OPEN ACCESS

A cura di
Paolo Notaro

La gestione del dolore nella COVID-19

Un percorso clinico per il trattamento del dolore, dell'analgo-sedazione, del *delirium*, dello stato d'ansia e dell'insonnia nei pazienti con COVID-19

SEEd

A cura di
Paolo Notaro

La gestione del dolore nella COVID-19

Un percorso clinico per il trattamento del dolore, dell'analgo-sedazione, del *delirium*, dello stato d'ansia e dell'insonnia nei pazienti con COVID-19

SEEd

A cura di
Paolo Notaro
Direttore SC Terapia del Dolore presso ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda di Milano
Centro specialistico di Terapia del Dolore di Secondo Livello (CTDSL)
Coordinamento del Gruppo di Lavoro Interaziendale della Rete Terapia del Dolore RED – Milano

Con il contributo di
Pietro Nunnari, Saverio Adilardi, Manuela Baronio, Marco Ceresa, Andrea De Gasperi, Giovanna Fanelli, Nicola Ladiana, Maria Grazia Manfredi, Daria Mazza, Maria Cesarina Montagna e Fabio Ruggiero

Per conto di
Gruppo di Lavoro Interaziendale della Rete Terapia del Dolore RED – Milano

In collaborazione con
Associazione italiana per la cura della malattia dolore – NOPAIN ONLUS

Revisione paritaria da parte di
Massimiliano Sorbello e Carlo Della Pepa

© 2020 The Author(s)
Questo volume è pubblicato sotto licenza CC BY-NC 4.0
(https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0)
Il fee per l'open access è stato corrisposto dall'Associazione italiana per la cura della malattia dolore – NOPAIN ONLUS
Il permesso per il riutilizzo commerciale deve essere richiesto scrivendo a:
© SE*Ed* srl
Via Magenta 35 – 10128 Torino, Italia
Tel. +39.011.566.02.58
www.seedmedicalpublishers.com
info@seedstm.com

Prima edizione Agosto 2020
Tutti i diritti riservati

https://doi.org/10.7175/921

Immagine in copertina:
ID 6435023 © Serge75 | Dreamstime.com

ISBN 978-88-97419-92-1

SE*Ed* S.r.l. declina ogni responsabilità derivante da un uso improprio delle informazioni contenute nel presente volume. Tali informazioni non devono essere utilizzate o interpretate come ausilio diagnostico e/o terapeutico e non devono essere intese come sostitutive del consulto del medico.

Sommario

1 Introduzione 1

2 Gestione del dolore 3

2.1 Rilevazione del dolore 3

2.2 Terapia farmacologica personalizzata 3

2.3 Dolore di intensità lieve (NRS/PAINAD 1-3) 4

2.4 Dolore di intensità moderata (NRS/PAINAD 4-6) 6

2.5 Dolore di intensità forte (NRS/PAINAD 7-10) 6

2.6 Dolore Episodico Intenso (DEI) o *breakthrough pain* 7

3 Gestione dell'analgo-sedazione 9

3.1 Approccio terapeutico 9

1. Fase critica (Terapia Intensiva) 9

2. Fase subacuta (Terapia Subintensiva) 10

3. Fase postacuta (degenza, riabilitazione, dimissione) 10

4 Gestione dello stato confusionale o *delirium* 11

4.1 Razionale 11

4.2 Approccio terapeutico 11

1. Identificazione 12

2. Valutazione della gravità 12

3. Trattamento in funzione della gravità 12

4.3 *Delirium* lieve 13

Prima scelta 13

Scelte alternative 13

4.4 *Delirium* moderato 14

Prima scelta 14

Scelte alternative 14

4.5 *Delirium* grave 15

Prima scelta 15

Scelte alternative 16

5 Gestione dello stato d'ansia nella fase di degenza/riabilitazione/ dimissione 18

5.1 Approccio terapeutico 18

Benzodiazepine 18

SSRI (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina) 18

6 Gestione dell'insonnia nella fase di degenza/riabilitazione/dimissione ... 20
6.1 Approccio terapeutico ... 20
7 Conclusioni ... 21
8 Appendice 1 ... 23
8.1 Livelli di *Ramsey Sedation Score* ... 23
8.2 Punteggi di *Richmond Agitation Sedation Scale* (RASS) ... 23
9 Appendice 2 ... 25
9.1 Test per la valutazione del *delirium* 4AT ... 25
10 Bibliografia ... 26
Ringraziamenti ... 30

Nel ricordo dei Medici e degli Infermieri che ci hanno
lasciato nel corso dell'epidemia di COVID-19

1 Introduzione

Per affrontare l'emergenza pandemica dovuta al SARS-CoV-2, vista la necessaria rimodulazione organizzativa delle strutture ospedaliere e territoriali, può risultare utile l'implementazione di specifici e pratici suggerimenti terapeutici nei pazienti affetti da COVID-19 allo scopo di:

- controllare il dolore, il livello di analgo-sedazione, lo stato d'ansia e l'insonnia e cercare di mantenere un fisiologico ritmo circadiano;
- ridurre il consumo di ossigeno per agitazione o *delirium*;
- ottimizzare il lavoro muscolare ventilatorio residuo del paziente;
- agevolare la valutazione del quadro neurologico e la gestione del *nursing* nelle procedure;
- diffondere la conoscenza sulle principali interazioni tra le molecole e sui principali farmaci utilizzati per l'infezione COVID-19;
- favorire e condividere delle conoscenze per agevolare la continuità assistenziale terapeutica territoriale.

Questo documento contiene alcune indicazioni pratiche di supporto a tutti i clinici, Medici di Medicina Generale (MMG), specialisti territoriali e specialisti delle diverse Aziende Sanitarie delle Strutture del network Rete Terapia del Dolore (RED, www.retededolore.it) della città di Milano e agli operatori di tutte le altre strutture sanitarie presenti sul territorio regionale e nazionale coinvolti nella cura dei malati di COVID-19, per contribuire a conoscere ed eventualmente assumere le decisioni più appropriate nei trattamenti in alcune condizioni cliniche, nonostante la scarsità di evidenze disponibili in letteratura.

Nelle pagine che seguono vengono suggeriti trattamenti terapeutici pratici e le principali interazioni farmacologiche nella scelta degli agenti analgo-sedativi, in particolare per alcune problematiche che possono caratterizzare i pazienti affetti da COVID-19 sia a domicilio sia nelle strutture di ricovero:

- gestione del dolore;
- gestione dell'analgo-sedazione;
- gestione dello stato confusionale o *delirium*;
- gestione dello stato d'ansia in fase di degenza/riabilitazione/dimissione;
- gestione dell'insonnia in fase di degenza/riabilitazione/dimissione.

Nei diversi schemi vengono consigliati i trattamenti di prima scelta e le alternative terapeutiche, secondo le principali evidenze scientifiche e conside-

rando le più frequenti interazioni farmacologiche con le molecole utilizzate nei pazienti affetti da COVID-19 (idrossiclorochina, lopinavir/ritonavir) [1].

Per il trattamento del dolore e altri sintomi associati nelle persone minorenni permangono valide le indicazioni della Organizzazione Mondiale della Sanità "*WHO Guidelines on the Pharmacological Treatment of Persisting Pain in Children with Medical Illnesses*" (2012) [2], tradotte anche in italiano nel 2014, applicando le stesse cautele raccomandate per i pazienti adulti circa le associazioni con i farmaci utilizzati per il trattamento della COVID-19. Per quanto riguarda, infine, il trattamento della sedazione palliativa terminale, si rimanda ai documenti della Società Italiana di Cure Palliative [3].

2 Gestione del dolore

2.1 Rilevazione del dolore

Per la rilevazione del dolore nel paziente adulto comunicante non critico, suggeriamo l'utilizzo della scala *Numeric Rating Scale for Pain* (NRS) [4] o scala analogica numerica. La scala NRS è una scala monodimensionale, composta da 11 *item* (da 0 a 10) di risposta numerica per quantificare l'intensità del dolore, identificando lo 0 come la "totale assenza di dolore" e il 10 come "il peggior dolore immaginabile dal paziente".

