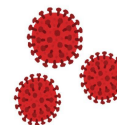


Coronaviridae



Diversi tipi di virus nella famiglia con differenti manifestazioni cliniche (respiratorie / gastro-intestinali) e gravità (da lieve a grave).

Nella famiglia:

HCoV-...(229E, OC43)	Raffreddore comune	1965
SARS-CoV-1	Sindrome respiratoria acuta grave + gastroenterite	2003
MERS-CoV	Sindrome respiratoria mediorientale da coronavirus	2012
SARS-CoV-2	COVID-19: sintomi al tratto respiratorio superiore e inferiore e sintomi gastrointestinali	2019



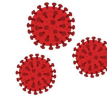
Il coronavirus fa parte della famiglia dei *coronaviridae*. Molti di questi virus non sono considerati preoccupanti per l'uomo e causano spesso infezioni al tratto respiratorio superiore. Il primo virus della stessa famiglia che ha destato preoccupazione è stato il SARS-COV-1 che si diffuse nel 2003. Grazie alle analogie genetiche (circa il 79%) tra il virus SARS-COV-1 del 2003 e il virus SARS-COV-2 del 2019, molto di tutto quello che sappiamo oggi di questo nuovo virus proviene da studi effettuati sul primo SARS. Nonostante le somiglianze genetiche però ci sono alcune differenze essenziali che rendono i due virus diversi per contagiosità e letalità.

La SARS era decisamente più letale (tasso di mortalità del 10%) ma non così contagiosa come risulta essere il SARS-CoV-2.

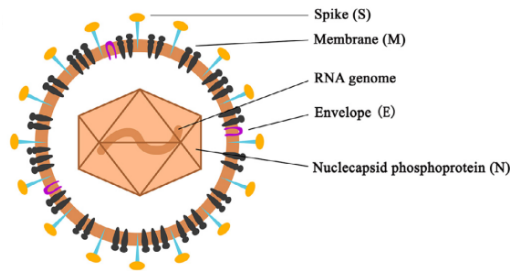
E' utile menzionare inoltre che tra SARS-COV-1 e SARS-COV-2, nel 2012 si è scoperta la MERS (Middle-East Respiratory Syndrome, **sindrome respiratoria mediorientale da coronavirus**) sempre della stessa famiglia e anche questa più letale dell'attuale virus in circolazione, ma principalmente circoscritta solamente a persone venute in contatto con i cammelli.

Oggi ci troviamo ad affrontare il SARS-CoV-2 chiamato più comunemente COVID19 dalla malattia che provoca.

SARS-CoV-2



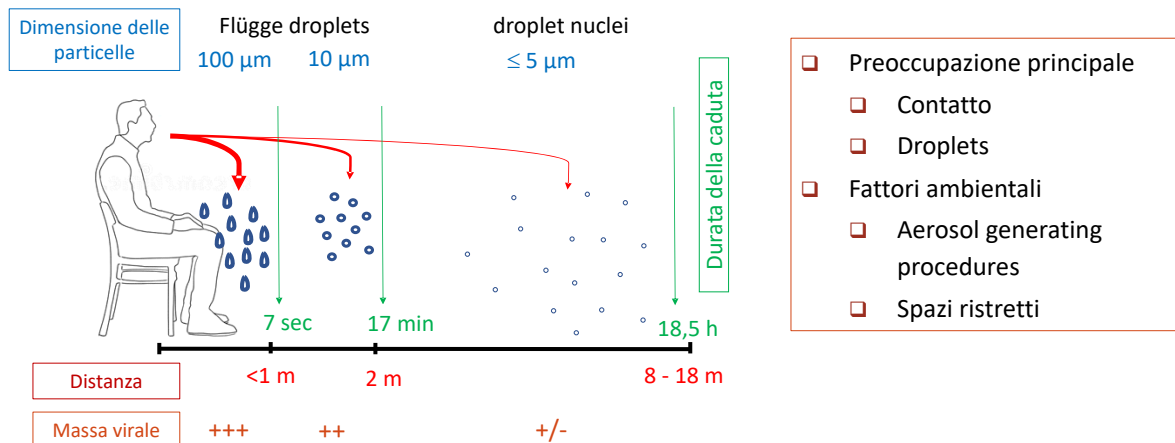
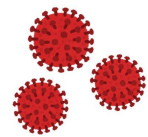
Virus a RNA a singolo filamento positivo + pericapside (involucro)



Questa è una rappresentazione del virus. Gli aculei presenti nel pericapside (involucro esterno del virus) danno il nome di CoronaVirus in quanto al microscopio sembrano formare una corona esterna.

