associazioni hanno carattere internazionale (60), ed hanno avuto un ruolo centrale nel condurre le prime ricerche finalizzate a documentare e sensibilizzare i pazienti al tema del Long-COVID (61), e nel chiedere ai governi "Riconoscimento, Ricerca e Riabilitazione" quali esigenze fondamentali dei malati con Long-COVID (62). Questa chiamata è stata pubblicamente riconosciuta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (52). Più in dettaglio, nell'ambito del Long-COVID, il *riconoscimento* implica prendere in considerazione tutti gli aspetti del problema (medico, psicologico, sociale, ecc.) e sensibilizzare medici e altri professionisti sanitari (fisioterapisti, infermieri, ecc.); la *riabilitazione* prevede la fornitura di programmi multidisciplinari coordinati a livello nazionale per valutare, testare, diagnosticare e curare i pazienti, compresi quelli che non sono stati ospedalizzati durante la fase acuta dell'infezione; la *ricerca* richiede studi multidisciplinari coordinati e co-creati per comprendere le conseguenze cliniche e sviluppare percorsi di trattamento per Long-COVID.

In Italia, una indagine svolta dall'Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (ALTEMS) dopo la prima ondata epidemica (maggio 2020) ha documentato 102 azioni anti COVID-19 messe in campo dalle associazioni di pazienti, la maggioranza dei quali riguardanti "Interventi istituzionali", ossia azioni di *advocacy* rivolte alle istituzioni o in collaborazione con esse, al fine di comunicare le esigenze dei pazienti e trovare possibili soluzioni per far fronte all'emergenza. Altre attività includono l'attivazione di *web conference* e le attività di comunicazione con e per i pazienti, e la formazione a distanza (63).

2.5.2. Autogestione (*self-management*)

Appare inoltre importante supportare l'autogestione del Long-COVID nei pazienti affetti da questa condizione. In questo contesto, la linea guida del NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) offre una panoramica su autogestione (*self-management*) del Long-COVID (5). I programmi autogestione forniti in maniera formale da organizzazioni dei pazienti e i gruppi di sostegno online o informalmente durante visite svolte dall'MMG o altri specialisti e operatori sanitari dovrebbero:

- Fornire informazioni e formazione sull'autogestione ai pazienti con Long-COVID, a partire dalla valutazione iniziale. Questo dovrebbe includere:
 - modalità di autogestione dei sintomi, fissando obiettivi realistici;
 - persone da contattare in caso di peggioramento o necessità di supporto;
 - possibili fonti di supporto, inclusi gruppi di sostegno, servizi sociali, forum online, app;
 - modalità per ottenere sostegno da altri servizi, inclusi l'assistenza sociale, l'alloggio e l'occupazione e consigli sul sostegno finanziario;
 - informazioni sui sintomi nuovi o persistenti da COVID-19 che il paziente può condividere con familiari, *caregiver* e amici.
- Fornire 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, per esempio prevedendo una ripresa graduale delle attività.

2.6. Principi di gestione nel bambino

Sebbene studi sempre più numerosi dimostrino l'impatto della sindrome Long-COVID nell'adulto, evidenziando un coinvolgimento anche dell'età pediatrica, il dato risulta probabilmente sottostimato, motivo per il quale al fine di comprenderne pienamente la rilevanza clinica si renderanno necessari ulteriori studi (64). Appare tuttavia chiaro che se non riconosciuto e adeguatamente trattato, il Long-COVID potrà accentuare in maniera esponenziale le difficoltà fisiche e psichiche dei più piccoli potendone danneggiare lo sviluppo cognitivo e la salute mentale nel medio-lungo periodo. Al fine di una corretta gestione del Long-COVID nei bambini appaiono importanti alcuni principi di informazione, monitoraggio e ottimizzazione dell'accesso.

2.6.1. Informazione

L'obiettivo primario dell'informazione deve essere quello di **far comprendere ai genitori quali possono essere i disagi e i sintomi d'allarme** da riconoscere nei propri figli, che possono sfociare in vere e proprie problematiche se non affrontati tempestivamente. Il ruolo del genitore è essenziale nell'individuazione precoce dei segnali di rischio, al fine di permettere dove necessario un intervento mirato da parte degli specialisti.

2.6.2. Monitoraggio

È importante promuovere **programmi di monitoraggio dedicati per la popolazione pediatrica e delle loro famiglie**, da attivare nel caso già durante il ricovero, con l'obiettivo di individuare precocemente possibili situazioni di criticità in ambito psichico comportamentale (43).

2.6.3. Accesso alle cure

Al fine di ridurre l'impatto del Long-COVID nella popolazione pediatrica è importante individuare dei percorsi preferenziali e promuovere percorsi specifici che prevedano alcuni elementi cardine:

- **Ruolo essenziale del Pediatra di Libera Scelta**
Essendo radicati e attivi sul territorio, i PLS sono i primi interlocutori dei genitori ed è pertanto necessario che siano attenti e consapevoli dei sintomi multisistemici che potrebbero comparire all'indomani di un'infezione da COVID-19. A tal fine sarebbe auspicabile l'elaborazione di linee guida e la programmazione di corsi di formazione (64).
- **Supporto psicologico**
Presenza in carico della salute dei bambini, degli adolescenti e delle loro famiglie attraverso l'attivazione di percorsi di supporto psicologico e neuropsichiatrico a loro dedicati. Oltre ad aiutare nella fase acuta potrebbe ridurre i rischi di sindromi post-traumatiche perduranti nel tempo (65).
- **Creazione di call center e impiego di tecnologie elettroniche di informazione a distanza**
Ideazione di strumenti di telecomunicazione e per supporto telefonico ai genitori di bambini fragili o con condizioni di salute preesistenti che rendono difficoltoso l'accesso alle strutture, tra questi bambini con disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) o disturbi dello spettro autistico (ASC) (66), ma anche bambini con disabilità e/o bisogni terapeutici/educativi speciali (67).
- **Ideazione programmi di monitoraggio a distanza**
Implementazione di programmi di telemedicina per supportare e promuovere l'assistenza clinica a distanza dei pazienti con pregressa infezione da SARS-CoV-2 precedentemente ricoverati o meno (68, 69).
- **Creazione ambulatori complessi e/o Day Hospital**
Dedicati a bambini con pregressa infezione da SARS-CoV-2 dove possano essere valutati in maniera multidisciplinare da specialisti adeguatamente formati sulle possibili manifestazioni e complicanze tardive dell'infezione (pediatra, infettivologo, reumatologo, pneumologo, cardiologo, neurologo, fisiatra), nonché eseguire accertamenti ematochimici e strumentali ritenuti necessari (esami radiografici, prove di funzionalità respiratorie, valutazione ECG ed ecocardiografica, eventuali studi elettrofisiologici). Fondamentale la presenza dello psicologo/psichiatra che grazie all'impiego di strumenti di screening standardizzati (67, 70-72) e la somministrazione di questionari possa valutare lo stato di salute mentale e fare una misurazione della frequenza di ansia, depressione, fobie, disturbi cognitivi e altri disturbi neuropsichiatrici tali da poter compromettere il funzionamento sociale (73).
- **Riabilitazione**
Oltre a prevedere programmi di riabilitazione nei rari casi in cui i bambini con pregressa infezione da SARS-CoV-2 presentano conseguenze neurologiche, cardiologiche o pneumologiche, è fondamentale riconoscere prontamente eventuali segnali di disagio psicologico per avviare gli interventi specialistici del caso.

3. Esempi di percorsi regionali

Sono riportati in questa sezione esempi di percorsi regionali in tema di Long-COVID. Sono elementi comuni di questi percorsi: la definizione di criteri e/o procedure per identificare i pazienti con Long-COVID, la stratificazione in base alla severità della condizione, l'applicazione di modalità di valutazione multidimensionali, tramite specifici strumenti, e l'approccio multidisciplinare all'assistenza.

Regione Emilia-Romagna

La Regione Emilia-Romagna ha prodotto nel luglio 2020 un documento con l'obiettivo specifico di fornire indicazioni, condivise dalla comunità dei professionisti maggiormente coinvolti nei processi assistenziali, utili ad orientare i percorsi di follow-up diagnostico-terapeutici dedicati ai pazienti con pregressa infezione da SARS-CoV-2 ed esiti di malattia.

Le indicazioni di carattere generale comprendono l'esenzione dal ticket per tutte le prestazioni correlate al follow-up dei pazienti che hanno avuto infezione da SARS-CoV-2, l'istituzione formale, per ogni ambito provinciale o aziendale, di un team multidisciplinare/multiprofessionale di riferimento; l'identificazione dei pazienti eleggibili ai diversi percorsi di follow-up facilitata attraverso l'invio da parte delle aziende sanitarie, ai singoli MMG/PLS o agli Ambulatori USCA (Unità Speciali di Continuità Assistenziale) coinvolti, di elenchi dei pazienti dimessi e di quelli con tamponi positivi.

