

Prot. 5721

del 09/03/2021

# "FARMAINFORMA"

Informazione sui Farmaci e la Farmacovigilanza - Numero Speciale Marzo 2021

## LINEE DI INDIRIZZO PER LA GESTIONE DEL PAZIENTE AFFETTO DA SARS-CoV-2 AGGIORNAMENTO MARZO 2021

Le linee di indirizzo per la gestione del paziente COVID-19+, redatte sulla base della circolare del Ministero della Salute "Gestione domiciliare del paziente con infezione da SARS-CoV-2" del 01/12/2020 e dell'Ordinanza del Presidente della Regione Lazio n. Z00065 del 05.11.2020, "Percorso assistenziale del paziente affetto da COVID-19", nonché dei "Criteri di appropriatezza per i setting assistenziali di gestione dei pazienti affetti da COVID-19", pubblicati dall'Agenas il 19/02/2021 e già pubblicate con Numero Speciale Farmainforma Febbraio 2021, sono state aggiornate con il contributo della UOC Malattie Infettive Azienda ASL Frosinone.

Lo scopo è quello di offrire ai Clinici impegnati in prima linea un valido aiuto sia nella corretta prescrizione delle terapie, sia nella gestione del corretto setting assistenziale cui indirizzare il paziente affetto da SARS-COV-2, al fine di garantire sicurezza, efficacia ed efficienza delle cure e delle prestazioni sanitarie.

Per il corretto setting assistenziale, si riporta la Tabella seguente, con una classificazione dello stadio della patologia da SARS-CoV-2, in relazione alle caratteristiche cliniche dei pazienti:

CLASSIFICAZIONE DELLO STADIO DELLA MALATTIA DA SARS-COV-2	
STADIO	CARATTERISTICHE
Infezione asintomatica	Tampone positivo per SARS-CoV-2/diagnosi di infezione da SARS-CoV-2, completa assenza di sintomi
Malattia lieve	Paziente positivo, lieve sintomatologia (sintomi simil-influenzali, febbre (>38°), tosse, anosmia/ageusia, malessere, cefalea, mialgia). Assenza di dispnea/tachipnea e alterazioni radiologiche, nessun fattore di rischio per evoluzione infausta/peggioramento clinico, MEWS≤2
Malattia moderata	SpO <sub>2</sub> >92%, (Per pazienti con BPCO/malattie polmonari croniche SpO <sub>2</sub> >88%), MEWS>2 e <5
Malattia grave	SpO <sub>2</sub> ≤92%, (Per pazienti con BPCO/malattie polmonari croniche SpO <sub>2</sub> ≤88%), frequenza respiratoria >30 atti/min (adulto), dispnea a riposo o dispnea in seguito a sforzo lieve, difficoltà nell'eloquio (test del cammino o della sedia con saturazione <90%), MEWS ≥5
Malattia critica	Insufficienza respiratoria, shock settico e/o insufficienza multiorgano

Fonte: "Criteri di appropriatezza per i setting assistenziali di gestione dei pazienti affetti da COVID-19"

Al fine di permettere una valutazione strutturata dei parametri vitali dei pazienti, a livello nazionale il quadro clinico viene valutato mediante lo score Modified Early Warning Score (MEWS), per il calcolo del quale si tiene conto della pressione arteriosa, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, temperatura corporea, livello di coscienza, saturazione di ossigeno:

## Modified Early Warning Score

Cognome	Nome	Data di nascita	Luogo di nascita		Età					
			3	2	1	0	1	2	3	Valore
Frequenza Respiratoria		< 9			9 - 14	15 - 20	21 - 29	> 30		
Frequenza Cardiaca		< 40	41 - 50	51 - 100	101 - 110	111 - 129	> 130			
Pressione Arteriosa Sistolica		< 70	71 - 80	81 - 100	101 - 199		> 200			
Livello di Coscienza				Vigile	Risponde alla voce	Risponde al dolore	Non risponde			
Temperatura corporea (°C)		< 35		35 - 38,4		> 38,5				
Comorbidità										Totale

Lo score MEWS permette, pertanto, di stratificare la gravità della presentazione clinica e il rischio di progressione verso quadri severi (sul web presenti calcolatori dello score MEWS):