Una cosa essenziale sulla conoscenza della composizione del virus è che essendo un virus a involucro esterno è sufficiente rompere quello stesso involucro per inattivare il virus. E sembra banale, ma per fare questo basta del sapone!

SARS-CoV-2: Modalità di trasmissione



Le malattie respiratorie si trasmettono tramite secrezioni respiratorie. Quando una persona tossisce produce una serie di goccioline (droplets) di dimensioni diverse. Le goccioline più grandi che contengono più virus (e che quindi sono più infettive) sono anche più pesanti e cadono più velocemente e non fluttuando nell'aria non vanno

molto lontano. Al contrario, le goccioline più piccole possono restare nell'aria più a lungo e andare più lontano. Abbiamo infine delle particelle, chiamate droplet nuclei, che possono fluttuare nell'aria per molte ore prima di disperdersi.

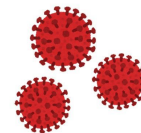
Non tutte le malattie respiratorie hanno il loro virus distribuito equamente tra queste goccioline, e di conseguenza non hanno gli stessi effetti. Per esempio, il morbillo ha una concentrazione maggiore nei droplets nuclei; viene identificato come un virus a diffusione aerea che lo rende quindi anche molto più contagioso in quanto capace di restare nell'aria con un'alta concentrazione di virus per diverse ore. Non è questo il caso del SARS-CoV-2, come non lo era per il SARS-CoV-1.

Nel caso del SARS-Cov-2, essendo il virus maggiormente presente nei droplets di dimensioni maggiori, la preoccupazione principale è quando per esempio si sta di fronte a qualcuno che tossisce, in particolare se non ci si copre la bocca. In seguito i droplets cadono sulle superfici e le contaminano, diventando a loro volta un'altra fonte di contagio. Ad oggi sappiamo che questo virus è stabile su superfici non porose per ore o perfino giorni.

Quindi, oltre alla possibilità di un contagio diretto da persona a persona (vicinanza con una persona che tossisce), c'è il rischio anche di un contagio da superficie a uomo nel caso si tocchi una superficie contaminata e poi ci si tocchi la bocca, il naso o gli occhi.

Per quanto riguarda i droplets nuclei, sappiamo che sono creati da alcune manovre mediche (ad esempio l'intubazione, aspirazione, CPR) ma si suppone che anche la tosse ne possa produrre, da qui quindi l'importanza di areare spesso le stanze.

Presenza e sopravvivenza del virus nell'ambiente



ESSERI UMANI

Espettorato	+/- giorni
Pelle	+/- 1 ora (?)
Feci	1 – 2 giorni fino a 4 giorni se diarrea
Sangue	+/- probabilmente temporanea
Urina	?
Sperma / Latte materno / Prodotti del concepimento	? – no indicazioni della presenza di SARS-CoV-2 finora

STABILITÀ AMBIENTALE DEL SARS-COV-2¹

Substrato	Tempo	Riduzione
Aerosol generato	3 ore	0.8 log ₁₀
Superfici di rame	4 ore	Eliminato
Cartone	24 ore	Eliminato
Acciaio inox	2 giorni	3 log ₁₀
Plastica	3 giorni	3 log ₁₀

CONDIZIONI AMBIENTALI

Sopravvivenza	Freddo	Caldo
Secco	↗	↘↘
Umido	↗↗↗	↘

¹ van Doremalen, N et al., NEJM (in press), Mar 2020



Cosa sappiamo del virus nell'ambiente e nelle persone?

Sappiamo che il virus è presente nell'espettorato e nelle secrezioni respiratorie per giorni. Un recente studio ha trovato il virus in persone con sintomi lievi o moderati fino a 8 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi. Le curve di decadimento virale ci permettono di ipotizzare che il virus sparisce entro 10 giorni dall'insorgenza dei sintomi.

Dagli altri studi sui diversi coronavirus si pensa che sulla pelle possa restarci per circa un'ora.