Sono previsti tre scenari di riferimento:

1. Pazienti con pregresso tampone positivo, attualmente asintomatici, indipendentemente dalla sintomatologia in fase acuta. Non si prevede un percorso di follow-up se non nell'ambito di protocolli di ricerca.
2. Pazienti sintomatici (*Post COVID Pneumonia Syndrome*, PCPS) e storia clinica riconducibile a infezione da SARS-CoV-2 con o senza conferma di interessamento d'organo (comunque <30-40% del parenchima polmonare). Indipendentemente dal setting assistenziale di trattamento e dalla diagnostica strumentale o di laboratorio ricevuta, si prevede che i pazienti sopra descritti vengano sottoposti a follow-up da parte del Medico di Medicina Generale o dell'USCA. Il percorso prevede che: sia svolta una visita presso gli ambulatori della medicina generale; se indicato, il medico possa eseguire direttamente o richiedere ulteriori accertamenti di primo livello: o pneumologico o internistico/geriatrico; uno screening neurocognitivo o valutazione della qualità della vita da eseguire durante la visita medica; l'MMG valuti il paziente entro 3-6 mesi dalla dimissione ospedaliera o dal superamento della fase acuta valutando i criteri di priorità anche con un triage telefonico; l'esecuzione di ulteriori approfondimenti sia gestita direttamente dagli ambulatori specialistici dedicati.
3. Pazienti sintomatici (*Post COVID Pneumonia Syndrome*, PCPS) e pregressa polmonite interstiziale ad ampio interessamento d'organo (>30-40% del parenchima polmonare) e/o che hanno effettuato terapia steroidea nella fase acuta e/o dimessi in ossigenoterapia. Per questi pazienti si prevede sempre un accesso agli ambulatori specialistici dove opera il team multidisciplinare/multiprofessionale individuato negli ambiti territoriali o aziendali: lo specialista che ha in carico il paziente dovrà avviare la valutazione diagnostica coinvolgendo altri professionisti individuati in base alla compromissione organo-specifica; l'accesso all'ambulatorio specialistico potrà avvenire con appuntamento definito direttamente da parte dello specialista al momento della

dimissione o tramite richiesta da parte dell'MMG; la prima visita del follow-up presso l'ambulatorio specialistico deve avvenire entro 3-6 mesi dalla dimissione ospedaliera del paziente.

Regione Abruzzo

Con DGR n. 121 del 04/03/2021 la Regione Abruzzo ha elaborato le "Linee di indirizzo per il follow up dei pazienti con pregressa infezione da COVID 19" con gli obiettivi specifici di fornire indicazioni utili ad orientare i percorsi di follow-up diagnostico-terapeutici dedicati ai pazienti con pregressa infezione da SARS-CoV-2 ed esiti di malattia; assicurare un approccio multidisciplinare e personalizzato al fine di identificare precocemente eventuali esiti fisici, psicologici e neuro-cognitivi acquisiti durante il percorso di cura.

Lo specifico percorso regionale ha previsto l'istituzione dell'**Ambulatorio Long-COVID** quale struttura di coordinamento, in numero di almeno uno per ogni ASL, che, ottimizzando la tempistica delle prestazioni e l'impegno del personale, migliora la qualità dell'assistenza e riduce le complicanze nei pazienti ricoverati e dimessi dalle Unità Operative COVID-19, o nei pazienti seguiti a domicilio, clinicamente guariti e con doppio tampone naso-faringeo negativo.

Il medico specialista in Malattie Infettive, che assume il coordinamento dell'ambulatorio, opera con il coinvolgimento di un gruppo di professionisti costituito da professionalità per singole discipline specialistiche (pneumologo, cardiologo, neurologo, nefrologo, psicologo/psichiatra) e almeno un infermiere con specifica formazione. Inoltre, possono essere coinvolte altre figure professionali specialistiche.

L'infettivologo, al fine di classificare quei pazienti con sequele di malattia da COVID-19 con particolare attenzione alla funzionalità respiratoria e ad eventuali altre problematiche di interesse specialistico, si avvarrà di uno specifico questionario di screening, da somministrare anche telefonicamente, per indagare nello specifico, l'eventuale presenza di sintomi persistenti che continuano per più di 12 settimane dalla guarigione dal COVID-19 e non sono spiegati da una diagnosi alternativa.

I pazienti che durante la fase acuta sono stati gestiti a domicilio o in strutture sociosanitarie potranno essere contattati direttamente dall'MMG o dal Medico delle USCA per l'avvio del follow-up mediante intervista.

I pazienti risultati positivi al questionario di screening, e secondo specifici criteri di gravità stabiliti dal medico coordinatore, accedono all'Ambulatorio Long-COVID mediante impegnativa su ricettario SSN o ricetta dematerializzata da parte degli MMG e di tutti i medici specialisti. L'accesso avviene tramite apposita agenda distinta da quella dell'attività ambulatoriale ordinaria. A seguito della valutazione clinica e dell'intervista telefonica lo specialista Infettivologo decide in che regime il paziente deve essere assistito, nello specifico può: Programmare un *Day Hospital* con finalità diagnostiche, Programmare un *Day Hospital* con finalità terapeutiche (art. 43 del DPCM 12.01.2017), Programmare un *Day Service* e utilizzare il Pacchetto Ambulatoriale Complesso compilando la specifica "SCHEDE PAC – LONG COVID", selezionando le prestazioni specialistiche tra quelle che compongono il PAC diagnostico, oppure proseguire il monitoraggio del paziente in regime ambulatoriale prenotando esami clinico strumentali e una o più visite mediche successive alla prima, attraverso CUP di II livello, su agende dedicate e riservate.

Regione Toscana

La Regione Toscana con la DGR n. 744/2020 del 15/06/2020 ha approvato le Linee di indirizzo regionali per la presa in carico di tutte le persone che hanno avuto un quadro clinico COVID-19 correlato, con le quali viene definito il protocollo operativo relativo al percorso clinico di follow-up dei soggetti affetti da COVID-19 clinicamente guariti.

Il protocollo ha la finalità di stabilire un percorso di continuità clinico-assistenziale orientato all'individuazione e al trattamento degli esiti derivanti da COVID-19, attraverso un approccio multidisciplinare e personalizzato, al fine di identificare precocemente eventuali esiti fisici, psicologici e neurocognitivi, conseguenti all'infezione da SARS-CoV-2.

I pazienti che durante la fase acuta sono stati ricoverati in un reparto ospedaliero della Toscana per COVID-19, vengono contattati in prima istanza dall'ospedale presso il quale è avvenuto il ricovero, coinvolgendo l'MMG per la condivisione e gestione successiva. I pazienti che durante la fase acuta sono stati gestiti a domicilio o in strutture sociosanitarie sono contattati direttamente dall'MMG per l'avvio del follow-up.

Il primo step, previsto entro due mesi dalla guarigione clinica, consta di un questionario clinico, da cui è possibile evincere eventuali problematiche emerse successivamente alla guarigione, e di esami ematochimici previsti dal protocollo di base (l'accesso a questa prestazione è organizzato a cura delle aziende e le modalità vengono comunicate al paziente al momento del primo contatto). Il questionario può essere somministrato da personale sanitario, medico o infermieristico o, a seconda dei casi, consegnato al paziente o familiari da parte dell'MMG/PLS per la compilazione diretta. Le informazioni vengono valutate e integrate con approfondimenti anamnestici dal medico di riferimento del percorso di follow-up (specialista ospedaliero, MMG/PLS, a seconda che si tratti di paziente ricoverato o no), preferibilmente in modalità televisita.

Il medico di riferimento per il follow-up, in relazione alle problematiche emerse, può individuare la necessità di un controllo specialistico urgente, richiedibile con il codice di esenzione dedicato ai pazienti COVID-19 (P01), oppure attivare un percorso di day-service personalizzato, nell'ottica di un approccio multidisciplinare e multiorgano e di continuità del percorso di cura. I criteri di invio alle diverse valutazioni specialistiche e i relativi protocolli di approfondimento diagnostico sono stati definiti nella DRG n.938/2020 del 20/07/2020. Al termine della valutazione viene effettuata una sintesi multidisciplinare da parte dei professionisti che sono intervenuti nelle fasi di diagnostica clinica e strumentale e viene redatta una relazione clinica condivisa con l'MMG o PLS.

Per i pazienti che sono stati ricoverati o che sono stati inviati a controllo specialistico al primo step, è previsto un secondo step che estende i controlli, le valutazioni multidisciplinari e multiprofessionali e gli esami ematochimici e strumentali fino a 12 mesi di distanza dalla fase acuta del COVID-19.

Accanto alla definizione del percorso di presa in carico post-guarigione, il protocollo regionale pone l'attenzione sulla importanza della realizzazione di studi osservazionali mirati, per meglio comprendere la malattia e indagarne le ripercussioni a medio e a lungo termine. A tal proposito, i dati relativi al primo step di follow-up dei pazienti ricoverati nella prima ondata pandemica in una delle tre Aziende Ospedaliero-Universitarie sono stati recentemente pubblicati (74).

Regione Liguria

La Regione Liguria è caratterizzata da indici di invecchiamento estremo risultando, sia per percentuale di over 65, sia per indice di vecchiaia, sia per tasso di ultracentenari, il territorio *leader* dell'invecchiamento in tutta Europa. Tenendo presente che il quadro patologico del Long-COVID interessa non soltanto una popolazione "pre-fragile", di età compresa prevalentemente tra 55 e 70 anni, particolare attenzione dovrebbe essere posta nel trovare risposte ai bisogni non soddisfatti dell'utenza degli over 70.

Attraverso l'Atto N. 842-2020 del 05/08/2020 la Regione Liguria ha definito un percorso regionale per la presa in carico postguarigione da COVID-19. Il percorso prevede:

1. la presa in carico, con un percorso sanitario dedicato, di tutte le persone ospedalizzate per infezione COVID-19 con quadro polmonitico correlato
2. la realizzazione di studi osservazionali mirati per meglio comprendere la malattia e indagare, in particolare, le ripercussioni a medio e a lungo termine. La popolazione da includere nel percorso dovrebbe essere quella ospedalizzata per COVID-19 con polmonite.