- Rischio basso/stabile: score 0-2
- Rischio medio/instabile: score 3-4
- Rischio alto/critico: score 5

Tra i valori fondamentali ai fini della valutazione dei casi clinici, risulta il **dato pulsossimetrico**. Tale valore è considerato nella norma quando la saturazione di ossigeno è superiore a 95% o con valori al di sotto di 94%, con l'aumentare dell'età (>70aa) e in particolare se presenti comorbidità polmonari e/o cardiache. Il Ministero della salute riporta come valore soglia di sicurezza per un paziente COVID-19 domiciliato il 92% di saturazione dell'ossigeno (SpO<sub>2</sub>) in aria ambiente, in quanto valori di saturazione superiori a tale limite hanno una bassa probabilità di associarsi ad un quadro di polmonite interstiziale grave.

Inoltre, ai fini di una corretta valutazione del paziente affetto da COVID-19, devono essere attentamente valutati i seguenti fattori di rischio che potrebbero determinare una maggiore probabilità di progressione verso forme più gravi della malattia:

- Età > 65 anni;
- Malattia polmonare ostruttiva cronica;
- Malattia cardiovascolare (insufficienza cardiaca, malattia coronarica o cardiomiopatia);
- Diabete mellito 2;
- Obesità (indice di massa corporea  $\geq 30$ );
- Anemia falciforme;
- Malattia renale cronica;
- Stato di immunocompromissione da trapianto di organo solido/midollo osseo;
- Neoplasia attiva in chemioterapia;
- Recente trattamento con anticorpi monoclonali.

### Appropriatezza nel setting assistenziale al paziente COVID-19

La **gestione domiciliare** ha il duplice scopo di mettere in sicurezza il paziente e di evitare il ricorso ingiustificato alle strutture ospedaliere.

I pazienti con malattia COVID-19 attiva, da lieve a moderata dovrebbero essere destinati a tale setting di presa in carico ovvero:

- Domicilio,
- Alberghi assistiti;
- RSA;
- Lungodegenze.

Nel paziente a domicilio o in altro setting non ospedaliero è di fondamentale importanza effettuare il monitoraggio quotidiano dei sintomi e dei parametri clinici, attraverso la misurazione della saturazione di ossigeno e l'effettuazione del walking test (o test del cammino). Per monitorare attentamente l'evoluzione della patologia, tali parametri dovranno essere controllati con particolare attenzione tra il 5° ed il 9° giorno dall'esordio dei sintomi, che risulta essere il periodo maggiormente critico, durante il quale potrebbe verificarsi il peggioramento delle condizioni cliniche del paziente.

Dovrà essere valutata la **necessità di ricovero** qualora si verifichi una o più tra le seguenti caratteristiche, ai fini di una gestione clinica più appropriata e di un possibile trattamento con plasma iperimmune e/o remdesivir (entro 10 giorni dall'esordio dei sintomi):

- Presenza di ipossiemia moderata ( $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg in aria ambiente o  $\text{SpO}_2 \leq 92\%$  in aria ambiente), *aumento del gradiente alveolo-arterioso di ossigeno (almeno il doppio rispetto al valore atteso)*,  $\text{P/F} < 300$ , infiltrati polmonari  $> 50\%$  (effettuare la prima determinazione emogasanalisi in aria ambiente);
- Dispnea a riposo o dispnea per sforzi lievi (es. difficoltà nell'eloquio);
- Riduzione della  $\text{SpO}_2$  al di sotto del 90% in aria ambiente durante il test del cammino;
- Punteggio del MEWS  $\geq 5$ ;
- Alterazioni dello stato del sensorio (es. confusione, cambio nel comportamento) e/o altri segni o sintomi di ipo-perfusione e/o ipossia (es. ipotensione, anuria, cianosi, sindrome coronarica acuta), sincope ripetuta.