Invece, per la rilevazione del dolore nel paziente adulto non comunicante e/o con deficit cognitivo non critico, suggeriamo l'utilizzo della scala multidimensionale PAINAD (*Pain Assessment In Advanced Dementia*) [5], che si basa sull'osservazione di 5 indicatori, i quali esplorano differenti modalità di manifestare il dolore: respiro, vocalizzazione, espressioni del volto, linguaggio del corpo e consolazione del paziente. A questi parametri viene assegnato un punteggio che consente una sovrapposizione con la scala numerica in uso (NRS).

Per le scale di valutazione del dolore nei pazienti ricoverati in Area Critica (Servizi di Terapia Intensiva e Rianimazione), si rimanda agli strumenti specifici di misurazione, suggerendo come scale la BPS (*Behavioral Pain Scale*) [6] nel paziente intubato non comunicante e la BPS-NI (*Behavioral Pain Scale-Non Intubated*) [6] nel paziente adulto non intubato non comunicante. Sottolineiamo, inoltre, come elemento della triade considerato nella BPS, l'importanza della valutazione dell'adattamento alla ventilazione meccanica nei pazienti intubati, in quanto è noto come, spesso, le modifiche nelle variabili fisiologiche, ad esempio frequenza cardiaca, pressione arteriosa, frequenza respiratoria, perspiratio e diametro pupillare, possano risultare aspecifiche nel paziente in Unità di Terapia Intensiva.

2.2 Terapia farmacologica personalizzata

L'intervento terapeutico deve essere il più possibile personalizzato. Occorre, pertanto, prendere in considerazione non solo le proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche dei farmaci, ma soprattutto le caratteristiche del

paziente, tra cui gli aspetti clinici, funzionali e cognitivi della persona che possono incidere sull'effetto terapeutico e sulla tollerabilità del trattamento proposto. Tra le diverse opzioni terapeutiche**,** suggeriamo come buona base di partenza per l'impostazione di un trattamento del dolore la scala analgesica della OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) [7]. È doveroso sottolineare e ricordare come la scelta del farmaco analgesico, oltre all'intensità della sintomatologia algica, debba tener conto anche della tipologia, delle caratteristiche del dolore e dell'eziopatogenesi; non sono raccomandate in elezione le tecniche invasive algologiche in quadri clinici con processi infettivi in atto.

Per la gestione del dolore nei pazienti ricoverati con COVID-19, si segnala, alla luce dell'avvertimento delle autorità francesi sul peggioramento delle condizioni cliniche dei pazienti affetti da COVID-19 a seguito dell'utilizzo di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) [8], che, ad oggi, non vi sono prove certe a supporto di tale peggioramento nei pazienti affetti e trattati con FANS. La *European Medicines Agency* (EMA) ha evidenziato la necessità di condurre studi epidemiologici per fornire dati certi per confermare o rifiutare le ipotesi sul ruolo dei FANS nei pazienti con COVID-19 [9]. Nel frattempo, è importante che i pazienti sottoposti a trattamento cronico con ibuprofene e altri FANS non sospendano la terapia [10].

In questa sezione si segnalano, inoltre, le possibili interazioni farmacologiche per i principali farmaci analgesici in uso, che peraltro è possibile consultare su www.covid19-druginteractions.org [1].

A completamento, è previsto uno schema di trattamento, presente nel suddetto percordo clinico, per la gestione del dolore episodico intenso prevedibile e non prevedibile.

Per controindicazioni ed effetti indesiderati dei singoli farmaci si rimanda al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto degli stessi.

Dolore di intensità moderata-forte ⚠

Per il dolore di intensità moderata-forte è richiesta una rapida gestione del dolore [NRS/PAINAD≥4] [11].

2.3 Dolore di intensità lieve (NRS/PAINAD 1-3)

Per il dolore di intensità lieve (NRS/PAINAD 1-3), è indicato il trattamento con paracetamolo/FANS (Tabella I).

Intensità del dolore (NRS/PAINAD)	Trattamento	Esempi
Lieve (1-3)	Paracetamolo/FANS	• Paracetamolo • Ibuprofene • Naprossene
Moderato (4-6)	Oppioidi deboli (singoli o in associazione), ovvero oppioidi forti a bassa posologia ± paracetamolo/FANS	• Codeina/paracetamolo • Tramadolo • Ossicodone/paracetamolo
Forte (7-10)	Oppioidi forti (singolo o in associazione) ± paracetamolo/FANS	• Buprenorfina • Fentanil • Idromorfone • Morfina • Ossicodone • Tapentadolo
DEI prevedibile	Oppioidi orali a pronto rilascio	• Morfina solfato • Ossicodone/paracetamolo
	Morfina per via sottocutanea o endovenosa	• Morfina cloridrato
DEI non prevedibile	ROO	• Fentanil citrato

Tabella I. Intensità del dolore e possibili interventi farmacologici

DEI = Dolore Episodico Intenso; FANS = Farmaci antinfiammatori non steroidei; NRS = *Numerical Rating Scale*; PAINAD = *Pain Assessment In Advanced Dementia*; ROO = *Rapid Onset Opioids*

- Paracetamolo 1000 mg (compresse, compresse divisibili, compresse effervescenti, granulato): in pazienti con peso corporeo >50 Kg: 1000 mg ogni 4-6 h. Dose massima nelle 24 ore=4000 mg in base agli indici di funzionalità epatica.
- Paracetamolo (soluzione per infusione) 10 mg/ml, 100 ml soluzione per infusione: in pazienti con peso corporeo >50 kg: 1000 mg ogni 4-6 h. Dose massima nelle 24 ore=4000 mg in base agli indici di funzionalità epatica.
  - + Idrossiclorochina: non interazioni clinicamente significative.
  - + Lopinavir/ritonavir: non interazioni clinicamente significative.
  - + Remdesivir: non interazioni clinicamente significative.
  - + Favipiravir: potenziale incremento dell'esposizione a paracetamolo del 14-16%. In caso di co-somministrazione con favipiravir considerare dosaggio massimo 3000 mg/die invece di 4000 mg/die.

Per i FANS principalmente utilizzati (ibuprofene, naprossene, diclofenac, nimesulide, celecoxib, acido acetilsalicilico) non si riportano interazioni clinicamente significative nelle singole associazioni con idrossiclorochina, lopinavir/ritonavir, remdesivir o tocilizumab.

2.4 Dolore di intensità moderata (NRS/PAINAD 4-6)

Per il dolore di intensità moderata (NRS/PAINAD 4-6), è indicato il trattamento con oppioidi deboli (singolo o in associazione) (codeina, tramadolo), ovvero oppioidi forti a bassa posologia ± paracetamolo/FANS (Tabella I).

I farmaci oppioidi rappresentano il *gold standard* dell'analgesia per via sistemica nel trattamento del dolore di intensità moderata-forte.

- Codeina + lopinavir/ritonavir: potenziale riduzione dell'effetto analgesico per ridotta conversione della codeina in metabolita attivo.
- Tramadolo + lopinavir/ritonavir: potenziale riduzione dell'effetto analgesico per ridotta conversione del tramadolo in metabolita attivo.

2.5 Dolore di intensità forte (NRS/PAINAD 7-10)

Per il dolore di intensità forte (NRS/PAINAD 7-10), è indicato il trattamento con oppioidi forti (singolo o in associazione) ± paracetamolo/FANS (oppioidi forti: buprenorfina, fentanil, idromorfone, morfina, ossicodone, metadone, tapentadolo, meperidina [o petidina]) (Tabella I).