L'obiettivo generale del percorso è quello di fornire un sostegno adeguato ai soggetti che, conclusa la fase critica dell'infezione, devono affrontare le conseguenze fisiche legate al prolungato allettamento, alle residue problematiche respiratorie e a quelle della sfera cognitivo-emotiva. Gli obiettivi specifici sono finalizzati a ridurre i sintomi fisici legati a difficoltà motorie e al dolore muscolare, migliorare la dinamica respiratoria, intervenire sul quadro psicologico e cognitivo, ridurre lo stato di ansia generato dalla prolungata assenza di contatti, offrire un adeguato supporto emotivo ai pazienti.

Il progetto di Regione Liguria si basa su 2 tipi di intervento che si completano tra loro:

- Intervento ambulatoriale
- Intervento di residenzialità temporanea

Esempio di intervento ambulatoriale è rappresentato dall'Ambulatorio dell'Ospedale San Martino di Genova, riportata nella sezione 4. L'intervento ambulatoriale deve integrarsi con l'area residenziale che può da un lato ospitare persone che per motivi logistici non possono quotidianamente frequentare da casa il centro ambulatoriale e dall'altro ricevere dall'ambulatorio consulenze specialistiche in rapporto alle aree psico-fisiche coinvolte.

L'intervento residenziale nasce dalla esperienza positiva delle "aree sanitarie temporanee", strutture residenziali sociosanitarie per anziani per la prosecuzione della cura in pazienti fragili non autosufficienti COVID-19. La continuità assistenziale in tali centri ha permesso di evidenziare quali siano le necessità del paziente durante e soprattutto dopo la fase acuta della malattia fino alla guarigione sancita dal doppio tampone negativo: in tali soggetti la disabilità e le limitazioni nelle comuni attività della vita quotidiana necessitano di un percorso riabilitativo specifico. La riabilitazione di tali pazienti potrebbe essere svolta presso queste strutture, provviste di requisiti specifici di modulo.

Nel percorso è previsto lo svolgimento di valutazioni iniziali, intermedie e finali, sui sintomi fisici, psicologici e neuropsicologici al fine di monitorare l'andamento del paziente e poterlo valutare sia da un punto di vista qualitativo che quantitativo.

La **valutazione iniziale** è importante al fine di programmare un intervento il più specifico possibile per ogni singolo paziente e comprenderà visita pneumologica e spirometria, esami strumentali, valutazione del medico fisiatra, rilevazione dei dati antropometrici, test del cammino in 6 minuti con rilevazione della SpO₂, scale di valutazione della dispnea (MMRC) e limitazione dell'attività della vita quotidiana (Barthel), valutazione sintomi psicologici (con focus su sintomatologia ansioso-depressiva e post-traumatica e sulla qualità della vita), valutazione neuropsicologica.

Le **valutazioni intermedie** hanno la finalità di stabilire eventuali modifiche al piano di intervento

La **valutazione finale** permette di quantificare i miglioramenti ottenuti tramite l'esecuzione dei test di performance fisica, valutazione della dispnea e dell'autonomia della vita quotidiana e programmazione di ulteriori follow-up.

4. Esempi di esperienze locali

Varie esperienze locali sono sorte nell'ultimo anno, finalizzate alla valutazione e cura di pazienti con Long-COVID adulti o pediatrici. In questa sezione ne sono presentati alcuni esempi. Si tratta di esperienze erogate tramite servizi di *day hospital* o ambulatoriali, la cui caratteristica principale risiede nella multidisciplinarietà dell'approccio che prevede il coinvolgimento di numerosi specialisti. Questi esempi non sono da intendersi come esaustivi di tutte le esperienze presenti a livello nazionale, ma hanno solo lo scopo di illustrare possibili caratteristiche organizzative di strutture ambulatoriali e di *day hospital* destinate alla valutazione e cura di adulti e bambini con long-COVID. I centri interessati a segnalare all'ISS le loro attività ai fini di eventuali future attività di ricerca e/o sorveglianza su long-COVID possono contattare l'ISS all'indirizzo e-mail longcovid@iss.it.

Day Hospital Post-COVID Fondazione Policlinico Gemelli IRCCS - Roma

Dal 21 aprile 2020, presso la Fondazione Policlinico Gemelli IRCCS, è stato istituito un servizio di *Day Hospital* dedicato agli individui convalescenti dal COVID-19. Tutti i pazienti con una precedente diagnosi di COVID-19 che soddisfacevano i criteri per l'interruzione della quarantena sono stati considerati idonei (apiressia per almeno 3 giorni consecutivi, miglioramento degli altri sintomi, e 2 risultati negativi del test per la SARS-CoV-2 a distanza di 24 ore). Inizialmente il servizio ha arruolato persone che avevano ricevuto le cure della fase acuta presso la Fondazione Policlinico Gemelli IRCCS. In seguito, anche i pazienti del territorio si sono rivolti al servizio per essere valutati. Il processo di cura è coordinato da un geriatra che svolge una valutazione multidimensionale del paziente. Una volta arruolato, ogni paziente è sottoposto ad una serie di valutazioni multidisciplinari che includono: valutazione pneumologica, reumatologica, gastroenterologica, otorinolaringoiatrica, neurologica e psichiatrica (75).

Clinica delle Malattie Infettive e Pneumologica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena

È stato qui istituito un percorso di diagnosi e trattamento (PDTA) della *Post-acute COVID Syndrome* (PACS) nel quale sono accolti in regime ambulatoriale, con codice di esenzione P01 (tutela della salute della collettività), i pazienti precedentemente ricoverati o sintomatici, a distanza di almeno 5 settimane dalla dimissione. Il percorso prevede una valutazione multispecialistica e multidimensionale comprendente l'identificazione dei seguenti cluster sindromici: respiratori, muscoloscheletrici, immunometabolici, neurocognitivi, sensoriali. Le indagini prevedono il prelievo, la spirometria, il test del cammino in 6 minuti, il test per valutare la funzionalità degli arti inferiori (*short physical performance battery*), la valutazione della forza muscolare con dinamometro, la composizione corporea con DEXA, lo screening per NAFLD, lo screening neurocognitivo con piattaforma COGSTATE. I pazienti sono valutati da una équipe formata da: il terapeuta occupazionale, il neuropsicologo, il dietista, lo pneumologo, l'infettivologo con competenze in valutazioni immunometaboliche. I pazienti, prima della visita, sono invitati a compilare questionari elettronici relativi a diversi *patient reported outcomes* (PROs) che vengono commentati nell'incontro vis a vis attraverso rappresentazioni con grafici a radar. Vengono in particolare valutati fragilità, resilienza, qualità di vita, ansia depressione stress, qualità del sonno. Gli operatori del servizio sono risponditori della piattaforma di counselling online www.helpCOVID.it.

Ambulatorio post-COVID ASST Monza Ospedale S. Gerardo

Per farsi carico dei pazienti con persistenza di sintomi post-COVID, l'ASST di Monza ha creato un ambulatorio di follow-up per i pazienti dimessi che è operativo da giugno 2020. L'ambulatorio, coordinato dalla Unità Operativa di Malattie Infettive, ha carattere multidisciplinare, e vede coinvolti diversi specialisti (infettivologi, pneumologi, cardiologi, geriatri, rianimatori e psicologi), al fine di identificare i problemi clinici ancora aperti e l'eventuale presenza sequele permanenti. In funzione del problema clinico rilevato attraverso la valutazione multidisciplinare, è possibile identificare lo specialista di riferimento a cui indirizzare il paziente per proseguire il percorso di approfondimento diagnostico, per le terapie necessarie, e per avviare eventuali percorsi riabilitativi se necessari.

Ospedale San Martino di Genova

L'ambulatorio "Post COVID" presso il reparto di Pneumologia del San Martino è stato aperto il 1° giugno 2020. Tutti i pazienti ospedalizzati durante la prima ondata sono stati richiamati telefonicamente. Alla visita di controllo sono stati valutati un set predefinito di esami ematochimici, TC torace HR, prove di funzionalità respiratoria con diffusione del monossido di carbonio, test del cammino dei 6 minuti, ecocardiogramma ed emogasanalisi se saturazione <al 95% in aria ambiente. I pazienti sono stati inoltre sottoposti a valutazione neurologica per valutare la presenza di disturbi del sistema nervoso centrale e/o periferico. I pazienti che, in occasione della visita di controllo, non presentavano alterazioni degli esami ed erano clinicamente asintomatici, uscivano dal follow-up. In caso contrario è stata prescritta una visita a 6 mesi, con indagini mirate in base ai sintomi e agli esami alterati, e, nel caso di persistenza di alterazioni di competenza di un altro specialista il paziente è stato inviato agli ambulatori specialistici di competenza. Il percorso di follow-up ha coinvolto un team multidisciplinare, gestito dallo specialista pneumologo, che includeva neurologo, psichiatra, psicologo, dermatologo, radiologo, fisiopatologo respiratorio, reumatologo, medico nucleare, nefrologo, cardiologo e riabilitatore. A partire dalla seconda ondata, i pazienti sono stati reclutati nel percorso di follow-up al momento della dimissione.

Ambulatorio Follow-up COVID-19 ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda di Milano

L'ambulatorio prevede la presa in carico di tutti i pazienti con pregresso ricovero ospedaliero per COVID-19 (definiti sulla base di tampone positivo per SARS-CoV-2 e diagnosi alla dimissione di COVID-19). Il percorso di presa in carico avviene dopo circa 30 giorni dalla dimissione ospedaliera. La prima visita viene eseguita da parte di uno pneumologo (nei primi mesi coadiuvati da infettivologo). A tutti i pazienti della prima ondata durante la prima visita è stato somministrato un questionario clinico, psicologico e riabilitativo, e sono stati eseguiti prelievi ematochimici, elettrocardiogramma, spirometria e test del cammino. Si sono le necessità del paziente di svolgere visite specialistiche e di iniziare un percorso di riabilitazione fisioterapica o un percorso psicologico. A seguire, a distanza di 3, 6 e 12 mesi i pazienti sono stati rivalutati ambulatorialmente e sono stati eseguiti esami ematochimici, TAC torace (se necessario), test del cammino e spirometria, ecocardiogramma e elettrocardiogramma. Per i pazienti ricoverati nel corso della seconda e terza ondata è stata garantita la prima visita e la successiva rivalutazione a 3 mesi, mentre la successiva prosecuzione del follow up è stata mantenuta solo nei pazienti con perduranti esigenze cliniche.