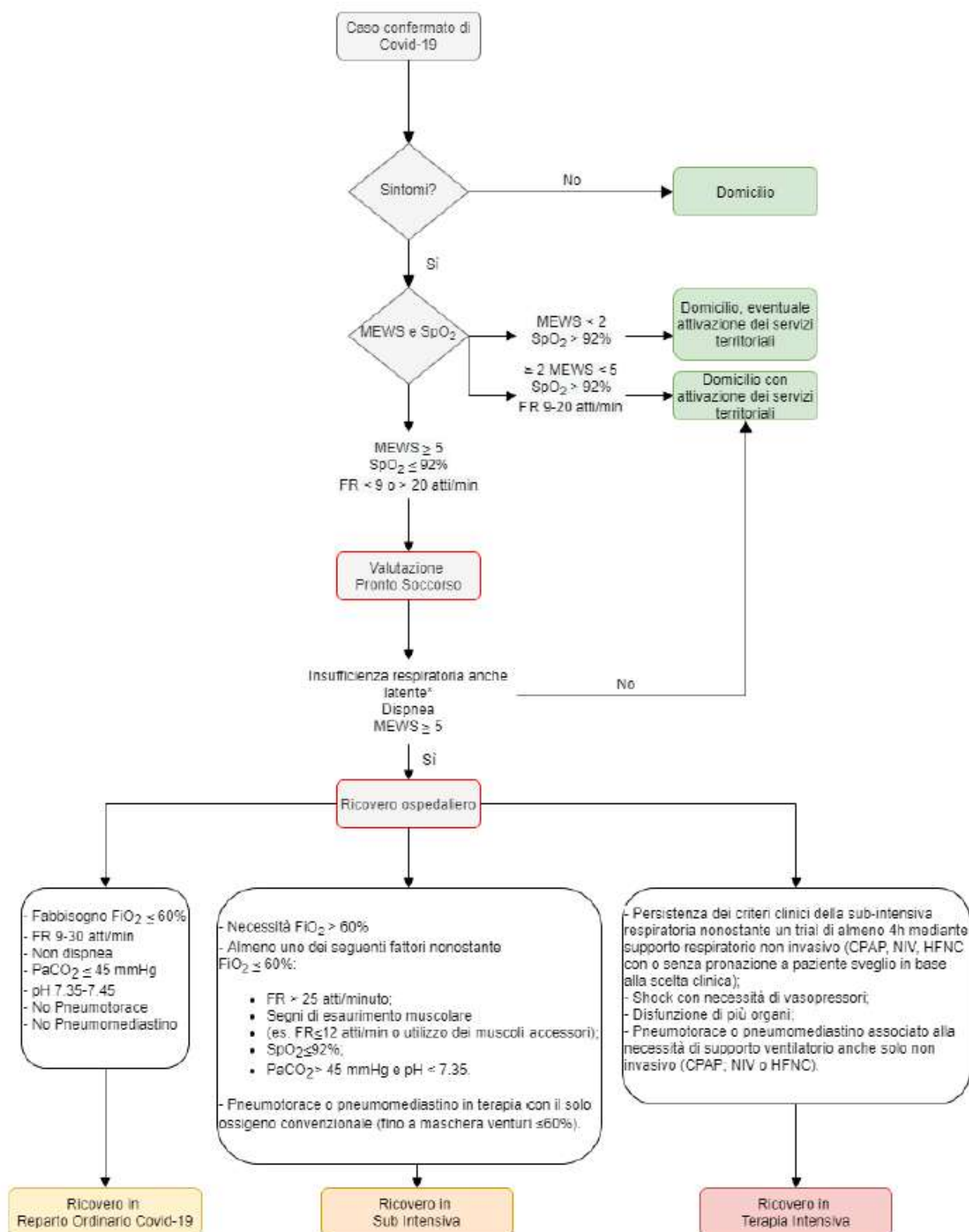
Particolare attenzione deve essere posta ai pazienti con BPCO o con gravi patologie restrittive polmonari.

Altri sintomi da tenere in debita considerazione, oltre a quelli già menzionati, sono emottisi, rinite, congiuntivite, disgeusia-ageusia, anosmia, sincope, cefalea, nausea, vomito e diarrea. Alcuni di questi sintomi possono essere motivo di ricovero come sincope ripetuta o diarrea profusa con disidratazione, specie nei pazienti fragili.