- Tapentadolo + lopinavir/ritonavir o + idrossiclorochina: non interazioni clinicamente significative.
- Morfina + lopinavir/ritonavir: ritonavir potrebbe ridurre l'esposizione sistemica alla morfina per induzione di glucuronidazione. Ritonavir, inoltre, inibisce la glicoproteina-P a livello della barriera ematoencefalica e potrebbe pertanto potenziare l'effetto dell'oppioide sul Sistema Nervoso Centrale.
- Ossicodone + lopinavir/ritonavir: l'esposizione sistemica a ossicodone, in associazione a lopinavir/ritonavir, può aumentare del 160%, pertanto è necessario uno **stretto monitoraggio degli effetti collaterali, oltre a una riduzione della posologia originale**.
- Idromorfone + lopinavir/ritonavir: le concentrazioni di idromorfone sono ridotte.
- Buprenorfina + lopinavir/ritonavir: potenziale aumento dell'esposizione a buprenorfina di circa il 2% → non interazioni clinicamente significative.
- Fentanil + lopinavir/ritonavir: potenziale aumento dell'esposizione a fentanil. Può essere richiesto stretto monitoraggio o riduzione della posologia di fentanil.

- Meperidina + lopinavir/ritonavir o + idrossiclorochina: non interazioni clinicamente significative con idrossiclorochina. Potenziale riduzione dell'esposizione a meperidina in associazione a lopinavir/ritonavir, tuttavia di lieve intensità e improbabile necessità di modifiche della posologia.
- Metadone + lopinavir/ritonavir o + idrossiclorochina: è necessario un **monitoraggio ECG nella co-somministrazione di metadone e idrossiclorochina, o metadone e lopinavir/ritonavir** (uno o entrambi i farmaci possono causare prolungamento del QT e/o del PR). Inoltre vi è una potenziale riduzione del 53% dell'esposizione al metadone in caso di co-somministrazione con lopinavir/ritonavir. **Può essere richiesto stretto monitoraggio o aumento della posologia di metadone.**

2.6 Dolore Episodico Intenso (DEI) o *breakthrough pain*

- Nel paziente con **dolore episodico intenso prevedibile** (ad esempio, per procedure di igiene, trasporto per esecuzione di esami diagnostici, e/o altri trattamenti con dolore atteso prevedibile grave), suggeriamo l'utilizzo di oppioidi orali a pronto rilascio (ad esempio morfina solfato 10 mg/5 ml *per os*, oppure ossicodone/paracetamolo 5-10-20/325 mg *per os*) o, nel caso in cui il paziente non possa assumere farmaci *per os*, l'utilizzo di morfina cloridrato 10 mg/ml ½ o 1 fiala sottocute o endovenosa, almeno 30 minuti prima che i fattori conosciuti scatenino la sintomatologia (Tabella 1).
- Nel paziente con **dolore episodico intenso non prevedibile**, suggeriamo l'utilizzo di ROO (*Rapid Onset Opioids*) (ad esempio, fentanil citrato spray nasale o compressa sublinguale) (Tabella 1). Come evidenziato nelle Linee Guida della Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) – Terapia del dolore in Oncologia [12], l'approccio terapeutico al DEI si basa su due principali strategie farmacologiche:
  1. ottimizzare la strategia antalgica a orario fisso, in modo da prevenire il DEI, in quanto il miglior controllo del dolore basale ricade sulla minore intensità e frequenza del DEI;
  2. utilizzare una dose supplementare, o *rescue dose*, di farmaci analgesici oppioidi, al regime terapeutico di base. In questa tipologia di dolore, le caratteristiche farmacocinetiche del farmaco impiegato sono fondamentali, ed essenzialmente il farmaco da utilizzare deve pre-

sentare: rapidità di effetto antalgico, breve durata d'azione, limitati effetti collaterali, facilità di assunzione.

All'interno di questa categoria rientrano principalmente i farmaci sopracitati: morfina orale a pronto rilascio, morfina per via di somministrazione sottocutanea o endovenosa, ossicodone/paracetamolo orale a rilascio immediato, fentanil citrato spray nasale o compressa sublinguale.

Si raccomanda sempre di effettuare una scrupolosa titolazione dei farmaci oppiacei in uso nonché la ri-titolazione in caso di sospensione per le interazioni con i farmaci utilizzati per la COVID-19.

Si segnala inoltre che l'uso degli oppiodi per il controllo del dolore può risultare utile anche per coadiuvare il controllo della dispnea. Tra i possibili effetti indesiderati correlati all'utilizzo di un farmaco oppioide, bisogna sottolineare tuttavia la depressione respiratoria, in genere di grado lieve o moderato, che può indurre gravi conseguenze nei pazienti che presentano un quadro cronico di alterata funzionalità respiratoria, come ad esempio nei pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), asma bronchiale o sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS).

3 Gestione dell'analgo-sedazione

3.1 Approccio terapeutico

Per la gestione dell'analgo-sedazione, distinguiamo i protocolli in funzione del livello di intensità di cura:

1. fase critica (Terapia Intensiva);
2. fase subacuta (che può verificarsi prima, dopo o indipendentemente dal ricovero in area critica) (Terapia Subintensiva);
3. fase postacuta (degenza, riabilitazione, dimissione).

Il presente capitolo descrive brevemente e a scopo di conoscenza multispecialistica, alcune tecniche di analgesia e sedazione utilizzate nel paziente critico. L'analgo-sedazione è una tecnica specialistica anestesiologica, utilizzata per ottenere una condizione di rilassamento, amnesia e controllo del dolore utile sia durante le procedure invasive dolorose e sia nella ventilazione con supporto respiratorio meccanico per ridurre il *discomfort* dei malati e favorire l'adattamento ai diversi sistemi di ventilazione. La valutazione della analgo-sedazione viene praticata mediante scale specifiche, tra cui ad esempio la Ramsey [13] e la RASS (*Richmond Agitation Sedation Scale*) [14] (Appendice 1).

In funzione del livello di coscienza, possiamo distinguere sedazione minima e sedazione moderata e profonda.

Se consideriamo la scala Ramsey, la sedazione minima rientra nei primi due livelli della scala, mentre la sedazione moderata e profonda riguarda i livelli della scala superiori o uguali a 3.

Per l'analgo-sedazione si impiega comunemente l'associazione di un analgesico e di un ipnotico/sedativo.

Per controindicazioni ed effetti indesiderati dei singoli farmaci si rimanda al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto degli stessi.

1. Fase critica (Terapia Intensiva)

- Ipnotico/sedativo: propofol/ketamina/midazolam/dexmedetomidina.
- Analgesico: remifentanil/morfina/ossicodone.

In questa fase un'associazione frequente prevede:

- Propofol (bolo 0,5-1 mg/kg), infusione a 0,1-0,2 mg/kg/min.
- Remifentanil (bolo 0,5-1 µg/kg), infusione a 0,25-1 µg/kg/min.

2. Fase subacuta (Terapia Subintensiva)

- Ipnotico/sedativo: propofol/ketamina/midazolam/dexmedetomidina.
- Analgesico: remifentanil (bolo 0.5-1 µg/kg, infusione a 0.05-0.2 µg/kg/min)/morfina/metadone/ossicodone.

Bisogna sempre ricordare che le quantità di ipnotico e analgesico impiegati risultano variabili in funzione del singolo individuo. La posologia ottimale è quella che ci consente di raggiungere il target prefissato, ovvero il controllo del dolore, la massima riduzione del *discomfort* del paziente e l'adattamento ai sistemi di ventilazione meccanica.

3. Fase postacuta (degenza, riabilitazione, dimissione)

Anche in questa fase è possibile mantenere l'associazione tra un ipnotico/sedativo e analgesico; la combinazione più frequente e sicura indica l'utilizzo di midazolam come ipnotico e di morfina o ossicodone come analgesico.

Questa associazione, per quanto sia caratterizzata da cinetiche meno rapide rispetto ad altre molecole, presenta comunque la possibilità di utilizzare rapidi antagonisti (flumazenil/naloxone) e può essere impiegata da tutti i medici.

Una valida indicazione terapeutica, in alcune condizioni cliniche, può essere l'utilizzo di metadone.