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - Roma

Presso la sede di Palidoro, identificata come centro di riferimento della Regione Lazio per la gestione e sorveglianza dei pazienti COVID pediatrici, è stato attivato un ambulatorio pediatrico ad accesso diretto, aperto tutti i giorni dal lunedì al venerdì e un *Day Hospital* dedicato dove vengono valutati pazienti con pregressa infezione da SARS-CoV2. L'ambulatorio è aperto a pazienti che hanno presentato forme lievi, paucisintomatiche, precedentemente ricoverati o gestiti a domicilio in isolamento fiduciario, una volta negativizzati, o superati i ventun giorni di quarantena necessari per il reinserimento in comunità secondo le attuali indicazioni ministeriali. Il *Day Hospital* viene invece riservato a pazienti che hanno presentato forme moderate-severe di COVID 19, tale da richiedere un lungo follow-up finalizzato alla rivalutazione delle problematiche presentate durante il ricovero o nelle settimane seguenti alla dimissione. Si avvale di un'équipe multispecialistica composta dal pediatra, infettivologo, reumatologo, broncopneumologo, cardiologo, neurologo, fisiatra nonché della presenza di uno psicologo/psichiatra che pianificano nelle settimane successive alla malattia il tipo di intervento e gli accertamenti ematochimici e strumentali da ripetere.

Presidio ospedaliero San Marco di Catania: ambulatorio pediatrico

L'Unità Operativa Complessa di Broncopneumologia pediatrica del presidio ospedaliero San Marco di Catania ha attivato da marzo 2021 un ambulatorio dedicato al bambino (fascia di età 0-16 anni) guarito dal COVID-19. Il bacino d'utenza è quello della Sicilia centro-orientale (province di Catania, Siracusa, Ragusa, Messina, Enna, Agrigento, Caltanissetta) e le modalità di accesso prevedono che il pediatra di libera scelta invii una mail in cui viene brevemente descritta la storia del paziente. La valutazione clinico/strumentale è di tipo multidisciplinare in quanto sono coinvolte le seguenti figure professionali: pediatra, cardiologo, fisioterapista, psicologo, infermiere. Il bambino che accede al *Day-Hospital* viene sottoposto alle seguenti indagini: anamnesi, valutazione della persistenza di sintomi ascrivibili a COVID-19, esame obiettivo, prelievo ematico, allergometria cutanea, spirometria globale, *multiple breath washout* con studio del *lung clearance index*, ecografia polmonare, ecocardiografia, questionari sulla qualità della vita, test del cammino dei 6 minuti. In relazione all'esito di tale valutazione, il paziente viene preso in carico e viene identificato un percorso terapeutico personalizzato in relazione alle criticità riscontrate.

5. Elementi essenziali di monitoraggio

Il decreto-legge Sostegni bis approvato dal Consiglio dei Ministri in data 21 maggio 2021 istituisce un protocollo nazionale di monitoraggio che prevede, senza oneri a carico dell'assistito, l'esecuzione di prestazioni di specialistica ambulatoriale, contenute nei Livelli Essenziali di Assistenza, ritenute appropriate per il monitoraggio, la prevenzione e la diagnosi precoce di eventuali esiti o complicanze legati alla pregressa malattia da COVID-19. Il fine di questa proposta è quello di garantire una presa in carico omogenea su tutto il territorio nazionale, mediante un programma di monitoraggio dedicato, delle persone che hanno avuto un quadro clinico severo COVID-19 correlato e che potrebbero nel tempo mostrare effetti cronici della malattia.

Tale monitoraggio, oltre che aspetti clinici, dovrà includere elementi epidemiologici per una valutazione del fenomeno che permetta di programmare e adottare, sulla base delle evidenze acquisite al termine del periodo di copertura previsto dal decreto-legge Sostegni bis (fine 2022), interventi di tipo strutturale capaci di fornire un'adeguata risposta ai bisogni di salute e sociali sopraggiunti.

Le prestazioni previste nel decreto comprendono una valutazione di parametri ematochimici, l'emogasanalisi, esami che valutano la funzione cardiologica (ECG Holter, Ecocardiogramma) e pneumologica (Spirometria, diffusione alveolo capillare del CO, TC del torace) e valutazioni specialistiche. Particolare attenzione è stata posta riguardo ai pazienti più anziani, per i quali, in considerazione delle condizioni di fragilità, è stata prevista la valutazione multidisciplinare. Parimenti, per i pazienti sottoposti a terapia intensiva/subintensiva è stato previsto il colloquio psicologico.

Il protocollo si riferisce specificamente ai pazienti che hanno avuto la necessità di un ricovero ospedaliero per un quadro severo di COVID-19 (polmonite interstiziale da SARS-CoV-2, con relativa insufficienza cardio-respiratoria con o senza necessità di terapia intensiva/subintensiva), in quanto questi soggetti, spesso anziani e polipatologici, presentano un maggior rischio di eventuali sequele e complicanze legate alla pregressa malattia da COVID-19.

Il decreto-legge Sostegni bis indica anche l'importanza di definire **studi mirati di raccolta dei dati per la condizione del Long-COVID**, in considerazione del fatto che l'esigenza di comprensione, analisi e studio degli esiti della malattia COVID-19 sono particolarmente rilevanti per gli effetti in termini di coordinamento delle risposte del Servizio Sanitario Nazionale. Tali studi devono prevedere una raccolta dati basata su parametri clinici, laboratoristici e strumentali uniformi e omogenei sul territorio nazionale.

6. Codifica

L'Organizzazione Mondiale della Sanità, nell'ambito di un continuo aggiornamento all'evolversi della pandemia, ha attivato, insieme a linee guida internazionali per la certificazione e classificazione (codifica) di COVID-19, codici di emergenza specifici per COVID-19 nell'ambito delle classificazioni ICD10, fra i quali è incluso un **codice specifico per la condizione "Post COVID 19"**:

- **U09.9** Condizione post-COVID-19, non specificata
Questo specifico codice non deve essere utilizzato se malattia da COVID-19 acuta è ancora presente

Inoltre l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha rilasciato i seguenti codici ICD10 per la classificazione di condizioni conseguenti al COVID-19:

- **U08.9** Anamnesi personale di COVID-19, non specificata
- **U10.9** Sindrome infiammatoria multisistemica associata a COVID-19, non specificata
 - Sindrome infiammatoria multisistemica nel bambino (MIS-C) temporalmente associata a COVID-19
 - Sindrome infiammatoria multisistemica pediatrica (SIMP) (PIMS) temporalmente associata a COVID-19
 - Sindrome simil-Kawasaki temporalmente associata a COVID-19
 - Tempesta citochinica temporalmente associata a COVID-19

I codici ICD10 sono utilizzati in Italia principalmente per la codifica delle cause di morte. I sistemi di classificazione ICD-9-CM sono invece utilizzati per la codifica delle informazioni cliniche contenute nella scheda di dimissione ospedaliera e per la remunerazione delle prestazioni ospedaliere.

Il Ministero della Salute con Decreto 28 ottobre 2020 (*Gazzetta Ufficiale* n. 26, del 1° febbraio 2021) ha integrato i sistemi di classificazione (ICD-9-CM) per la codifica delle informazioni cliniche contenute nella scheda di dimissione ospedaliera e per la remunerazione delle prestazioni ospedaliere con codici specifici per la malattia da SARS-CoV-2 (COVID-19). In questo documento è previsto un codice per identificare persone con rischi potenziali di malattia in relazione all'anamnesi familiare e personale:

- **V12.04** Anamnesi personale di malattia da SARS-CoV-2 (COVID-19)

7. Ricerca sul tema

Il Long-COVID è una condizione che è stata recentemente identificata e pertanto la conoscenza in ambito medico è ancora largamente incompleta e in rapida evoluzione (5, 52).

Dal punto di vista della ricerca le tematiche da sviluppare sono numerose, sia in ambito diagnostico, che prognostico e terapeutico.

Le linee guida del NICE e alcune pubblicazioni sul tema hanno proposto i principali quesiti in tema di Long-COVID ai quali la ricerca è chiamata a dare una risposta in futuro (5, 76, 77).

Di seguito viene proposto un elenco, in parte ripreso da queste pubblicazioni, dei principali quesiti di ricerca.

- **Definizione e inquadramento del Long-COVID**
 - Definizione della fisiopatologia della sindrome Long-COVID, con particolare riferimento alla correlazione tra sintomi e danno d'organo;
 - Quali sono i fattori clinici, laboratoristici o strumentali che possono predire il rischio di sviluppare Long-COVID, differenziando quelli preesistenti alla malattia COVID, quelli presenti in fase acuta e quelli presenti durante le prime fasi della convalescenza;
 - Qual è la prevalenza e l'incidenza del Long-COVID;
 - Quali sono le traiettorie cliniche e funzionali di Long-COVID;
 - Quali sono i sintomi che caratterizzano il Long-COVID e come si differenziano in termini di gruppi di età (in particolare bambini e anziani), sesso, gravità della malattia COVID-19 (anche in termini di pregressa ospedalizzazione in reparto COVID o in terapia intensiva), terapie effettuate durante la fase acuta;
 - Quali sono gli organi maggiormente compromessi nei pazienti che presentano Long-COVID;
 - Sviluppare e validare strumenti di screening per Long-COVID nella popolazione;
 - Sviluppare e validare strumenti di diagnosi e monitoraggio di Long-COVID;
 - Definire le principali diagnosi differenziali del Long-COVID e dei percorsi diagnostici/algoritmi che permettano di differenziare il Long-COVID dalle diagnosi alternative;
 - Quali sono le indagini diagnostiche da utilizzare nei pazienti che riferiscono sintomi compatibili con Long-COVID.