Per i pazienti positivi al tampone per SARS-CoV-2 che necessitano di un ricovero ospedaliero per problematiche NON infettivologiche (es. fratture di femore, malattie cardiache, gastroenterologiche, renale o più in generale internistiche) in assenza di malattia COVID-19 clinicamente evidente, il ricovero verrà effettuato presso il reparto dedicato alla gestione dei pazienti COVID-19 secondo l'organizzazione aziendale.

Si riporta nel seguito, un diagramma di flusso presente nel summenzionato documento Agenas, utile ai Clinici per la definizione del più appropriato setting assistenziale per i pazienti affetti da COVI-19:

Figura 1. Flow-chart gestione clinica paziente COVID-19



\* Desaturazione al test del cammino

Fonte: "Criteri di appropriatezza per i setting assistenziali di gestione dei pazienti affetti da COVID-19"

## Terapia farmacologica nel paziente COVID-19

Per l'approccio terapeutico dovranno essere prese in considerazione le caratteristiche peculiari del singolo assistito, tenendo conto dei valori dello score MEWS e della SpO<sub>2</sub> secondo la suddivisione schematica che segue.

1. **Paziente a basso rischio con sintomatologia lieve/moderata:** febbre (>37,5°), malessere, tosse, faringodinia, congestione nasale, cefalea, mialgie, diarrea, anosmia, disgeusia; in assenza di: dispnea, disidratazione, alterazione dello stato di coscienza.

### Paziente stabile con saturazione a riposo > 92% e test della sedia o del cammino negativo e/o con MEWS < 2

- ❖ **Monitoraggio** quotidianamente da parte del Medico di Medicina Generale (MMG)/Pediatra di Libera Scelta (PLS), anche attraverso l'approccio telefonico: il 10-15% dei casi lievi progredisce verso forme severe.
- ❖ Misurazione con pulsossimetro (saturimetro) della **saturazione dell'ossigeno** a riposo e durante walking test per identificare la cosiddetta "ipossiemia silente" e i segni di iniziale impegno respiratorio che può portare ad un rapido peggioramento clinico del paziente. **Valore soglia di sicurezza per un paziente domiciliato il 92% di saturazione dell'ossigeno in aria ambiente. Sopra il valore soglia NON È INDICATA l'Ossigenoterapia.**
- ❖ **NON MODIFICARE TERAPIE CRONICHE IN ATTO PER ALTRE PATOLOGIE**
- ❖ **PARACETAMOLO:** indicato negli stati febbrili con temperatura T > 38° mal sopportata, o soglia epilettogena bassa, o dolori articolari muscolari non accettabili, con un **dosaggio non superiore a 3 gr. nelle 24 h**
- ❖ **EPARINA: solo per la PROFILASSI** degli evento trombo-embolici nel paziente con infezione respiratoria acuta e ridotta mobilità, per l'intero periodo dell'immobilità: **DOSAGGIO 4.000 UI/die.**  
L'utilizzo routinario NON È RACCOMANDATO nei soggetti non ospedalizzati e non allettati a causa dell'episodio infettivo, in quanto in questo setting di pazienti non esistono evidenze di un beneficio clinico.
- ❖ **CORTICOSTEROIDI:** nella fase iniziale della malattia l'uso del cortisone potrebbe avere un impatto negativo sulla risposta immunitaria, pertanto **l'uso domiciliare può essere considerato solo in quei pazienti il cui quadro clinico non migliora entro le 72 ore, se in presenza di un peggioramento dei parametri pulsossimetrici che richieda l'ossigenoterapia.**
- ❖ **ANTIBIOTICI, compresa AZITROMICINA:** l'utilizzo può essere valutato esclusivamente in presenza di leucocitosi, BPCO o bronchiectasia riacutizzata o addensamento con broncogramma e **non è raccomandato nelle prime 72 ore.** Gli usi non previsti dalle indicazioni autorizzate e non raccomandati restano una responsabilità del prescrittore e non sono a carico del SSN.
- ❖ **IDRATAZIONE E NUTRIZIONE:** appropriata
- ❖ **CLOROCHINA E IDROSSICLOROCHINA:** controindicati e sospesi al di fuori di studi clinici, sia da soli che in associazione. L'AIFA conferma, quindi, la sospensione dell'autorizzazione all'utilizzo off-label dell'idrossiclorochina sia per l'uso terapeutico (ospedaliero e territoriale) sia per l'uso profilattico, sulla base delle evidenze che si sono progressivamente raccolte e che dimostrano la mancanza di efficacia a fronte di un aumento degli eventi avversi, anche se non gravi.
- ❖ **INTEGRATORI O VITAMINE, comprese vitamina D, lattoferrina e quercitina:** non raccomandati, in quanto non esistono prove di efficacia consolidate e validate dalla scienza.
- ❖ **SPRAY ED AEROSOL:** controindicati, in quanto entrambi favoriscono la diffusione del virus.