4 Gestione dello stato confusionale o *delirium*

4.1 Razionale

Il *delirium* o stato confusionale acuto è un disturbo acuto, transitorio, globale, organico delle funzioni nervose superiori che comporta perdita dell'attenzione e alterazione fluttuante dello stato di coscienza [15,16].

Si riscontra più frequentemente negli anziani con polipatologia e ha spesso un'origine multifattoriale.

Trattiamo in modo specifico questo argomento, poiché nei pazienti con patologia da SARS-CoV-2, spesso per il bilancio di liquidi negativo cui questi pazienti vengono sottoposti, si possono sviluppare condizioni concomitanti, quali ad esempio squilibri idroelettrolitici, *in primis* l'**ipernatriemia**, e conseguenti quadri di *delirium*.

L'ipernatriemia, infatti, può determinare un progressivo deterioramento neurologico, che può incrementare il rischio per la salute del paziente e degli operatori sanitari coinvolti, oltre a determinare un prolungamento del tempo di degenza. Tra le principali manifestazioni neurologiche dell'ipernatriemia rientrano debolezza, irritabilità, ipereccitabilità neuromuscolare, letargia, confusione mentale, difficoltà nell'eloquio, disartria, nistagmo, mioclonie, comparsa di convulsioni, fino al coma.

4.2 Approccio terapeutico

Oltre alla correzione dell'ipernatriemia, che è opportuno effettuare con gradualità, nel volgere di 48-72 h, allo scopo di evitare di danneggiare il Sistema Nervoso Centrale (trattazione che tuttavia non rientra negli scopi di questo documento), è altresì fondamentale trattare adeguatamente il *delirium*, percorrendo tre semplici tappe:

1. identificazione;
2. valutazione della gravità;
3. trattamento in funzione della gravità.

1. Identificazione

Sebbene il test più utilizzato per valutare la presenza di *delirium* sia il *Confusion Assessment Method* (CAM), suggeriamo l'utilizzo della scala 4AT [17], la quale, rispetto alla CAM, non richiede training specifico e ha una durata di esecuzione inferiore (Appendice 2). Si compone di 4 *item*:

1. vigilanza (0-4 punti);
2. orientamento (0-2 punti);
3. attenzione (0-2 punti);
4. cambiamento acuto/decorso fluttuante (0-4 punti).

Un punteggio ≥4 suggerisce la presenza di *delirium*.

2. Valutazione della gravità [18]

- **Lieve**: occasionali osservazioni non coerenti, incapacità di rievocare avvenimenti delle ore precedenti. Orientamento spaziale e temporale conservato.
- **Moderato**: capacità di conversare per brevi attimi, tuttavia pensiero lento e incoerente; incapacità di persistere sullo stesso argomento e fornire risposte appropriate. Disorientamento spaziale e temporale. Facile distraibilità, incapacità di rievocare ciò che è successo nelle ore precedenti; possibile alternanza di agitazione e sonnolenza.
- **Grave**: esecuzione di soli comandi semplici; scarsa coscienza di ciò che accade, spesso incapacità di riconoscere oggetti e persone; pochi o mancanti processi ideativi; poche parole, senza filo logico; deficit di attenzione, spesso oscurato dal quadro delirante-allucinatorio.

3. Trattamento in funzione della gravità

Prima di introdurre le diverse opzioni terapeutiche disponibili, bisogna premettere che allo stato attuale della letteratura gli agenti di prima scelta per la maggior parte dei casi di *delirium* sono gli **antipsicotici**. I dati derivanti dagli studi clinici, tuttavia, evidenziano come spesso il trattamento non determini miglioramenti negli outcome clinici, come lunghezza della degenza, complicanze ospedaliere o mortalità. I protocolli disponibili, pertanto, si basano prevalentemente sull'opinione di esperti e coinvolgono diverse classi terapeutiche, tra cui benzodiazepine, antipsicotici di prima e seconda generazione, agonisti alfa-2 adrenergici e anestetici [18-23].

Per controindicazioni ed effetti indesiderati dei singoli farmaci si rimanda al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto degli stessi.

Quetiapina + lopinavir/ritonavir ⚠

Lopinavir/ritonavir è un potente inibitore del CYP450 3A4, che metabolizza quetiapina. Riducendone il metabolismo, aumenta l'esposizione a quetiapina.

- In Europa l'associazione è controindicata nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di quetiapina.
- In USA, nel RCP di quetiapina, si raccomanda di ridurre quetiapina a 1/6 della dose originale.

4.3 *Delirium* lieve

Prima scelta

- Aloperidolo 2 mg/ml gocce orali (1 goccia = 0,1 mg): 3-5 gocce 2 volte/die. **Monitoraggio ECG nella co-somministrazione di aloperidolo e idrossiclorochina, o aloperidolo e lopinavir/ritonavir (uno o entrambi i farmaci possono causare prolungamento del QT e/o del PR).**
  - + Idrossiclorochina: non interazioni clinicamente significative.
  - + Lopinavir/ritonavir: potenziale ↑ dell'esposizione ad aloperidolo → può essere richiesto stretto **monitoraggio o riduzione della posologia di aloperidolo** (inizia con la posologia più bassa clinicamente efficace).
  - + Remdesivir: non interazioni clinicamente significative.

Scelte alternative

- Promazina gocce orali 4 g/100 ml (1 goccia = 2 mg): 3-5 gocce 3 volte/die. **Monitoraggio ECG nella co-somministrazione di promazina e idrossiclorochina, o promazina e lopinavir/ritonavir** (uno o entrambi i farmaci possono causare prolungamento del QT e/o del PR).
  - + Idrossiclorochina: potenziale ↑ dell'esposizione a promazina può essere richiesto **stretto monitoraggio o riduzione della posologia di promazina** (inizia con la posologia più bassa clinicamente efficace).
  - + Lopinavir/ritonavir: potenziale ↑ dell'esposizione a promazina → può essere richiesto **stretto monitoraggio o riduzione della posologia di promazina** (inizia con la posologia più bassa clinicamente efficace).

    - + Remdesivir: non interazioni clinicamente significative.
- Olanzapina 5 mg compresse: ¼ compressa la sera.
    - + Lopinavir/ritonavir: potenziale ↓ dell'esposizione a olanzapina → può essere richiesto un aumento della posologia di olanzapina.
    - + Idrossiclorochina: non interazioni clinicamente significative.
    - + Remdesivir: non interazioni clinicamente significative.
- Lorazepam 1 mg compresse: ½-1 compressa/die.
    - + Idrossiclorochina: non interazioni clinicamente significative.
    - + Lopinavir/ritonavir: non interazioni clinicamente significative.
    - + Remdesivir: non interazioni clinicamente significative.

4.4 *Delirium* moderato

Prima scelta

- Aloperidolo 2 mg/ml gocce orali (1 goccia = 0,1 mg): 10-15 gocce 3 volte/die, fino a 20-30 gocce 3 volte/die. **Monitoraggio ECG nella co-somministrazione di aloperidolo e idrossiclorochina, o aloperidolo e lopinavir/ritonavir** (uno o entrambi i farmaci possono causare prolungamento del QT e/o del PR).
    - + Idrossiclorochina: non interazioni clinicamente significative.
    - + Lopinavir/ritonavir: potenziale ↑ dell'esposizione ad aloperidolo → può essere richiesto **stretto monitoraggio o riduzione della posologia di aloperidolo** (inizia con la posologia più bassa clinicamente efficace).
    - + Remdesivir: non interazioni clinicamente significative.