- **Storia naturale del Long-COVID**
 - Qual è la storia naturale del Long-COVID (monitoraggio longitudinale di coorti di pazienti o creazione di registri di pazienti);
 - Quali sono i motivi di reingresso in ospedale nei pazienti con Long-COVID e quali sono gli esiti clinici;
 - Qual è l'impatto del Long-COVID sul processo di invecchiamento, in termini ad esempio di accelerazione del processo stesso;
 - Qual è l'impatto del Long-COVID sul decorso e sul trattamento delle malattie preesistenti;
 - Individuare indicatori prognostici, sia clinici che di laboratorio, nel Long-COVID;

- Definire le conseguenze funzionali e psico-sociali del Long-COVID sulla autonomia funzionale, qualità della vita, salute mentale e partecipazione ad attività lavorative o sociali.
- **Trattamento**
 - Quali sono indicatori di efficacia degli interventi attuati nei pazienti con Long-COVID;
 - Quali sono gli interventi terapeutici e i percorsi gestionali che sono più efficaci nei pazienti con Long-COVID;
 - Verificare se la efficacia degli interventi varia in relazione a fasce di età, sesso, gruppi etnici o gravità dei sintomi;
 - Quali sono gli interventi multidisciplinari, inclusi quelli riabilitativi, che sono più efficaci nei pazienti con Long-COVID;
 - Quale è la efficacia dell'esercizio fisico nei pazienti con sindrome Long-COVID;
 - Quali sono le modalità più efficaci di esercizio fisico (es. aerobico, contro resistenza, multicomponente) e quale è il momento ottimale per iniziarlo;
 - Valutare se la vaccinazione previene la comparsa di Long-COVID;
 - Sviluppare modalità di coinvolgimento dei pazienti nel contribuire alla gestione del Long-COVID.

Bibliografia

- 1 <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
- 2 <https://www.ecdc.europa.eu/en/COVID-19>.
- 3 Nasserie T, Hittle M, Goodman SN. Assessment of the frequency and variety of persistent symptoms among patients with COVID-19: A systematic review. *JAMA Netw Open*. 2021 May 3;4(5):e2111417. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.11417.
- 4 Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, *et al*. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021 Mar 22. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z. Online ahead of print.
- 5 COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE Guideline, No. 188. London: 2020 Dec 18. ISBN-13: 978-1-4731-3943-5
- 6 Huang C, Huang L, Wang Y, *et al*. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021 Jan 16;397(10270):220-232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8. Epub 2021 Jan 8.
- 7 Carfi A, Bernabei R, Landi F, *et al*. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020; 324; 604-605.
- 8 Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, *et al*. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation *J Med Virol*. 2021 Feb;93(2):1013-1022.
- 9 Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, *et al*. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study *J Infect*. 2021 Mar;82(3):378-383.
- 10 Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, *et al*. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect*. 2020 Dec;81(6):e4-e6.
- 11 Oronsky B, Larson C, Hammond TC, *et al*. A review of persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021 Feb 20:1-9
- 12 Al-Ramadan A, Rabab'h O, Shah J, *et al*. Acute and post-acute neurological complications of COVID-19. *Neurol Int*. 2021 Mar 9;13(1):102-119.
- 13 Pan L, Mu M, Yang P *et al*. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: A descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol*, 2020 May;115(5):766-773.
- 14 Patell R, Bogue T, Koshy A, *et al*. Post-discharge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood*, 2020; 136: 1342-1346.
- 15 Chen X, Laurent S, Onur OA, *et al*. A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. *Journal of Neurology*, 2021 Feb;268(2):392-402. Doi: 10.1007/s00415-020-10067-3.
- 16 Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, *et al*. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. *Ann Intern Med*. 2020 Nov 11;M20-5661. doi: 10.7326/M20-5661. Online ahead of print.
- 17 Arca KN, Starling AJ. Treatment-refractory headache in the setting of COVID-19 pneumonia: migraine or meningoencephalitis? *Case Report SN Compr Clin Med*. 2020 Jun 25:1-4.
- 18 Belvis R. Headaches during COVID-19: my clinical case and review of the literature. *Headache* 2020 Jul;60(7):1422-1426.
- 19 Bolay H, Gül A, Baykan B. COVID-19 is a Real Headache! *Headache*. 2020 Jul;60(7):1415-1421.
- 20 Heneka MT, Golenbock D, Latz E, *et al*. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res Ther*. 2020 Jun 4;12(1):69
- 21 Ritchie K, Chan D, Watermeyer T. The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage? *Brain Commun*. 2020 May 28;2(2):fcaa069
- 22 Graham EL, Clark JR, Orban ZS, *et al*. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized COVID-19 "long haulers". *Ann Clin Transl Neurol*. 2021 Mar 23. doi: 10.1002/acn3.51350

- 23 Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, *et al.* Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)*. 2021 Jan;21(1):e63-e67.
- 24 Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, Poletti S, Vai B, Bollettini I, Melloni EMT, Furlan R, Ciceri F, Rovere-Querini P; COVID-19 BioB Outpatient Clinic Study group, Benedetti F. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors *Brain Behav Immun*. 2020 Oct;89:594-600.
- 25 Rogers JP, Chesney E, Oliver D, *et al.* Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic *Lancet Psychiatry*. 2020 Jul;7(7):611-627.
- 26 Koffis K, Williams Roberson S, Wilson JE, *et al.* COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic *Crit Care*. 2020 Apr 28;24(1):176.
- 27 Kaseda ET, Levin AJ. Post-traumatic stress disorder: A differential diagnostic consideration for COVID-19 survivors. *Clin Neuropsychol Oct-Nov 2020*;34(7-8):1498-1514.
- 28 Kubanov AA, Deryabin DG. Skin manifestations in COVID-19 provide a clue for disease's pathophysiology understanding. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Sep 1. doi: 10.1111/jdv.16902
- 29 Roberts LN, Whyte MB, Georgiou L, *et al.* Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19. *Blood*, 2020 Sep 10;136(11):1347-1350.
- 30 Brancatella A, Ricci D, Viola N, *et al.* Subacute thyroiditis after SARS-CoV-2 Infection *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jul 1;105(7):dgaa276.
- 31 Carsetti R, Quintarelli C, Quinti I, *et al.* The immune system of children: the key to understanding SARS-CoV-2 susceptibility? *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; 4: 414-416. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30135-8.
- 32 Sinaei R, Pezeshki S, Parvaresh S, *et al.* Why COVID-19 is less frequent and severe in children: a narrative review. *World J Pediatr*. 2021; 17: 10-20. doi: 10.1007/s12519-020-00392-y.
- 33 Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JCC, *et al.* Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature*. 2021; 591: 639-644. doi: 10.1038/s41586-021-03207-w.
- 34 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>.
- 35 Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare COVID-19. Indicazioni ad interim su malattia di Kawasaki e sindrome infiammatoria acuta multisistemica in età pediatrica e adolescenziale nell'attuale scenario emergenziale da infezione da SARS-CoV-2. Rapporto ISS COVID-19, n. 29/2020. https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID-19+29_2020+%282%29.pdf/676c45b8-47db-3677-b3d4-8d04c41c5253?t=1591606064479.
- 36 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 2; *Arthritis Rheumatol*. 2021; 73:e13-e29. doi: 10.1002/art.41616.
- 37 Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20: 453-454. doi: 10.1038/s41577-020-0367-5.
- 38 Brodin P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nature Medicine*; 2021; 27: 28-33.
- 39 Ludvigsson JF. Case report and systematic review suggest that children may experience similar Long-term effects to adults after clinical COVID-19. *Acta Paediatr*. 2021; 110: 914-921. doi: 10.1111/apa.15673.
- 40 Orgilés M, Morales A, Delvecchio E, *et al.* Immediate Psychological Effects of the COVID-19 Quarantine in Youth From Italy and Spain; *Front Psychol*. 2020; 11: 579038. doi: 10.3389/fpsyg.2020.579038. eCollection 2020
- 41 Office for National Statistics (2021). Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK: 1 April 2021. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronavirusCOVID19infectionintheuk/1april2021>.