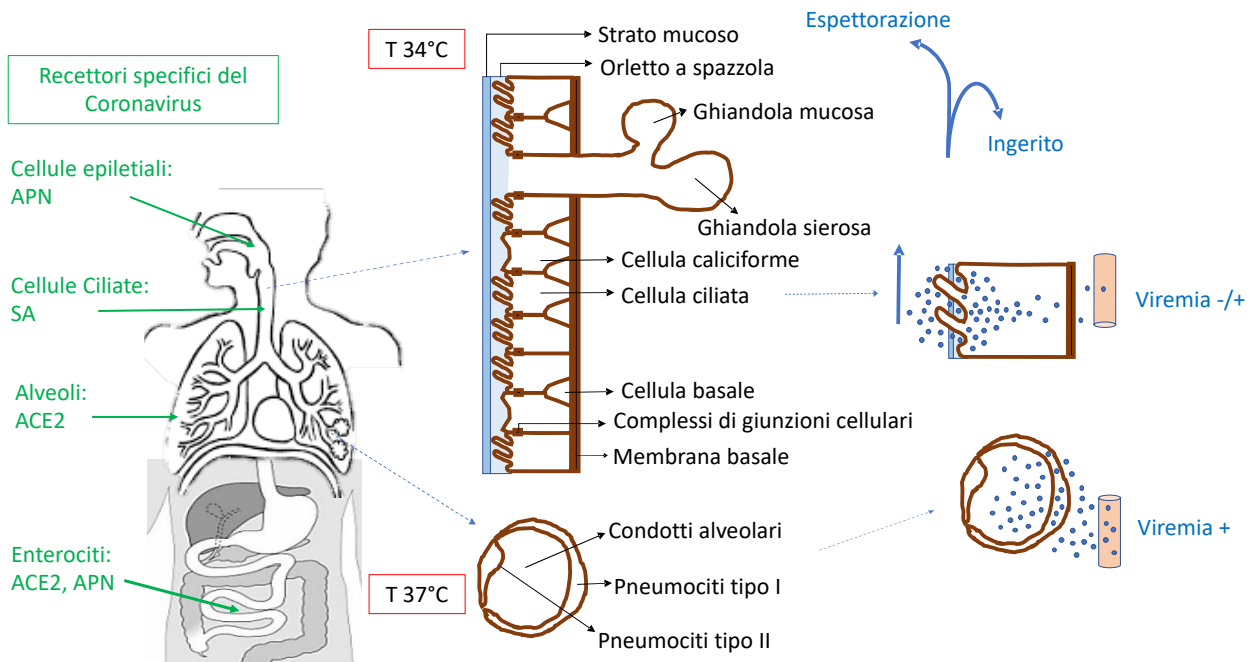
Nelle feci si pensa che resti 1 o 2 giorni, massimo 4 in caso di diarrea (pH più alto), ma nessuno è stato ancora in grado di coltivare il SARS-CoV-2 dalle feci, e quindi che ci sia rischio di infezione.

Sangue: in studi recenti su 9 pazienti con sintomi moderati, non è stato trovato virus coltivabile nel sangue, cosa diversa per pazienti con sintomatologia severa.

Non esistono ancora studi sufficienti a stabilire con certezza la presenza del virus nell'urina nello sperma e altri prodotti del concepimento. Ad oggi però nessun bambino nato da madre positiva è stato trovato positivo, quindi si ritiene che non ci sia un passaggio transplacentale.

Uno studio ambientale realizzato nel Marzo 2020 dal Rocky Mountain Lab nel Montana, ha analizzato la presenza del virus su diverse superfici e nell'ambiente creando degli aerosol in spazi chiusi e analizzando la presenza del virus a tre ore di distanza, dimostrando che si era verificata solo una riduzione di 1 log = un decimo della quantità iniziale, che è ancora una quantità piuttosto significativa. Su superfici di rame, dopo 4 ore il virus era sparito. Sul cartone devono passare almeno 24 ore prima di non avere tracce del virus, sull'acciaio inox, dopo 2 giorni si è avuta una riduzione di 3 log, ma non la scomparsa totale, e sulla plastica ci sono voluti 3 giorni per avere una riduzione di 3-log.

Da tenere presente che tutti questi dati derivano da condizioni in ambiente di laboratorio. Tuttavia sappiamo dagli altri studi su altri coronavirus che condizioni ambientali con freddo e umidità aumentano drasticamente la sopravvivenza del virus. In ambienti caldi, e in particolare caldo secco, i coronavirus tendono a non sopravvivere a lungo.