Scelte alternative

- Promazina gocce orali 4 g/100 ml (1 goccia = 2 mg): 10-15 gocce 3 volte/die, fino a 25 gocce 4 volte/die. **Monitoraggio ECG nella co-somministrazione di promazina e idrossiclorochina, o promazina e lopinavir/ritonavir** (uno o entrambi i farmaci possono causare prolungamento del QT e/o del PR).
    - + Idrossiclorochina: potenziale ↑ dell'esposizione a promazina → può essere richiesto **stretto monitoraggio o riduzione della poso-**

logia di promazina (inizia con la posologia più bassa clinicamente efficace).
    - + Lopinavir/ritonavir: potenziale ↑ dell'esposizione a promazina → può essere richiesto **stretto monitoraggio o riduzione della posologia di promazina** (inizia con la posologia più bassa clinicamente efficace).
    - + Remdesivir: non interazioni clinicamente significative.
- Olanzapina 5 mg compresse: ½ compressa la sera, incrementabile a 1 compressa dopo 2-3 giorni, fino a una dose massima di 7,5 mg/die, eventualmente ripartiti in 2 dosi giornaliere.
    - + Lopinavir/ritonavir: potenziale ↓ dell'esposizione a olanzapina → può essere richiesto un aumento della posologia di olanzapina.
    - + Idrossiclorochina: non interazioni clinicamente significative.
    - + Remdesivir: non interazioni clinicamente significative.
- Lorazepam 1 mg compresse: 1-2 compresse, ripetibili fino a una dose massima di 4 mg/die.
    - + Idrossiclorochina: non interazioni clinicamente significative.
    - + Lopinavir/ritonavir: non interazioni clinicamente significative.
    - + Remdesivir: non interazioni clinicamente significative.

4.5 *Delirium* grave

Prima scelta

- Aloperidolo 2 mg/ml soluzione iniettabile: 1 fiala per via intramuscolare o per via sottocutanea, da ripetere ogni ora fino al raggiungimento di un adeguato controllo dei sintomi e comunque fino a un massimo di 20 mg/die. **Monitoraggio ECG nella co-somministrazione di aloperidolo e idrossiclorochina, o aloperidolo e lopinavir/ritonavir** (uno o entrambi i farmaci possono causare prolungamento del QT e/o del PR).
    - + Idrossiclorochina: non interazioni clinicamente significative.
    - + Lopinavir/ritonavir: potenziale ↑ dell'esposizione ad aloperidolo può essere richiesto **stretto monitoraggio o riduzione della posologia di aloperidolo** (inizia con la posologia più bassa clinicamente efficace).
    - + Remdesivir: non interazioni clinicamente significative.

Scelte alternative

- Promazina 25 mg/ml soluzione iniettabile: ½ o 1 fiala per via intramuscolare. **Monitoraggio ECG nella co-somministrazione di promazina e idrossiclorochina, o promazina e lopinavir/ritonavir** (uno o entrambi i farmaci possono causare prolungamento del QT e/o del PR).
  - + Idrossiclorochina: potenziale ↑ dell'esposizione a promazina → può essere richiesto **stretto monitoraggio o riduzione della posologia di promazina** (inizia con la posologia più bassa clinicamente efficace).
  - + Lopinavir/ritonavir: potenziale ↑ dell'esposizione a promazina → può essere richiesto **stretto monitoraggio o riduzione della posologia di promazina** (inizia con la posologia più bassa clinicamente efficace).
  - + Remdesivir: non interazioni clinicamente significative.
- Lorazepam 4 mg/ml soluzione iniettabile: 1 mg in 1-2 minuti, ripetibile dopo 2-4 minuti se non beneficio, fino a una dose massima di 4 mg/die.
  - + Idrossiclorochina: non interazioni clinicamente significative.
  - + Lopinavir/ritonavir: non interazioni clinicamente significative.
  - + Remdesivir: non interazioni clinicamente significative.
- Diazepam 10 mg/2 ml soluzione iniettabile: 1 fiala 3 volte/die per via intramuscolare, oppure per via endovenosa dose di carico di 2 ml in 2 minuti, ripetibile dopo 2-4 minuti se non beneficio, fino a una dose massima di 40 mg/die. Se necessario è possibile effettuare infusione continua nelle 24 h, diluendo 3 fiale in 500 ml di soluzione glucosata 5%.
  - + Idrossiclorochina: non interazioni clinicamente significative.
  - + Lopinavir/ritonavir: potenziale ↑ dell'esposizione a diazepam → può essere richiesto **stretto monitoraggio o riduzione della posologia di diazepam** (inizia con la posologia più bassa clinicamente efficace).
  - + Remdesivir: non interazioni clinicamente significative.
- Midazolam 15 mg/3 ml soluzione iniettabile: 0,5-1 mg per via endovenosa, ripetibile dopo 2-4 minuti in base ai parametri vitali (massimo 3,5 mg) (dosaggio per sedazione conscia). Midazolam deve essere somministrato lentamente per via endovenosa a una velocità di circa 1 mg ogni 30 secondi.
  - + Idrossiclorochina: non interazioni clinicamente significative.
  - + Lopinavir/ritonavir: potenziale ↑ dell'esposizione a midazolam → può essere richiesto **stretto monitoraggio o riduzione della poso-**

logia di midazolam (inizia con la posologia più bassa clinicamente efficace).
  - + Remdesivir: non interazioni clinicamente significative.
- Dexmedetomidina 200 µg/2 ml concentrato per soluzione per infusione: deve essere diluito in 48 ml di soluzione glucosata 5% o soluzione fisiologica 0,9% (concentrazione finale 4 µg/ml). Infondere a 0,2-1 µg/kg/h in funzione del livello di coscienza e dell'eventuale tendenza a ipotensione. Esempio 1: peso corporeo 70 kg, posologia 0,2 µg/kg/h = 14 µg/h = 3,5 ml/h. Esempio 2: peso corporeo 85 kg, posologia 0,5 µg/kg/h = 42.5 µg/h = 10,6 ml/h.
  - + Idrossiclorochina: non interazioni clinicamente significative.
  - + Lopinavir/ritonavir: potenziale ↓ dell'esposizione a dexmedetomidina → può essere richiesto **stretto monitoraggio o aumento della posologia di dexmedetomidina**.
  - + Remdesivir: non interazioni clinicamente significative.

  Segnaliamo inoltre la possibilità, come evidenziato nello studio di Chen e collaboratori [24], in ambito pediatrico, di somministrare un rapido bolo intravenoso di 0,75-1 µg/kg di dexmedetomidina per la prevenzione e il trattamento della *Emergence Agitation* (EA). Bisogna tuttavia sottolineare la possibile insorgenza di una transitoria, ma significativa, riduzione della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa media, pertanto se ne sconsiglia l'utilizzo in pazienti con anamnesi positiva per patologie cardiovascolari, aritmie cardiache e patologie bronchiali.
- Propofol 20 ml 10 mg/ml: 0,5-1 mg/kg/h per infusione, non diluito. **Monitoraggio ECG nella co-somministrazione di propofol e idrossiclorochina, o propofol e lopinavir/ritonavir** (uno o entrambi i farmaci possono causare prolungamento del QT e/o del PR).
  - + Idrossiclorochina: non interazioni clinicamente significative.
  - + Lopinavir/ritonavir: potenziale ↓ dell'esposizione a propofol → può essere richiesto un aumento della posologia di propofol.
  - + Remdesivir: non interazioni clinicamente significative.

Propofol ⚠

Prescrizione e utilizzo da parte di medici specialisti in Anestesia, Rianimazione, Terapia del Dolore.

5 Gestione dello stato d'ansia nella fase di degenza/riabilitazione/dimissione

5.1 Approccio terapeutico

Il trattamento dei disturbi d'ansia dipende dalla natura del disturbo e dall'identificazione dei diversi fattori esacerbanti. Spesso risulta utile combinare farmacoterapia e psicoterapia. A titolo di esempio, si riportano le principali classi farmacologiche che vengono maggiormente utilizzate in queste condizioni [25].

Per controindicazioni ed effetti indesiderati dei singoli farmaci si rimanda al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto degli stessi.