- 42 Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, *et al.* Preliminary evidence on Long COVID in children. MedRxiv, 26 gennaio 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.01.23.21250375>.
- 43 Uccella S, De Carli F, Nobili L. Impatto psicologico e comportamentale sui bambini delle famiglie in Italia. 2020, disponibile al sito web: <http://www.gaslini.org/wp-content/uploads/2020/06/Indagine-Irccs-Gaslini.pdf>
- 44 Martinerie L, Bernoux D, Giovannini-Chami L, *et al.* To each child their own coronavirus. BMJ 2020; 371: m4578 | doi: 10.1136/bmj.m4578
- 45 Sinha I, Bennett D, Taylor-Robinson DC. Children are being sidelined by COVID-19. They must not be left behind in its aftermath. BMJ 2020; 369: m2061 doi: 10.1136/bmj.m2061
- 46 Taquet M, Luciano S, Geddes JR, *et al.* Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. Lancet Psychiatry, 2021; 8: 130-140. doi:10.1016/S2215-0366(20)30462-4.
- 47 Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, *et al.* Attributes and predictors of long COVID. Nat Med. 2021 Mar 10. doi: 10.1038/s41591-021-01292-y. Online ahead of print.
- 48 Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, *et al.* Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network - United States, March-June 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Jul 31;69(30):993-998. doi: 10.15585/mmwr.mm6930e1.
- 49 Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, *et al.* Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? ERJ Open Res. 2020 Oct 26;6(4):00542-2020. doi: 10.1183/23120541.00542-2020. eCollection 2020 Oct. PMID: 33257910.
- 50 PHOSP-COVID Collaborative Group. Physical, cognitive and mental health impacts of COVID-19 following hospitalisation – a multi-centre prospective cohort study. medRxiv, March 25, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.03.22.21254057>.
- 51 Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ, *et al.* Sequelae in adults at 6 months After COVID-19 infection. JAMA Netw Open. February 19 2021;4(2):e210830. <https://www.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0830>.
- 52 World Health Organization. Health systems and policy analysis. Policy brief 39. In the wake of the pandemic. Preparing for Long COVID. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/339629/Policy-brief-39-1997-8073-eng.pdf>
- 53 Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, *et al.* Characterising long-term COVID-19: a rapid living systematic review. medRxiv 2020. 12.08.20246025; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.08.20246025>
- 54 Buonsenso D, Espuny Pujol F, Munblit D, *et al.* Clinical characteristics, activity levels and mental health problems in children with Long COVID: a survey of 510 children. Preprints 2021, 2021030271. <https://www.doi.org/10.20944/preprints202103.0271.v1>.
- 55 Gudbjartsson DF, Norddahl GL, Melsted P, *et al.* Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 in Iceland. N Engl J Med. 2020 Oct 29;383(18):1724-1734. doi: 10.1056/NEJMoa2026116. Epub 2020 Sep 1.
- 56 Society of Critical Care Medicine. Post-intensive care syndrome. Mount Prospect, IL: Society of Critical Care Medicine <https://www.sccm.org/MyICUCare/THRIVE/Postintensive-Care-Syndrome>
- 57 Desai SV, Law TJ, Needham DM. Long-term complications of critical care. Crit Care Med. 2011 Feb;39(2):371-9. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181fd66e5.
- 58 Ministero della Salute. Telemedicina, linee di indirizzo nazionali. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2129_allegato.pdf
- 59 Callard F, Perego E. How and why patients made Long COVID. Social Science and Medicine, Volume 268, January 2021, 113426.
- 60 Body Politic. COVID-19 support group. <https://www.wearebodypolitic.com/COVID19>.
- 61 Jensen L. “Just stay at home” was lonely and terrifying. BMJ 2020;371: m3807.
- 62 Body Politic. LongCOVIDSOS. <https://www.longCOVIDSOS.org/>.

- 63 Petrangolini C, Cicchetti A, *et al.* L'impegno delle associazioni pazienti nell'emergenza COVID-19 Risultati dell'indagine nazionale sul ruolo delle associazioni pazienti. ALTEMS, Maggio 2020. https://altems.unicatt.it/altems-Associazioni%20e%20COVID-19_report%20ALTEMS_FINALE.pdf.
- 64 Simpson F, Lokugamage AU. Counting long COVID in children. BMJ Opinion 2020. <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/10/16/counting-long-COVID-in-children>.
- 65 National Institute for Health Research. Living with COVID19 – Second review. 16 March 2021. doi: 10.3310/themedreview_45225. <https://evidence.nihr.ac.uk/themedreview/living-with-COVID19-second-review/>.
- 66 Marques de Miranda D, Da Silva Athanasio B, Sena Oliveira AC, Simoes-e-Silva AC. How is COVID-19 pandemic impacting mental health of children and adolescents? International Journal of Disaster Risk Reduction. 2020; 51: 101845.
- 67 Ministero dell'Istruzione e SIP. Progetto "IdO con Voi". <https://www.ortofonologia.it/ido-con-voi/>.
- 68 A. Licari, D. Peroni - Manuale di prevenzione e gestione dei danni indiretti nei bambini ai tempi del COVID-19; SIPPS – SIAIP 2021. <https://www.aieop.org/web/uploads/2021/03>.
- 69 Rapporto ISS COVID-19 n. 60/2020. Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare COVID-19 Indicazioni ad interim per servizi sanitari di telemedicina in pediatria durante e oltre la pandemia COVID-19. https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID-19+60_2020.pdf/6b4dfc13-fc37-fadd-3388-b93aef43a15d?t=1602857089054.
- 70 Wang C, Pan R, Wan X, *et al.* A Longitudinal Study on the Mental Health of General Population during the COVID-19 Epidemic in China. Brain, Behavior, and Immunity. 2020; <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.028>, 0–1.
- 71 Wang C, Pan R, Wan X, *et al.* Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of the 2019 coronavirus disease (COVID-19) epidemic among the general population in China, Int. J. Environ. Res. Publ. Health 2020; 17: 1729. <https://doi.org/10.3390/ijerph17051729>.
- 72 Liang L, Ren H, Cao R, *et al.* The effect of COVID-19 on youth mental health, Psychiatr. Q. 2020. <https://doi.org/10.1007/s11126-020-09744-3>.
- 73 Alvis L, Douglas R, Shook NJ, Oosterhoff B. Adolescents' Prosocial Experiences during the COVID-19 Pandemic: Associations with Mental Health and Community Attachments. Prosocial Behavior And Adolescent Health, 2020, <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>.
- 74 Spinicci M, Vellere I, Graziani L, *et al.* Clinical and Laboratory Follow-up After Hospitalization for COVID-19 at an Italian Tertiary Care Center. Open Forum Infectious Diseases 2021; 8: 3, ofab049. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab049>.
- 75 Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Post-COVID-19 global health strategies: the need for an interdisciplinary approach. Aging Clin Exp Res. 2020; 32: 1613-1620. doi:10.1007/s40520-020-01616-x.
- 76 Kondratiuk AL, Pillay TD, Kon OM, Lalvani A. A conceptual framework to accelerate the clinical impact of evolving research into long COVID. Lancet Infect Dis. 2021; S1473-3099 (21): 00136-5.
- 77 Carson G; Long COVID Forum Group. Research priorities for Long COVID: refined through an international multi-stakeholder forum. BMC Med. 2021; 19 (1): 84.

Rapporti ISS COVID-19

Accessibili da <https://www.iss.it/rapporti-covid-19>

2021

1. Fabiani M, Onder G, Boros S, Spuri M, Minelli G, Urdiales AM, Andrianou X, Riccardo F, Del Manso M, Petrone D, Palmieri L, Vescio MF, Bella A, Pezzotti P. *Il case fatality rate dell'infezione SARS-CoV-2 a livello regionale e attraverso le differenti fasi dell'epidemia in Italia. Versione del 20 gennaio 2021*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporto ISS COVID-19 n. 1/2021).
2. Giusti A, Zambri F, Marchetti F, Corsi E, Preziosi J, Sampaolo L, Pizzi E, Taruscio D, Salerno P, Chiantera A, Colacurci N, Davanzo R, Mosca F, Petrini F, Ramenghi L, Vicario M, Villani A, Viora E, Zanetto F, Chapin EM, Donati S. *Indicazioni ad interim per gravidanza, parto, allattamento e cura dei piccolissimi di 0-2 anni in risposta all'emergenza COVID-19. Aggiornamento del Rapporto ISS COVID-19 n. 45/2020. Versione 5 febbraio 2021*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporto ISS COVID-19 n. 2/2021).
3. Gruppo di lavoro ISS Bioetica COVID-19. *Aspetti di etica nella sperimentazione di vaccini anti-COVID-19. Versione del 18 febbraio 2021*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporto ISS COVID-19 n. 3/2021).
4. Gruppo di lavoro ISS Prevenzione e controllo delle Infezioni. *Indicazioni ad interim sulle misure di prevenzione e controllo delle infezioni da SARS-COV-2 in tema di varianti e vaccinazione anti COVID-19. Versione dell'8 marzo 2021*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19 n. 4/ 2021).
5. Gruppo Tecnico Nazionale PASSI e PASSI d'Argento. *PASSI e PASSI d'Argento e la pandemia COVID-19. Versione del 9 marzo 2021*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporto ISS COVID-19 n. 5/2021).
6. Gruppo di lavoro ISS Bioetica COVID-19. *Assistenza sociosanitaria residenziale agli anziani non autosufficienti: profili bioetici e biogiuridici. Versione del 10 marzo 2021*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporto ISS COVID-19 n. 6/2021).
7. Torre M, Urakcheeva I, Ciminello E, Aprato A, Favella L, Ferro S, Ercolanoni M, Leoni O, Picus R, Armaroli C, Molinari M, Bachini L, Gemmi F, Germinario C, Moretti B, Allotta A, Boniforti F, Ceccarelli S, Laricchiuta P. *Impatto dell'emergenza COVID-19 sui volumi di attività della chirurgia protesica ortopedica in sette Regioni italiane. Versione del 17 marzo 2021*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporto ISS COVID-19 n. 7/2021).
8. Agrimi U, Bertinato L, Brambilla G, Minelli G, Settimo G, Brusaferrò S, Brusco A, D'Amario S, Boccuni F, Rondinone BM, Tomao P, Vonesch N, Iavicoli S, Di Leone G, De Nitto S, Napolano F, Rizzo L, Lagravinese D, Cornaggia N, Savi S, Russo F. *Attivazione di un piano mirato di prevenzione, sulle misure anti contagio e sulla gestione dei focolai di infezione da COVID-19 negli impianti di macellazione e sezionamento: nota metodologica ad interim. Versione dell'8 aprile 2021*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021 (Rapporto ISS COVID-19 n. 8/ 2021).
9. D'Ancona F, Isonne C, Lia L, Urdiales AM, Onder G, Vanacore N, Bellentani MD, Caraglia A, D'Alisera A, Iera J, Sabbatucci M, Spizzichino M, Benini F, Pizzuto M, Scaccabarozzi G, Pucciarelli G. *Indicazioni per la prevenzione delle infezioni da SARS-CoV-2 negli hospice e nelle cure palliative domiciliari. Aggiornamento del Rapporto ISS COVID-19 n. 62/2020. Versione del 21 aprile 2021*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporto ISS COVID-19 n. 9/2021).
10. Gruppo di Lavoro ISS Cause di morte COVID-19, Gruppo di lavoro Sovrintendenza sanitaria centrale – INAIL, ISTAT. *COVID-19: rapporto ad interim su definizione, certificazione e classificazione delle cause di morte. Aggiornamento del Rapporto ISS COVID-19 n. 49/2020. Versione del 26 aprile 2021*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporto ISS COVID-19 n. 10/2021).
11. Gruppo di lavoro ISS Ambiente e Qualità dell'aria indoor. *Indicazioni ad interim per la prevenzione e gestione degli ambienti indoor in relazione alla trasmissione dell'infezione da virus SARS-CoV-2. Aggiornamento del Rapporto ISS COVID-19 n. 5/2020 Rev. 2. Versione del 18 aprile 2021*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporto ISS COVID-19, n. 11/2021).