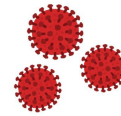
Accenni di fisiopatologia.

Ci sono diversi recettori nel tratto respiratorio a cui si possono attaccare diversi coronavirus. La SARS, provocava un'infezione del tratto respiratorio inferiore, in quanto si legava ai recettori ACE2 (enzima di conversione angiotensina 2) e rimaneva bloccato principalmente nei polmoni. Essendo i ricettori ACE2 presenti anche nel tratto intestinale, il virus portava spesso anche sintomi gastro-intestinali.

Anche il SARS-CoV-2 si lega a questi recettori ACE2, e di conseguenza si ha un'infezione polmonare acuta con possibilità di alcune manifestazioni gastrointestinali. Tuttavia, ci sono stati casi anche di infezioni al tratto respiratorio superiore provocate dal SARS-CoV-2, quindi probabilmente il virus ha la capacità di legarsi anche ad altri recettori presenti in questo tratto.

Quando il virus è presente nel tratto respiratorio inferiore e causa una polmonite, questo provoca spesso la rottura degli alveoli permettendo al virus di entrare anche nel sangue. Ecco perché in questo caso è possibile avere PCR positivi su analisi del sangue nelle persone con sintomatologia grave.

COVID-19 – Contagiosità



Incubazione

- 1 – 12.5 giorni (<1% fino a 16 giorni) → **in genere si usa 14 giorni**
- Media: 5.2 giorni

Chi può infettare?

Prima dei sintomi	Durante i sintomi	Dopo i sintomi
Durante il periodo di incubazione: probabilmente 24 ore prima della insorgenza dei sintomi	Anche con sintomi leggeri	No virus isolato nei tratti respiratori inferiori/superiori: 10 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi
Forse casi asintomatici		Deceduti: ancora non chiaro



Fonti: WHO & Qun Li et al., NEJM, January 29th, 2020, Wölfel R, et al., medRxiv pre-print, 8 Mar 2020

OCB MEDICAL DEPARTMENT - MARZO 2020

11

Il periodo di incubazione varia da un minimo di 1 giorno fino a un massimo di 14 (da qui la decisione iniziale di quarantena per 14 giorni).

Chi è in grado di infettare altre persone?

Solitamente è più facile studiare le persone già malate o quando sono state identificate, quindi in generale si hanno meno dati sulle persone nel periodo prima che si ammalino, ma si è visto che anche le persone asintomatiche hanno una carica virale sufficiente per infettare altre persone.

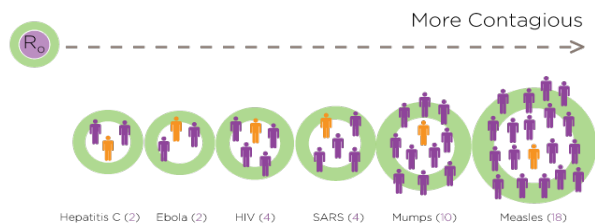
Uno dei primi studi effettuati è quello di un'equipe tedesca a Berlino che ha condotto una serie di test su 9 pazienti ospedalizzati e hanno visto che il virus non era più presente dopo 8 o 9 giorni.

Interessante notare che la concentrazione virale nelle loro secrezioni respiratorie, però, era al massimo durante il primo giorno della malattia, quindi probabilmente è aumentata fino a quando non si sono ammalati, ma era già presente prima. Se una persona non sta tossendo, probabilmente è meno efficiente nell'espellere il virus fuori dai polmoni, ma può ancora diffondere il virus quando parla o si soffia il naso. Quindi non si può collegare l'infettività di una persona con la gravità della malattia o i suoi sintomi.