Benzodiazepine

- Lorazepam 1 mg compresse: dose iniziale di 0,5 mg 2 volte/die (ad esempio ½ compressa al mattino e ½ compressa alla sera), incrementabile di 1 mg al giorno in dosi ripartite (2 o 3 volte al giorno).
  - + Idrossiclorochina: non interazioni clinicamente significative.
  - + Lopinavir/ritonavir: non interazioni clinicamente significative.
- Oxazepam 15 mg compresse: dose iniziale di 15 mg il primo giorno, alla sera, dal secondo giorno 15 mg 2 volte/die, incrementabile fino a 15 mg 3 volte al giorno.
  - + Idrossiclorochina: non interazioni clinicamente significative.
  - + Lopinavir/ritonavir: non interazioni clinicamente significative.

SSRI (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina)

Nelle prime 2-3 settimane all'antidepressivo può essere associata una benzodiazepina per ridurre i sintomi ansiosi presenti e per attenuare la possibilità di aumento di vigilanza e di attivazione motoria ed emotiva derivante dall'aumento di disponibilità di serotonina e noradrenalina successivo all'inizio del trattamento.

- Sertralina: la dose iniziale è 25 mg/die per 5 giorni, dopodiché 50-75 mg/die.

    - + Idrossiclorochina: non interazioni clinicamente significative.
    - + Lopinavir/ritonavir: potenziale ↓ dell'esposizione a sertralina.
- Escitalopram: la dose iniziale è 5 mg/die per 5 giorni, dopodiché 10 mg/die. Monitoraggio ECG nella co-somministrazione di escitalopram e idrossiclorochina, o escitalopram e lopinavir/ritonavir (uno o entrambi i farmaci possono causare prolungamento del QT e/o del PR)
    - + Idrossiclorochina: non interazioni clinicamente significative.
    - + Lopinavir/ritonavir: potenziale ↑ dell'esposizione a escitalopram. Può essere richiesta una riduzione della posologia.

Nella fase acuta degli stati d'ansia post-esiti COVID-19, l'uso delle solo benzodiazepine può risultare sufficiente nel controllo psichico dei pazienti; in caso di soggetti con anamnesi positiva per disturbi d'ansia si suggerisce il supporto dei colleghi specialisti. Si segnala inoltre di porre attenzione nell'utilizzo di benzodiazepine, nel caso in cui coesistesse un disturbo da utilizzo di sostanze d'abuso.

Gli SNRI (inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina) e gli antidepressivi triciclici possono essere utili nel trattamento a lungo termine di molti disturbi d'ansia, trattazione che, tuttavia, esula dallo scopo del presente documento.

6 Gestione dell'insonnia nella fase di degenza/riabilitazione/dimissione

6.1 Approccio terapeutico

Il trattamento dei disturbi del sonno comprende diverse classi di farmaci [26], tra cui quelle maggiormente utilizzate sono rappresentate da:

- benzodiazepine;
- agonisti non benzodiazepinici.

I dati a supporto dell'utilizzo di farmaci da banco, come antistaminici, valeriana e melatonina, oltre all'utilizzo off-label di farmaci antidepressivi, antipsicotici e antiepilettici sono limitati.

Per controindicazioni ed effetti indesiderati dei singoli farmaci si rimanda al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto degli stessi.

Triazolam + lopinavir/ritonavir ⚠

L'associazione è controindicata nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di triazolam → lopinavir/ritonavir è un potente inibitore del CYP450 3A4, che metabolizza triazolam. Riducendone il metabolismo, aumenta l'esposizione della stessa molecola.

In considerazione del rischio di potenziali interazioni farmacologiche nei pazienti in concomitante trattamento con inibitori delle proteasi HIV (ad esempio lopinavir/ritonavir) e/o idrossiclorochina, consigliamo:

- Lormetazepam 1 mg compresse o gocce orali 2,5 mg/ml: 1 mg (equivalente a 10 gocce) la sera.
  - + Idrossiclorochina: non interazioni clinicamente significative.
  - + Lopinavir/ritonavir: non interazioni clinicamente significative.
- Bromazepam gocce orali 2,5 mg/ml: 1 goccia = 0,1 mg, 15 gocce la sera.
  - + Idrossiclorochina: non interazioni clinicamente significative.
  - + Lopinavir/ritonavir: potenziale interazioni, probabilmente di lieve gravità. Improbabile che sia necessario un monitoraggio addizionale o un aggiustamento della posologia.
- Lorazepam 1 mg compresse: 1-2 mg al momento di coricarsi.
  - + Idrossiclorochina: non interazioni clinicamente significative.
  - + Lopinavir/ritonavir: non interazioni clinicamente significative.

7 Conclusioni

Questo documento contiene indicazioni pratiche di supporto a tutti i clinici coinvolti nella cura dei malati di COVID-19. Il nostro sforzo si è concentrato sulla stesura di indicazioni di carattere diagnostico e terapeutico per la gestione di alcuni dei principali problemi clinici cui l'operatore sanitario può andare incontro, ovvero il dolore, l'analgo-sedazione, il *delirium*, gli stati di ansia e l'insonnia.

Il dolore rappresenta uno dei principali problemi sanitari dei nostri giorni a livello mondiale, sia per l'invecchiamento della popolazione, sia per l'aumento delle patologie cronico-degenerative e neoplastiche. La gestione del dolore e di tutte le dimensioni che lo compongono, pertanto, riguarda anche il paziente affetto da COVID-19 e deve ancora essere raggiunta nella sua totalità, sia in ambito ospedaliero sia territoriale. Trattare il dolore consente anche di prevenire invalidità secondarie e ottenere un significativo miglioramento della qualità della vita [27].

Il *delirium*, invece, presenta una bassa prevalenza nella popolazione generale, ma è una delle sindromi più complicate e diffuse nelle strutture sanitarie, interessando prevalentemente, ma non solo, pazienti ultrasessantacinquenni e associandosi ad aumento dei tempi di ospedalizzazione, aumento della mortalità e alterazioni del quadro cognitivo [28].

I disturbi d'ansia e l'insonnia rappresentano altre due condizioni particolarmente rilevanti, sia dal punto di vista epidemiologico, in quanto spesso fortemente sottostimate, sia dal punto di vista clinico, potendo nel lungo termine condurre a facile irritabilità, labilità emotiva, disturbi dell'umore associati, quali disturbi depressivi o a una amplificazione dei sintomi ansiosi stessi [29].

Tutte queste condizioni cliniche sono presenti anche nei pazienti affetti da COVID-19 e pertanto è necessario, in virtù delle diverse associazioni farmacologiche utilizzate, seguire degli schemi che prendano in considerazione non solo l'aspetto di efficacia, ma soprattutto l'aspetto di *safety* e delle potenziali interazioni farmacologiche che ne potrebbero scaturire.

A tal fine, e per ricondurre a unità gli interventi sulla persona affetta da COVID-19, occorre garantire una gestione integrata tra i differenti ambiti specialistici, in una logica di continuità delle cure ospedale-territorio.

Le informazioni e le indicazioni fornite nel presente documento riflettono lo stato della conoscenza disponibile al momento della produzione, sebbene

gli operatori sanitari, una volta preso in carico il paziente, debbano comunque intraprendere decisioni correlate agli aspetti organizzativi, clinici, etici, socioeconomici e legali, in virtù del principio del rispetto competente delle evidenze scientifiche, che deve rappresentare sempre l'impianto di ogni condotta socio-assistenziale virtuosa.