12. Draisci R, Attias L, Baldassarri L, Catone T, Cresti R, Fidente RM, Marcello I, Buonanno G, Bertinato L. *Raccomandazioni ad interim sulla sanificazione di strutture non sanitarie nell'attuale emergenza COVID-19: ambienti/superfici. Aggiornamento del Rapporto ISS COVID-19 n. 25/2020. Versione del 20 maggio 2021. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporto ISS COVID-19, n. 12/2021).*
13. Gruppo di lavoro ISS Cause di morte COVID-19. *Procedura per l'esecuzione di riscontri diagnostici in pazienti deceduti con infezione da SARS-CoV-2. Aggiornamento del Rapporto ISS COVID-19 n. 6/2020. Versione del 26 maggio 2021. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporto ISS COVID-19, n. 13/2021).*
14. Giansanti D, Pirrera A, Renzoni A, Meli P, Grigioni M, De Santis M, Taruscio D. *Tecnologie a sostegno di fragilità, disabilità e malattie rare: sviluppo e somministrazione di un sondaggio durante l'emergenza epidemica COVID-19. Versione del 18 giugno 2021. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporto ISS COVID-19 n. 14/2021).*
15. 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)*

2020

1. Gruppo di lavoro ISS Prevenzione e controllo delle Infezioni. *Indicazioni ad interim per l'effettuazione dell'isolamento e della assistenza sanitaria domiciliare nell'attuale contesto COVID-19. Versione del 24 luglio 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n. 1/2020 Rev.).*
2. Gruppo di lavoro ISS Prevenzione e controllo delle Infezioni. *Indicazioni ad interim per un utilizzo razionale delle protezioni per infezione da SARS-CoV-2 nelle attività sanitarie e sociosanitarie (assistenza a soggetti affetti da COVID-19) nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2. Versione del 10 maggio 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n. 2/2020 Rev. 2).*
3. Gruppo di lavoro ISS Ambiente e Gestione dei Rifiuti. *Indicazioni ad interim per la gestione dei rifiuti urbani in relazione alla trasmissione dell'infezione da virus SARS-CoV-2. Versione del 31 maggio 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n. 3/2020 Rev. 2).*
4. Gruppo di lavoro ISS Prevenzione e controllo delle Infezioni. *Indicazioni ad interim per la prevenzione e il controllo dell'infezione da SARS-CoV-2 in strutture residenziali sociosanitarie e socioassistenziali. Versione del 24 agosto 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n. 4/2020 Rev. 2).*
5. Gruppo di lavoro ISS Ambiente e Qualità dell'aria indoor. *Indicazioni ad per la prevenzione e gestione degli ambienti indoor in relazione alla trasmissione dell'infezione da virus SARS-CoV-2. Versione del 25 maggio 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 5/2020 Rev. 2).*
6. Gruppo di lavoro ISS Cause di morte COVID-19. *Procedura per l'esecuzione di riscontri diagnostici in pazienti deceduti con infezione da SARS-CoV-2. Versione del 23 marzo 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 6/2020).*
7. Gruppo di lavoro ISS Biocidi COVID-19 e Gruppo di lavoro ISS Ambiente e Rifiuti COVID-19. *Raccomandazioni per la disinfezione di ambienti esterni e superfici stradali per la prevenzione della trasmissione dell'infezione da SARS-CoV-2. Versione del 29 marzo 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 7/2020).*
8. Osservatorio Nazionale Autismo ISS. *Indicazioni ad interim per un appropriato sostegno delle persone nello spettro autistico nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2. Versione del 30 aprile 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 8/2020 Rev.).*
9. Gruppo di Lavoro ISS Ambiente – Rifiuti COVID-19. *Indicazioni ad interim sulla gestione dei fanghi di depurazione per la prevenzione della diffusione del virus SARS-CoV-2. Versione del 3 aprile 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 9/2020).*
10. Gruppo di Lavoro ISS Ambiente-Rifiuti COVID-19. *Indicazioni ad interim su acqua e servizi igienici in relazione alla diffusione del virus SARS-CoV-2. Versione del 7 aprile 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 10/2020).*

11. Gruppo di Lavoro ISS Diagnostica e sorveglianza microbiologica COVID-19: aspetti di analisi molecolare e sierologica. *Raccomandazioni per il corretto prelievo, conservazione e analisi sul tampone oro/rino-faringeo per la diagnosi di COVID-19. Versione del 29 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 11/2020 Rev 2).
12. Gabbrielli F, Bertinato L, De Filippis G, Bonomini M, Cipolla M. *Indicazioni ad interim per servizi assistenziali di telemedicina durante l'emergenza sanitaria COVID-19. Versione del 13 aprile 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 12/2020).
13. Gruppo di lavoro ISS Ricerca traslazionale COVID-19. *Raccomandazioni per raccolta, trasporto e conservazione di campioni biologici COVID-19. Versione del 15 aprile 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 13/2020).
14. Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare COVID-19. *Indicazioni ad interim per un appropriato sostegno delle persone con enzimopenia G6PD (favismo) nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2. Versione del 14 aprile 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 14/2020).
15. Gruppo di lavoro ISS Farmaci COVID-19. *Indicazioni relative ai rischi di acquisto online di farmaci per la prevenzione e terapia dell'infezione COVID-19 e alla diffusione sui social network di informazioni false sulle terapie. Versione del 16 aprile 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 15/2020).
16. Gruppo di lavoro ISS Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare COVID-19. *Animali da compagnia e SARS-CoV-2: cosa occorre sapere, come occorre comportarsi. Versione del 19 aprile 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 16/2020).
17. Gruppo di lavoro ISS Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare COVID-19. *Indicazioni ad interim sull'igiene degli alimenti durante l'epidemia da virus SARS-CoV-2. Versione del 19 aprile 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 17/2020).
18. Gruppo di lavoro ISS Ricerca traslazionale COVID-19. *Raccomandazioni per la raccolta e analisi dei dati disaggregati per sesso relativi a incidenza, manifestazioni, risposta alle terapie e outcome dei pazienti COVID-19. Versione del 26 aprile 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 18/2020).
19. Gruppo di lavoro ISS Biocidi COVID-19. *Raccomandazioni ad interim sui disinfettanti nell'attuale emergenza COVID-19: presidi medico-chirurgici e biocidi. Versione del 13 luglio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 19/2020 Rev.).
20. Gruppo di Lavoro ISS Prevenzione e Controllo delle Infezioni. *Indicazioni ad interim per la sanificazione degli ambienti interni nel contesto sanitario e assistenziale per prevenire la trasmissione di SARS-CoV 2. Versione del 7 luglio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 20/2020 Rev. 2).
21. Ricci ML, Rota MC, Scaturro M, Veschetti E, Lucentini L, Bonadonna L, La Mura S. *Guida per la prevenzione della contaminazione da Legionella negli impianti idrici di strutture turistico recettive e altri edifici ad uso civile e industriale, non utilizzati durante la pandemia COVID-19. Versione del 3 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 21/2020).
22. Gruppo di lavoro ISS Salute mentale ed emergenza COVID-19 *Indicazioni ad interim per un appropriato supporto degli operatori sanitari e sociosanitari durante lo scenario emergenziale SARS-CoV-2. Versione del 28 maggio.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 22/2020 Rev.).
23. Gruppo di lavoro ISS Salute mentale ed emergenza COVID-19 *Indicazioni di un programma di intervento dei Dipartimenti di Salute Mentale per la gestione dell'impatto dell'epidemia COVID-19 sulla salute mentale. Versione del 6 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 23/2020).
24. Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare COVID-19. *Indicazioni ad interim per una appropriata gestione dell'ipoadrenalismo in età pediatrica nell'attuale scenario emergenziale da infezione da SARS-CoV-2. Versione del 10 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 24/2020).
25. Gruppo di Lavoro ISS Biocidi COVID-19. *Raccomandazioni ad interim sulla sanificazione di strutture non sanitarie nell'attuale emergenza COVID-19: superfici, ambienti interni e abbigliamento. Versione del 15 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 25/2020).
26. Gruppo di Lavoro ISS Ambiente e Rifiuti. *Indicazioni ad interim sulla gestione e smaltimento di mascherine e guanti monouso provenienti da utilizzo domestico e non domestico. Versione del 18 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 26/2020).