COVID-19

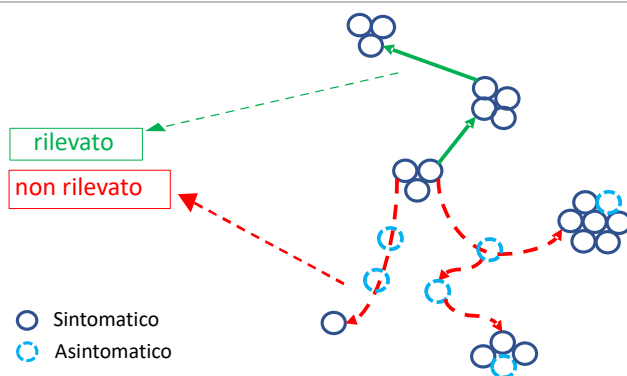
R_0 : 1.4 – 2.8 (stima gennaio 2020)

→ ora considerato più alto probabilmente (persone asintomatiche)



Dai primi studi effettuati in Cina hanno calcolato che tra i 2 e i 3 nuovi casi derivavano da 1 solo caso già conosciuto, che ragionevolmente ha infettato gli altri. Dalla slide si vede la comparazione dell'indice di riproduttività del SARS-CoV-2 con altre malattie come l'epatite C (non troppo infettiva) o il morbillo (tremendamente infettivo). Ora che siamo sempre più consapevoli di casi asintomatici, ci rendiamo conto che probabilmente ci sono molti più casi di quelli che si identificano. Quindi il tasso di riproduttività (R_0) è probabilmente più alto di queste stime iniziali.

Controllo dell'epidemia: rompere la catena di trasmissione



Gruppi di persone sintomatiche e asintomatiche che entrano in contatto tra loro e che infettano altre persone, formano come delle catene di trasmissione dove il virus circola e si riproduce. Per interrompere la propagazione del virus e quindi avere un controllo sull'infezione il concetto è quello di provare a rompere quelle catene che legano le persone tra loro. Questo sistema è però molto complicato se si considerano tutte le persone asintomatiche che non sono a conoscenza quindi di poter trasmettere il virus. Il rischio infatti è quello di continue

infezioni tra persone che rimangono asintomatiche fino a una che presenta sintomatologia ma per cui sarà impossibile rintracciare la fonte di inizio contagio.

Interventi

Comunità

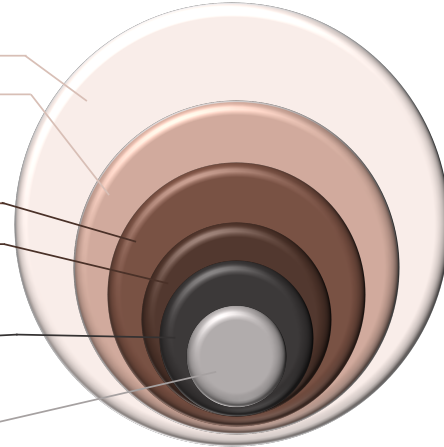
- Popolazione generale
- Popolazione a rischio = CONTATTI (& personale sanitario)

Popolazione colpita

- In prima linea (farmacisti)
- Ospedale

Condizioni di lungo termine (complicazioni...)

Pazienti deceduti



Prevenzione

- Formazione sanitaria
- Controllo/prevenzione infezioni

Rilevamento

- Alert System / Triage
- Contact Tracing
- Sistema di riferimento

Gestione dei casi

- Isolamento
- Conferma della diagnosi
- Trattamento (di supporto)
- Controllo/prevenzione infezioni

Supporto a lungo termine

- Controlli successivi
- Individuazione di complicazioni
- Supporto ai pazienti (MH...)

Ω

- Supporto familiare (MH)



OCB MEDICAL DEPARTMENT- MARZO 2020

Per ciascuna delle diverse fasi da prima del contagio alla cura del paziente malato, le priorità devono seguire una serie di interventi specifici.

La prevenzione nelle comunità, deve avere la finalità di evitare che le persone si ammaliano.

Quando le persone sono ammalate le dobbiamo individuare il prima possibile, attraverso sistemi di segnalazione e triage negli ospedali o centri di salute. Con il contact-tracing si cerca di rompere la catena di cui si è parlato prima e prevenire ulteriori infezioni.

I pazienti malati o confermati positivi vanno isolati.

Anche se ancora non abbiamo dati che ci diano un quadro di eventuali complicazioni a lungo termine, i malati più gravi hanno spesso una riabilitazione lunga che deve prevedere supporto medico ma anche psicologico.

Importante non dimenticare che anche i famigliari di persone decedute dovrebbero poter contare su un sistema di assistenza psicologica se necessario.