8 Appendice 1

8.1 Livelli di *Ramsey Sedation Score* [13]

Livello	Stato del paziente
1°	Ansioso, agitato o irrequieto
2°	Tranquillo, orientato e collaborante
3°	Risponde solo a chiamata/ai comandi
4°	Addormentato, presenta una pronta risposta a una leggera pressione sulla glabella (radice del naso) o a un forte stimolo uditivo
5°	Addormentato, presenta una risposta rallentata a una leggera pressione sulla glabella o a un forte stimolo uditivo
6°	Addormentato, nessuna risposta a una leggera pressione sulla glabella o a un forte stimolo uditivo

8.2 Punteggi di *Richmond Agitation Sedation Scale* (RASS) [14]

Punteggio	Definizione	Descrizione
4	**Combattivo**	Chiaramente combattivo, violento, imminente pericolo per se stesso o per lo staff
3	**Molto agitato**	Aggressivo, rischio evidente di rimozione cateteri o tubi
2	**Agitato**	Frequenti movimenti afinalistici, disadattamento alla ventilazione meccanica
1	**Irrequieto**	Ansioso ma senza movimenti aggressivi e vigorosi
0	**Sveglio e tranquillo**	Comprende i periodi di sonno fisiologico
-1	**Soporoso**	Non completamente sveglio, apre gli occhi allo stimolo verbale, mantiene il contatto visivo > 10 secondi
-2	**Lievemente sedato**	Brevi risvegli allo stimolo verbale, contatto visivo < 10 secondi
-3	**Moderatamente sedato**	Movimenti o apertura degli occhi allo stimolo verbale (ma senza contatto visivo)
-4	**Sedazione profonda**	Non risposta allo stimolo verbale, movimenti o apertura occhi alla stimolazione fisica
-5	**Non risvegliabile**	Nessuna risposta alla stimolazione tattile/dolorosa

Per valutare il punteggio RASS:

1. osserva il paziente: se sveglio = punteggi tra 0 e 4;
2. se non è sveglio, chiama il paziente per nome e chiedigli di aprire gli occhi e di guardare il suo interlocutore = punteggi tra -1 e -3;
3. quando non si ottiene una risposta alla stimolazione verbale, stimolare fisicamente il paziente scuotendogli la spalla o premendo sullo sterno = punteggi tra -4 e -5.

9 Appendice 2

9.1 Test per la valutazione del *delirium* 4AT [17]

Test per la valutazione del delirium & del deficit cognitivo

(etichetta)

Nome del paziente:

Data di nascita:

Numero:

Data: **ora:**

Valutatore:

Cerchiare la risposta corretta

[1] VIGILANZA

Valuta lo stato di vigilanza del paziente (dal sopore, caratterizzato ad esempio da difficoltà a risvegliarsi o addormenti durante l'esecuzione del test, all'agitazione /iperattività). Osservare il paziente. Se dorme, provare a risvegliarlo, richiamandolo, o con un leggero tocco sulla spalla. Chiedere al paziente di ripetere il proprio nome e l'indirizzo della propria abitazione.

Normale (completamente vigile, non agitato durante tutta la valutazione)	**0**
Moderata sonnolenza per <10 secondi dopo il risveglio, poi normale	**0**
Chiaramente anomala (iperattivo, agitato o marcatamente soporoso)	**4**

[2] AMT4

Età, data di nascita, luogo (nome dell'ospedale e dell'edificio), anno corrente.

Nessun errore	**0**
1 errore	**1**
≥2 errori/ intestabile	**2**

[3] ATTENZIONE

Chiedere al paziente: "per favore, mi dica i mesi dell'anno in ordine contrario, partendo da dicembre"
Per aiutare la comprensione della domanda, è consentito inizialmente questo suggerimento: "qual è il mese prima di dicembre?"

Mesi dell'anno a ritroso	è in grado di ripetere senza errori ≥7 mesi	**0**
	Inizia ma riporta < 7 mesi/ rifiuta di iniziare	**1**
	test non effettuabile (paziente indisposto, assonnato o disattento)	**2**

[4] CAMBIAMENTO ACUTO O DECORSO FLUTTUANTE

Dimostrazione di un evidente cambiamento o di un decorso fluttuante relativamente all'attenzione, alla comprensione o altre funzioni cognitive -comportamentali (ad esempio ossessioni e/o allucinazioni) con esordio nelle ultime 2 settimane e ancora presenti nelle ultime 24 ore

No	**0**
Si	**4**

≥4: possibile delirium +/- deficit cognitivo
1-3: possibile deficit cognitivo
0: delirium o deficit cognitivo severo improbabile (ma il delirium potrebbe essere possibile se l'item [4] è incompleto)

Punteggio 4AT ☐

NOTE PER L'USO Versione 1.2. Informazioni e download al sito: **www.the4AT.com**
Il 4AT è uno strumento di screening ideato per un assessment rapido del delirium e del deficit cognitivo. Un punteggio ≥4, ancorché non diagnostico, suggerisce la presenza di delirium: una valutazione più dettagliata dello stato mentale è richiesta per ottenere la diagnosi. Un punteggio compreso tra 1 e 3 suggerisce deficit cognitivo e impone una valutazione più dettagliata dello stato cognitivo e un colloquio aggiuntivo con il caregiver per indagare lo stato mentale. Un punteggio pari a 0 non esclude in modo categorico la presenza di delirium o deficit cognitivo: una valutazione più dettagliata può essere richiesta in relazione al contest clinico. Gli items 1-3 sono valutati solamente sulla base dell'osservazione *del paziente all'atto della valutazione.* L'item 4 richiede informazioni da una o più sorgenti (ad es. infermieri, altri membri dello staff, medico di famiglia, caregiver, documentazione sanitaria, etc). L'esaminatore deve tenere in conto di eventuali barriere della comunicazione (ipoacusia, afasia, difficoltà linguistiche) nella somministrazione del test e nell'interpretazione dei risultati. **Vigilanza:** un alterato stato di allerta è molto suggestivo per la presenza di delirium in setting ospedaliero. Se il paziente mostra variazioni notevoli dell'arousal (vigilanza) durante l'esecuzione del test, il punteggio è 4. **Cambiamento acuto o decorso fluttuante:** una fluttuazione dello stato cognitivo può avvenire anche in assenza di delirium nei pazienti affetti da demenza, ma una fluttuazione marcata generalmente indica delirium. Per elicitare la presenza di allucinazioni o sintomi psicotici porre al paziente domande tipo "E' preoccupato/a di qualcosa in questo momento?"; "Si sente spaventato/a da qualcosa o qualcuno?"; "Ha sentito/visto qualcosa di strano qui?" Generalmente i sintomi psicotici in ambiente ospedaliero riflettono più frequentemente delirium che non una patologia psichiatrica funzionale (come la schizofrenia).
Bellelli, G., Morandi A., (2016). 4AT Italian version 1.2. Milano Bicocca University, Gruppo Italiano per lo Studio del Delirium (GISD), Italia.
© 2011-2014 MacLullich, Ryan, Cash

10 Bibliografia

1. University of Liverpool. COVID-19 Drug Interactions. Disponibile all'indirizzo https://www.covid19-druginteractions.org/ (ultimo accesso agosto 2020)
2. World Health Organization. WHO Guidelines on the Pharmacological Treatment of Persisting Pain in Children with Medical Illnesses. Ginevra (Svizzera): World Health Organization, 2012
3. Società Italiana di Cure Palliative. La questione del momento: Pandemia Covid-19/SARS-Cov-2. Disponibile all'indirizzo https://www.sicp.it/la-questione-del-momento-epidemia-sars-cov-2/ (ultimo accesso agosto 2020)
4. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, et al. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63 Suppl 11: S240-S252; https://doi.org/10.1002/acr.20543
5. Fry M, Elliott R. Pragmatic evaluation of an observational pain assessment scale in the emergency department: The Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) scale. *Australas Emerg Care* 2018; 21: 131-6; https://doi.org/10.1016/j.auec.2018.09.001
6. Kotfis K, Zegan-Barańska M, Szydłowski Ł, et al. Methods of pain assessment in adult intensive care unit patients - Polish version of the CPOT (Critical Care Pain Observation Tool) and BPS (Behavioral Pain Scale). *Anaesthesiol Intensive Ther* 2017; 49: 66-72; https://doi.org/10.5603/AIT.2017.0010
7. World Health Organization. Cancer pain relief. Ginevra (Svizzera): World Health Organization, 1996. Disponibile all'indirizzo https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37896/9241544821.pdf;jsessionid=0D3226D121A72C9AC256D28A56927BE7?sequence=1 (ultimo accesso agosto 2020)
8. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves - actualisation du 20/05/2020. 20/05/2020.