27. Ricci ML, Rota MC, Scaturro M, Nardone M, Veschetti E, Lucentini L, Bonadonna L, La Mura S. *Indicazioni per la prevenzione del rischio Legionella nei riuniti odontoiatrici durante la pandemia da COVID-19. Versione del 17 maggio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 27/2020).
28. Gruppo di Lavoro ISS Test Diagnostici COVID-19 e Gruppo di Lavoro ISS Dispositivi Medici COVID-19. *Dispositivi diagnostici in vitro per COVID-19. Parte 1: normativa e tipologie. Versione del 18 maggio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 28/2020).
29. Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare COVID-19. *Indicazioni ad interim su malattia di Kawasaki e sindrome infiammatoria acuta multisistemica in età pediatrica e adolescenziale nell'attuale scenario emergenziale da infezione da SARS-CoV-2. Versione 21 maggio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 29/2020).
30. Gruppo di lavoro Salute mentale ed emergenza COVID-19. *Indicazioni sull'intervento telefonico di primo livello per l'informazione personalizzata e l'attivazione dell'empowerment della popolazione nell'emergenza COVID-19. Versione del 14 maggio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 30/2020).
31. Gruppo di lavoro Salute mentale ed emergenza COVID-19. *Indicazioni ad interim per il supporto psicologico telefonico di secondo livello in ambito sanitario nello scenario emergenziale COVID-19. Versione del 26 maggio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 31/2020).
32. Gruppo di lavoro ISS Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare COVID-19. *Indicazioni ad interim sul contenimento del contagio da SARS-CoV-2 e sull'igiene degli alimenti nell'ambito della ristorazione e somministrazione di alimenti. Versione del 27 maggio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 32/2020).
33. Gruppo di Lavoro ISS Ambiente-Rifiuti COVID-19. *Indicazioni sugli impianti di ventilazione/climatizzazione in strutture comunitarie non sanitarie e in ambienti domestici in relazione alla diffusione del virus SARS-CoV-2. Versione del 25 maggio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 33/2020).
34. Gruppo di Lavoro Bioetica COVID-19. *Sorveglianza territoriale e tutela della salute pubblica: alcuni aspetti etico-giuridici. Versione del 25 maggio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 34/2020).
35. Gruppo di Lavoro Bioetica COVID-19. *Il Medico di Medicina Generale e la pandemia di COVID-19: alcuni aspetti di etica e di organizzazione. Versione del 25 maggio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 35/2020).
36. Gruppo di Lavoro ISS Ambiente-Rifiuti COVID-19. *Indicazioni sulle attività di balneazione, in relazione alla diffusione del virus SARS-CoV-2. Versione del 31 maggio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 36/2020).
37. Gruppo di Lavoro ISS Ambiente-Rifiuti COVID-19. *Indicazioni per le piscine, di cui all'Accordo 16/1/2003 tra il Ministro della salute, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, in relazione alla diffusione del virus SARS-CoV-2. Versione del 31 maggio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 37/2020).
38. Silano M, Bertinato L, Boirivant M, Pocchiari M, Taruscio D, Corazza GR, Troncone R *Indicazioni ad interim per un'adeguata gestione delle persone affette da celiachia nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2. Versione del 29 maggio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 38/2020).
39. Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare COVID-19 *Censimento dei bisogni (23 marzo - 5 aprile 2020) delle persone con malattie rare in corso di pandemia da SARS-CoV-2. Versione del 30 maggio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 39/2020).
40. Gruppo di Lavoro Bioetica COVID-19. *Comunicazione in emergenza nei reparti COVID-19. Aspetti di etica. Versione del 25 maggio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 40/2020).
41. Gruppo di lavoro ISS Salute mentale ed emergenza COVID-19. *Indicazioni per prendersi cura delle difficoltà e dei bisogni dei familiari di pazienti ricoverati in reparti ospedalieri COVID-19. Versione del 29 maggio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 41/2020).
42. Gruppo di Lavoro ISS Bioetica COVID-19. *Protezione dei dati personali nell'emergenza COVID-19. Versione del 28 maggio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 42/2020).

43. Gruppo di lavoro ISS Salute mentale ed emergenza COVID-19. *Indicazioni ad interim per un appropriato sostegno della salute mentale nei minori di età durante la pandemia COVID-19. Versione del 31 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 43/2020).
44. Gruppo di lavoro ISS Salute mentale ed emergenza COVID-19. *Indicazioni di un programma di intervento per la gestione dell'ansia e della depressione perinatale nell'emergenza e post emergenza COVID-19. Versione del 31 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 44/2020).
45. Giusti A, Zambri F, Marchetti F, Sampaolo L, Taruscio D, Salerno P, Chiantera A, Colacurci N, Davanzo R, Mosca F, Petrini F, Ramenghi L, Vicario M, Villani A, Viora E, Zanetto F, Donati S. *Indicazioni ad interim per gravidanza, parto, allattamento e cura dei piccolissimi 0-2 anni in risposta all'emergenza COVID-19. Versione 31 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19 n. 45/2020).
46. Gruppo di Lavoro ISS Test Diagnostici COVID-19 e Gruppo di Lavoro ISS Dispositivi Medici COVID-19. *Dispositivi diagnostici in vitro per COVID-19. Parte 2: evoluzione del mercato e informazioni per gli stakeholder. Versione del 23 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 46/2020).
47. Gruppo di Lavoro ISS Bioetica COVID-19. *Etica della ricerca durante la pandemia di COVID-19: studi osservazionali e in particolare epidemiologici. Versione del 29 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 47/2020).
48. Gruppo di Lavoro Immunologia COVID-19. *Strategie immunologiche ad interim per la terapia e prevenzione della COVID-19. Versione del 4 giugno 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 48/2020).
49. Gruppo di Lavoro ISS Cause di morte COVID-19, Gruppo di lavoro Sovrintendenza sanitaria centrale – INAIL, ISTAT. *COVID-19: rapporto ad interim su definizione, certificazione e classificazione delle cause di morte. Versione dell'8 giugno 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 49/2020).
50. Perilli R, Grigioni M, Porta M, Cruciani F, Bandello F, Mastropasqua L, Consoli A. *Contributo dell'innovazione tecnologica alla sicurezza del paziente diabetico da sottoporre ad esame del fondo oculare in tempi di COVID-19. Versione del 24 giugno 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 50/2020 Rev.).
51. Gruppo di Lavoro ISS Farmaci COVID-19. *Integratori alimentari o farmaci? Regolamentazione e raccomandazioni per un uso consapevole in tempo di COVID-19. Versione del 31 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 51/2020).
52. Gruppo di lavoro SISVet-ISS. *Protocollo di gestione dell'emergenza epidemiologica da SARS-CoV-2 nelle strutture veterinarie universitarie. Versione dell'11 giugno 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 52/2020).
53. Filia A, Urdiales AM, Rota MC. *Guida per la ricerca e gestione dei contatti (contact tracing) dei casi di COVID-19. Versione del 25 giugno 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 53/2020).
54. Giansanti D, D'Avenio G, Rossi M, Spurio A, Bertinato L, Grigioni M. *Tecnologie a supporto del rilevamento della prossimità: riflessioni per il cittadino, i professionisti e gli stakeholder in era COVID-19. Versione del 31 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 54/2020).
55. Cisbani E, Dini V, Grande S, Palma A, Rosi A, Tabocchini MA, Gasparrini F, Oracchio A. *Stato dell'arte sull'impiego della diagnostica per immagini per COVID-19. Versione del 7 luglio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 55/2020).
56. Gruppo di lavoro ISS-INAIL. *Focus on: utilizzo professionale dell'ozono anche in riferimento al COVID-19. Versione del 21 luglio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 56/2020).
57. Gruppo di lavoro ISS Formazione COVID-19. *Formazione per la preparedness nell'emergenza COVID-19: il case report dell'Istituto Superiore di Sanità. Versione del 31 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 57/2020).
58. Gruppo di Lavoro ISS, Ministero della Salute, Ministero dell'Istruzione, INAIL, Fondazione Bruno Kessler, Regione Emilia-Romagna, Regione Veneto, R. *Indicazioni operative per la gestione di casi e focolai di SARS-CoV-2 nelle scuole e nei servizi educativi dell'infanzia. Versione del 28 agosto 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 58/2020 Rev.).

59. Gruppo di lavoro ISS Bioetica COVID-19. *Supporto digitale al tracciamento dei contatti (contact tracing) in pandemia: considerazioni di etica e di governance. Versione del 17 settembre 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 59/2020).
60. Gabbrielli F, Capello F, Tozzi AE, Rabbone I, Caruso M, Garioni M, Taruscio D, Bertinato L, Scarpa M. *Indicazioni ad interim per servizi sanitari di telemedicina in pediatria durante e oltre la pandemia COVID-19. Versione del 10 ottobre 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 60/2020).
61. Tavolo per il monitoraggio e implementazione del Piano Nazionale delle Demenze. *Indicazioni ad interim per un appropriato sostegno alle persone con demenza nell'attuale scenario della pandemia di COVID-19. Versione del 23 ottobre 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 61/2020).
62. D'Ancona F, Isonne C, Lia L, Urdiales AM, Onder G, Vanacore N, Bellentani MD, Caraglia A, D'Alisera A, Iera J, Sabbatucci M, Spizzichino M, Benini F, Pizzuto M, Scaccabarozzi G, Pucciarelli G. *Indicazioni per la prevenzione delle infezioni da SARS-CoV-2 negli hospice e nelle cure palliative domiciliari. Versione del 15 dicembre 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 62/2020).
63. Rota MC, Bellino S, Vescio MF, Del Manso M, Andrianou X, Urdiales AM, Spuri M, Fabiani M, Bella A, Riccardo F, Pezzotti P. *Apertura delle scuole e andamento dei casi confermati di SARS-CoV-2: la situazione in Italia. Versione del 30 dicembre 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 63/2020).