2. **Paziente con quadro evolutivo**: in presenza di un peggioramento delle condizioni del paziente domiciliato, risulta necessaria da parte del Clinico (MMG o Specialista) la **tempestiva valutazione di ricovero**, specie se il paziente presenta comorbidità o i fattori di rischio sopra elencati.

### PAZIENTE OSPEDALIZZATO

**SpO<sub>2</sub> a riposo >92% e test della sedia o del cammino positivo oppure SpO<sub>2</sub> a riposo ≤92% e/o con MEWS ≥ 2**

- ❖ **CORTICOSTEROIDI**: l'uso di tale categoria terapeutica è raccomandato nei soggetti ospedalizzati con malattia da COVID-19 grave che necessitano di supplementazione di ossigeno, in presenza o meno di ventilazione meccanica (invasiva o non invasiva). DOSAGGIO: **desametasone 6 mg/die fino a 10 giorni o corticosteroidi equivalenti (effetto di classe): metilprednisolone 32 mg; prednisone 40 mg; idrocortisone 160 mg.**
- ❖ **OSSIGENOTERAPIA** (vedere riquadro seguente)
- ❖ **EPARINA**:  
**Dose profilattica: 4.000 UI/die**  
**Dose terapeutica** solo se D-dimero 4-6 volte la norma e/o SIC score ≥ 4:
  - **150 UI/kg/die** nei pz. non complicati con basso rischio di recidiva di TEV
  - **100 UI/kg/2v.die** nei pz. obesi, con EP sintomatica, patologia tumorale, recidiva di TEV o trombosi prossimale
- ❖ **REMDESIVIR**: 200 mg 1° giorno, seguito da 100 mg per 4 altri giorni. Dopo RIVALUTAZIONE del 26/10/2020, l'AIFA ha stabilito che potrà essere considerato solo in casi selezionati, dopo un'accurata valutazione del rapporto rischio-beneficio. **La prescrizione con registro di monitoraggio AIFA è consentita esclusivamente per i soggetti con polmonite da COVID in ossigenoterapia che non richiedono ossigeno ad alti flussi o ventilazione meccanica o ECMO e con insorgenza dei sintomi da meno di 10 giorni.** Da qui l'importanza di monitorare attentamente i sintomi ed i parametri clinici tra il 5° ed il 9° giorno, come di sopra evidenziato, soprattutto nel paziente domiciliato o nel paziente in altro setting non ospedaliero.
- ❖ **ANTIBIOTICI**: l'utilizzo può essere valutato esclusivamente in presenza di leucocitosi, BPCO o bronchiectasia riacutizzata o addensamento con broncogramma.
- ❖ **CLOROCHINA E IDROSSICLOROCHINA**: controindicati
- ❖ **INTEGRATORI O VITAMINE**, comprese **vitamina D, lattoferrina e quercitina**: non raccomandati, in quanto non esistono prove di efficacia consolidate e validate dalla scienza.
- ❖ **SPRAY ED AEROSOL**: controindicati, in quanto entrambi favoriscono la diffusione del virus
- ❖ **SUPPORTO NUTRIZIONALE**: appropriato

### Gestione clinica paziente ipossiémico in ospedale\*

A seconda della gravità DELL'INSUFFICIENZA RESPIRATORIA IPOSSICA SARS-CoV-2 correlata:

- ❖ In respiro spontaneo **Ossigenoterapia a bassi flussi**: flussi di ossigeno da 2 lt/min fino a 10-15 lt/min. Erogazione con maschera facciale (fino a 5 lt/min) o con sistema di VENTURI (fino a FiO<sub>2</sub> 60%).
- ❖ In respiro spontaneo, **Ossigenoterapia ad alti flussi**: **HFNO (high flow nasal oxygenation)** con flussi di almeno 50 lt/min e FiO<sub>2</sub> fino al 60%.
- ❖ Necessaria assistenza ventilatoria: **Ventilazione non Invasiva (NIV/CPAP)**: SpO<sub>2</sub> ≤92% nonostante O<sub>2</sub> terapia massimale; FR>30 atti/min e dispnea e/o fatica respiratoria. Si consiglia di iniziare trattamento con: CPAP: PEEP 10 cmH<sub>2</sub>O, FiO<sub>2</sub> fino al 60%; NIV in pressione di supporto (PSV): PS 10-12 cmH<sub>2</sub>O, PEEP 10 cmH<sub>2</sub>O, FiO<sub>2</sub> fino al 60%.
- ❖ **Il trattamento con CPAP è inefficace in paziente ipercapnico.**
- ❖ Necessaria assistenza ventilatoria, fallimento della NIV: si passa ad una tecnica di **ventilazione invasiva**; in caso di peggioramento clinico **intubazione del paziente.**

\*Percorso assistenziale per il paziente affetto da COVID-19 - Raccomandazioni per la gestione locale del paziente critico - SIAARTI



Per quanto attiene **l'Ossigenoterapia domiciliare**, per i pazienti covid-19 domiciliati (Strutture alberghiere, RSA estensive o domicilio del paziente), si specifica quanto segue:

**OSSIGENOTERAPIA PAZIENTI DOMICILIATI PRESSO  
STRUTTURE ALBERGHIERE, RSA ESTENSIVE O PROPRIO DOMICILIO**

- ❖ Qualora l'assistito necessiti di **terapia continuativa con Ossigeno Liquido**, il clinico (Specialista o MMG) dovrà effettuare la richiesta per una bombola di ossigeno da 26.500 lt compilando la "Scheda regionale per la prescrizione di Ossigeno liquido domiciliare per Pazienti affetti da COVID-19", così come da nota prot. n. 100155 del 10.11.2020, da inviare al Servizio Farmaceutico territorialmente competente per l'attivazione della consegna.
- ❖ La **prosecuzione della terapia**, se necessaria, dovrà essere effettuata con una nuova richiesta mediante l'apposita scheda per singolo paziente, indicando che trattasi di rinnovo della terapia.
- ❖ Per il paziente a domicilio o ospitato presso una struttura alberghiera o RSA estensiva la somministrazione di Ossigeno è prevista con un **livello massimo di 2 lt/min.**
- ❖ Per ogni eventuale necessità di ossigenoterapia, per brevi periodi, si potrà optare per l'Ossigeno Gassoso
- ❖ Il clinico potrà scegliere la terapia con Ossigeno Liquido qualora sia previsto un flusso di 2 lt/min per almeno 18 h/die.

Nell'ultimo periodo si è registrato un elevato impiego di **corticosteroidi** e di **antibiotici**, ivi compresa l'**azitromicina**, nei pazienti COVID-19+ in fase precoce di malattia.

Si ricorda che tali farmaci nel paziente COVID-19 + **possono essere usati solo ed esclusivamente qualora non si verificasse un miglioramento dei sintomi, sempre e comunque non prima delle 72 ore**

Si ricorda, inoltre, che la dimissione dei pazienti ricoverati in ospedale, che presentino una fase di progressione stabile o in remissione, dovrà necessariamente essere presa in considerazione al fine di assicurare una velocizzazione del turnover, utile a riservare l'ospedalizzazione ai casi che necessitino di ricovero.

Per i pazienti che vengono dimessi sia a domicilio sia presso le strutture assistite, **sarà cura del Medico ospedaliero dimettente garantire la terapia farmacologica necessaria per almeno 7 giorni dalla dimissione, compreso l'Ossigeno**, nelle modalità sopra riportate.

Gentile Dottoressa/Dottore,

in questa delicata fase nella quale è iniziata la vaccinazione anti SARS-Cov-2 presso la popolazione, chiediamo il Suo supporto qualora venisse a conoscenza di **eventuali sospette reazioni avverse verificatesi a seguito della somministrazione dei vaccini.**

Tale strumento risulta indispensabile, al fine di confermare un rapporto rischio/beneficio favorevole nelle reali condizioni di impiego dei vaccini anti SARS-Cov-2.