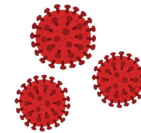
Interventi



OCB MEDICAL DEPARTMENT- MARZO 2020

15

Definizione dei casi: Caso sospetto



Paziente con disturbi respiratori gravi (**febbre** e almeno un segno/sintomo di malattia respiratoria, es. tosse, dispnea)

E

senza altra eziologia che spieghi pienamente la presentazione clinica

E

storia di viaggi o soggiorno in aree con trasmissione locale attiva nei 14 giorni precedenti l'insorgenza dei sintomi

O

Paziente con disturbi respiratori gravi

E

contatto con caso confermato o probabile di COVID-19 nei 14 giorni precedenti l'insorgenza dei sintomi

O

Paziente con disturbi respiratori gravi: (**febbre** e almeno un segno/sintomo di malattia respiratoria, es. tosse, dispnea)

E

necessitano ospedalizzazione

E

senza altra eziologia che spieghi pienamente la presentazione clinica

WHO



OCB MEDICAL DEPARTMENT - MARZO 2020

16

WHO COVID-19: Case Definitions

Updated in Public health surveillance for COVID-19, published 16 December 2020



Case Definitions

Suspected case of SARS-CoV-2 infection

A A person who meets the clinical **AND** epidemiological criteria:

Clinical Criteria:

- Acute onset of fever **AND** cough; OR
- Acute onset of **ANY THREE OR MORE** of the following signs or symptoms: Fever, cough, general weakness/fatigue¹, headache, myalgia, sore throat, coryza, dyspnoea, anorexia/nausea/vomiting¹, diarrhoea, altered mental status.

AND

Epidemiological Criteria:

- Residing or working in an **area with high risk of transmission of virus**: closed residential settings, humanitarian settings such as camp and camp-like settings for displaced persons; anytime within the 14 days prior to symptom onset; or
- Residing or travel to an **area with community transmission** anytime within the 14 days prior to symptom onset; or
- Working in **any health care setting**, including within health facilities or within the community; any time within the 14 days prior of symptom onset.

B A patient with **severe acute respiratory illness**: (SARI: acute respiratory infection with history of fever or measured fever of ≥ 38 °C; and cough; with onset within the last 10 days; and requires hospitalization).

C Asymptomatic person not meeting epidemiologic criteria with a **positive SARS-CoV-2 Antigen-RDT**²

¹ Signs separated with slash (/) are to be counted as one sign.

² NAAT is required for confirmation, see [Diagnostic testing for SARS-CoV-2](#)

See [Antigen detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays](#)

Note: Clinical and public health judgment should be used to determine the need for further investigation in patients who do not strictly meet the clinical or epidemiological criteria. Surveillance case definitions should not be used as the sole basis for guiding clinical management.

Probable case of SARS-CoV-2 infection

A A patient who meets **clinical criteria** above **AND** is a **contact of a probable or confirmed case**, or linked to a **COVID-19 cluster**³

B A **suspect case with chest imaging** showing findings suggestive of COVID-19 disease⁴

C A person with recent onset of **anosmia** (loss of smell) or **ageusia** (loss of taste) in the absence of any other identified cause.

D **Death**, not otherwise explained, in an adult with **respiratory distress** preceding death **AND was a contact of a probable or confirmed case** or linked to a **COVID-19 cluster**³

Confirmed case of SARS-CoV-2 infection

A A person with a positive **Nucleic Acid Amplification Test (NAAT)**

B A person with a **positive SARS-CoV-2 Antigen-RDT** **AND** meeting either the **probable case definition or suspect criteria A OR B**

C An **asymptomatic person with a positive SARS-CoV-2 Antigen-RDT** who is a **contact of a probable or confirmed case**

³ A group of symptomatic individuals linked by time, geographic location and common exposures, containing at least **one NAAT-confirmed** case or at least **two** epidemiologically linked, symptomatic (meeting clinical criteria of Suspect case definition A or B) persons with **positive Ag-RDTs** (based on $\geq 97\%$ specificity of test and desired $>99.9\%$ probability of at least one positive result being a true positive)

⁴ Typical chest imaging findings suggestive of COVID-19 include the following:

- **Chest radiography**: hazy opacities, often rounded in morphology, with peripheral and lower lung distribution
- **Chest CT**: multiple bilateral ground glass opacities, often rounded in morphology, with peripheral and lower lung distribution
- **Lung ultrasound**: thickened pleural lines, B lines (multifocal, discrete, or confluent), consolidative patterns with or without air bronchograms.