Disponibile all'indirizzo https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Anti-inflammatoires-non-steroidiens-AINS-et-complications-infectieuses-graves-Point-d-Information-actualise-le-20-05-2020 (ultimo accesso agosto 2020)
9. European Medicines Agency. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19. 18/03/2020. Disponibile all'indirizzo https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19 (ultimo accesso agosto 2020)
10. Società Italiana di Farmacologia. Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS) e aumento del rischio di complicanze in corso di patologie infettive: revisione della letteratura. 19 marzo 2020. Disponibile all'indirizzo https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/document/attachment/124/Documento_FANS_Finale.pdf (ultimo accesso agosto 2020)
11. Moore RA, Straube S, Aldington D. Pain Measures and Cut-Offs - 'No Worse Than Mild Pain' as a Simple, Universal Outcome. *Anaesthesia* 2013; 68: 400-12; https://doi.org/10.1111/anae.12148
12. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Linee guida. Terapia del dolore in Oncologia. Ottobre 2019. Disponibile all'indirizzo https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/10/2019_LG_AIOM_Terapia_dolore.pdf (ultimo accesso agosto 2020)
13. Ramsay M, Savege T, Simpson BRJ, et al. Controlled sedation with alphaxalone/alphadolone. *BMJ* 1974; 2: 656. Traduzione italiana a cura di Mistraletti G e Di Carlo A; https://doi.org/10.1136/bmj.2.5920.656
14. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale validity and reliability in adult Intensive Care Unit Patients. *AJRCCM* 2002; 166: 1338-44. Traduzione italiana a cura di Mistraletti G e Tavern M; https://doi.org/10.1164/rccm.2107138
15. Bell CC. DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. *JAMA* 1994; 272: 828-9; https://doi.org/10.1001/jama.1994.03520100096046
16. American Psychiatric Association. Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders, Fifth Edition, 2013; https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596
17. Bellelli G, Morandi A, Davis DH, et al. Validation of the 4AT, a new instrument for rapid delirium screening: a study in 234 hospitalised older people. *Age Ageing* 2014; 43: 496-502; https://doi.org/10.1093/ageing/afu021

18. Micieli G, Consoli D, Cavallini A, et al. La Neurologia dell'Emergenza-Urgenza. Algoritmi decisionali. Seconda Edizione. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2017
19. Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet* 2014; 383: 911-22; https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60688-1
20. NICE. Delirium: prevention, diagnosis and management. Clinical Guideline [CG103]. Published date: 28 July 2010 Last updated: 14 March 2019. Disponibile all'indirizzo https://www.nice.org.uk/guidance/cg103 (ultimo accesso agosto 2020)
21. Li Y, Ma J, Jin Y. Benzodiazepines for treatment of patients with delirium excluding those who are cared for in an intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev* 2020: CD012670; https://doi.org/10.1002/14651858.CD012670.pub2
22. Kishi T, Hirota T, Matsunaga S, et al. Antipsychotic medications for the treatment of delirium: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 767-74; https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-311049
23. Azienda Ospedaliera-Universitaria Pisana. Gestione dell'analgesia e della sedazione, prevenzione e trattamento del delirium in terapia intensiva. 2017. Disponibile all'indirizzo https://www.ao-pisa.toscana.it/index.php?option=com_attachments&task=download&id=2983 (ultimo accesso agosto 2020)
24. Chen F, Wang C, Lu Y, et al. Efficacy of different doses of dexmedetomidine as a rapid bolus for children: a double-blind, prospective, randomized study. *BMC Anesthesiol* 2018; 18: 103; https://doi.org/10.1186/s12871-018-0562-0
25. Kim PM, Weinstein SL. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI). Johns Hopkins Psychiatry Guide, 2016. Disponibile all'indirizzo https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_Psychiatry_Guide/787130/10/Selective_Serotonin_Reuptake_Inhibitors__SSRI_ (ultimo accesso agosto 2020)
26. Kim PM, Jensen M. Sleep Aids. Johns Hopkins Psychiatry Guide, 2014. Disponibile all'indirizzo https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_Psychiatry_Guide/787151/all/Sleep_Aids (ultimo accesso agosto 2020)
27. Fornasari D, Gerra G, Maione S, et al; Societa Italiana di Farmacologia. Trattamento del dolore cronico in Italia: appropriatezza terapeutica con oppiacei e timore di addiction: situazione italiana vs USA. 3 aprile

2018. Disponibile all'indirizzo https://www.sifweb.org/documenti/guideline_2018-04-03 (ultimo accesso agosto 2020)
28. Fagherazzi C, Granziera S, Brugiolo R. Il delirium nei pazienti anziani ospedalizzati in reparti internistici. *G Gerontol* 2015; 63: 205-20
29. Buysse DJ, Thompson W, Scott J, et al. Daytime symptoms in primary insomnia: a prospective analysis using ecological momentary assessment. *Sleep Med* 2007; 8: 198-208; https://doi.org/10.1016/j.sleep.2006.10.006

Ringraziamenti

Questo lavoro è stato possibile grazie all'apporto di tante persone; una citazione per: Laura Albonico, Stefano Arghetti, Roberta Benvenuto, Giovanni Ceccarelli, Fabio Formaglio, Paolo Grossi, Vittorio Andrea Guardamagna, Massimo Medaglia, Lara Porrinis, Roberto Rech, Giuseppe Sala, Roberto Scarani, Cristina Taccola, Gaetano Terranova e Stefano Turi.

La pandemia di COVID-19, dovuta al virus SARS-CoV-2, ha colto impreparati i sistemi sanitari e gli operatori di tutto il mondo. La gravità dei quadri clinici che tutti i professionisti si sono trovati a dover affrontare e la scarsità di informazioni certe dalla letteratura hanno posto grossi interrogativi in merito alla scelta dei trattamenti più appropriati.

Questo agile volume è in realtà un denso compendio che presenta una serie di indicazioni pratiche di trattamento rivolte ai Medici di Medicina Generale e a tutti gli altri specialisti coinvolti nella cura della COVID-19.

In particolare si affrontano i temi della gestione del dolore, dell'analgosedazione, del *delirium*, dello stato d'ansia e dell'insonnia nei pazienti con infezione da SARS-CoV-2.

Per ognuno di questi cinque temi sono suggeriti degli schemi di trattamento di prima e di seconda scelta stilati sulla base delle evidenze a disposizione, della pratica clinica e delle più frequenti interazioni farmacologiche con le molecole generalmente utilizzate per la cura della COVID-19.

***Paolo Notaro**. Specialista in Anestesia e Rianimazione, ha conseguito 3 master post-specializzazione presso le Università di Novara, Parma e Bocconi di Milano. Dal 1991 lavora presso l'Ospedale Niguarda Ca' Granda di Milano, dove attualmente è Direttore della Struttura Complessa di Terapia del Dolore. È stato fondatore e presidente sino al 2016 dell'Associazione italiana per la cura delle malattia dolore – NOPAIN ONLUS. Coordina il progetto interaziendale della Rete Terapia del Dolore RED – Milano; fa parte del gruppo di lavoro a supporto della Direzione Generale Welfare della Regione Lombardia per la Terapia del Dolore. Annovera diverse menzioni speciali da parte del Ministero della Salute per progetti sulla presa in carico multidisciplinare dei pazienti, sull'aderenza terapeutica nei pazienti fragili con dolore perdurante e politerapia e sulla creazione e lo sviluppo della rete della Terapia del Dolore RED – Milano, premiato, quest'ultimo nel 2017 con la Gerbera d'Oro. Nel 2019 è stato vincitore del primo premio European Civic Prize on Chronic Pain, categoria Professional Education per il progetto sulla creazione dell'applicazione tecnologica (app) di RED.*