**Dovranno essere segnalate tutte le reazioni avverse, siano esse attese che inattese, gravi o non gravi, entro 36 ore dal verificarsi dell'evento, osservate direttamente o riferite dall'assistito, così come disposto nel Decreto del Ministero della Salute del 30/04/2015.**

Si ricorda, inoltre, che **nella segnalazione di eventuali reazioni avverse al vaccino anti-SARS-Cov-2 dovrà obbligatoriamente essere indicato il numero di lotto del vaccino somministrato, reperibile sulla scheda di vaccinazione in possesso del paziente.**

#### RIFERIMENTI UTILI PER L'INVIO DI SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE

Sul Portale Intranet aziendale <http://192.168.0.25> e sul sito Internet <http://www.asl.fr.it/> alla sezione farmacovigilanza è disponibile la

#### SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA

per Operatori Sanitari.

Una volta compilata, la scheda potrà essere inviata a mezzo posta elettronica ai seguenti indirizzi mail:

[farmacovigilanza@aslfrosinone.it](mailto:farmacovigilanza@aslfrosinone.it) - [uocfarmacia@aslfrosinone.it](mailto:uocfarmacia@aslfrosinone.it)

UOC Farmacia Azienda ASL Frosinone via A. Fabi 03100 Frosinone - Tel. 0775/8822303

Si ricorda, inoltre, che è possibile effettuare la segnalazione direttamente on line sul sito [www.vigifarmaco.it](http://www.vigifarmaco.it).

#### Bibliografia

- 1- Agenas - Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali "Criteri di appropriatezza per i setting assistenziali di gestione dei pazienti affetti da COVID-19" - 19 febbraio 2021
- 2- Circolare del Ministero della Salute "Gestione domiciliare del paziente con infezione da SARS-CoV-2" del 01/12/2020
- 3- Ordinanza del Presidente della Regione Lazio n. Z00065 del 05.11.2020, "Percorso assistenziale del paziente affetto da COVID-19"
- 4- Sito AIFA al <https://www.aifa.gov.it/web/guest/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19>
- 5- "Raccomandazioni per la gestione locale del paziente critico" del SIAARTI (Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva) del 26/03/2020
- 6- "Prevenzione e risposta a Covid-19: evoluzione della strategia e pianificazione nella fase di transizione per il periodo autunno-invernale", predisposto dal Ministero della Salute, dall'Istituto Superiore di Sanità, dal Coordinamento delle Regioni e Province Autonome. Settembre 2020
- 7- Documento Rianimazione Ospedale F. Spaziani - Frosinone "Gestione pazienti critici COVID-19+ non intubati e intubati del 02/11/2020
- 8- Gestione clinica paziente ipossiemico affetto da SARS COVID-19
- 9- Procedura aziendale per la gestione dei trattamenti farmacologici per i pazienti covid-19 in ospedale e territorio. Procedura n.5/2020 Rev.00 del 22/04/2020 - Asl Frosinone
- 10- Ventilazione non invasiva nella gestione di pazienti affetti da Covid-19 Procedura Azienda ASL Frosinone del 26/10/2020
- 11- Nota Regione Lazio n.U0873221 del 12/10/2020: Strutture residenziali territoriali dedicate all'assistenza di pazienti non autosufficienti o parzialmente non autosufficienti COVID-19 positivi - Aggiornamento procedure e requisiti.

**SITI CONSIGLIATI:** <http://www.asl.fr.it/farmacovigilanza> - <http://192.168.0.25/farmacovigilanza> Il presente documento è consultabile sul portale Intranet aziendale alla sezione Farmainforma e sul sito [www.asl.fr.it/farmainforma-news](http://www.asl.fr.it/farmainforma-news)

**U.O.C. FARMACIA**

**DIRETTORE:** Dr. Fulvio Ferrante

**GRUPPO di LAVORO:** Dr.ssa Alessandra Iadecola, Dr.ssa Sabrina Crescenzi, Dr.ssa M.Lorena Marziale