

a cura di  
**Giorgio Visca**<sup>1</sup>  
**Maria Teresa  
Ambrosini**<sup>2</sup>  
**Matteo Buono**<sup>3</sup>  
**Massimo Bratta**<sup>4</sup>  
Gruppo di lavoro SIFOP  
su Cure Palliative-  
COVID19

- 1 Direttore nazionale settore Cure Palliative SIFOP, S.S.UOCP, Hospice di Lanzo T.se ASL TO4
- 2 Spec. Amb. Int., S.C. Cure palliative ASL Città di Torino
- 3 Resp. Hospice e Unità di Degenza COVID P.T.A., Torremaggiore ASL FG
- 4 Spec. Amb. Int., Hospice e Unità di Degenza COVID P.T.A. Torremaggiore, Hospice PTA San Marco in Lamis ASL FG



## Linee di indirizzo per le cure palliative “di base” nei pazienti con COVID-19

### In assistenza domiciliare o residenziale

#### Introduzione di contesto: la pandemia

L'esperienza già vissuta nel corso della cosiddetta “prima ondata” dell'attuale pandemia da SARS-CoV2 ha purtroppo reso evidente l'importanza delle cure palliative [1, 2] e la necessità di attivare urgenti programmi in tal senso [3] per evitare di trascurare le sofferenze delle vittime “nella fretta di salvare vite”, come già sottolineato dall'OMS in occasione di precedenti emergenze sanitarie. [4] Il numero di decessi in Italia dall'inizio della pandemia all'11 novembre 2020 è stato di 41.737, con un'età media di 80 aa mediana di 82 anni,

per il 57,5% di sesso maschile. Di questi solo 472 (1,1%) aveva un'età inferiore ai 50 aa, con un tasso medio di letalità pari al 0,8% tra 50 e 59, del 3,77% tra 60 e 69, del 12,62% tra 70 e 79, del 21,84% tra 80 e 89, e del 24,95% per gli ultranovantenni [5]. Questi numeri risultano verosimilmente sottostimati non essendo tutti i casi di COVID-19 confermati o registrati [6]. Per questi pazienti, nonostante l'accesso alle cure palliative sia in Italia garantito dalla Legge 38 del 15 marzo 2010, non è talvolta stato possibile attivare un adeguato percorso di palliazione nel corso dell'attuale emer-

genza, anche per l'importante pressione assistenziale a cui è stato sottoposto il servizio sanitario e la parziale carenza di specifici indirizzi e supporti rivolti agli operatori sanitari per la gestione palliativa dei pazienti terminali per COVID-19 [7]. È stato di conseguenza necessario rendere disponibili, fra gli altri, alcuni strumenti di riferimento per le cure palliative nel paziente COVID-19 per gli tutti gli operatori sanitari non esperti nella disciplina, così come raccomandato a livello nazionale ed internazionale [8].



---

#### Obiettivo e destinatari del documento

Queste linee di indirizzo, sulla base di queste premesse, intendono illustrare in modo sintetico ed operativo gli elementi *essenziali* dell'approccio palliativo nella gestione dei pazienti COVID-19 nei setting territoriali domicilio, strutture residenziali e sono rivolte a tutti gli operatori sanitari attivi in tali contesti, con particolare riferimento agli Specialisti Ambulatoriali Convenzionati Interni.

Le indicazioni fornite costituiscono degli indirizzi assistenziali di massima che possono non essere applicabili a tutti i pazienti o in tutte le situazioni e non possono in alcun modo sostituire il giudizio clinico né la presenza di eventuali specifiche linee guida locali.

---

#### Le cure palliative

Le cure palliative rappresentano certamente un punto essenziale nell'assistenza delle patologie cronico-degenerative in fase avanzata ed un diritto garantito dalla legge italiana. [9]

La palliazione dei sintomi e della sofferenza in generale rappresenta tuttavia una componente fondamentale di qualsiasi "cura", indipendentemente dalla prognosi [10].

L'esperienza clinica vissuta nel corso della pandemia ha purtroppo reso evidente l'importante carico sinto-

matologico vissuto da alcuni pazienti COVID-19 e la rapidità di deterioramento da essi vissuto in molti casi, con il conseguente bisogno di un adeguato approccio palliativo parallelamente agli altri trattamenti medico-assistenziali.

In alcuni contesti inoltre, e particolarmente in quelli territoriali, l'accesso e la scalabilità di alcuni trattamenti intensivi CPAP, intubazione e ventilazione meccanica, ecc sono risultati particolarmente difficoltosi sia per la criticità clinica dei pazienti che per le espresse volontà di alcuni degli stessi [11], con l'inevitabile conseguenza di dover garantire un corretto accompagnamento palliativo per il fine-vita.

---

#### La pianificazione delle cure

Il COVID-19 è una patologia infettiva ad esordio acuto, potenzialmente in grado di evolvere criticamente e condurre ad exitus in breve tempo. In questi casi il tempo mediano che trascorre dall'insorgenza dei sintomi al decesso è infatti di soli 12 giorni [5]. La rapidità evolutiva della malattia diventa quindi un fattore critico sia da un punto vista strettamente clinico, sia per quanto riguarda la possibilità di pianificare l'assistenza in accordo con i desideri del paziente. Diventa quindi cruciale elaborare in anticipo, fin dai primi contatti, un piano di cura personalizzato e condiviso

## Linee di indirizzo per le cure palliative “di base” nei pazienti con COVID-19

### In assistenza domiciliare o residenziale

con il paziente stesso [7, 10]. La pianificazione “proattiva” dell’assistenza contempla, specialmente nei pazienti anziani con multimorbilità o pazienti con patologie oncologiche o neurologiche in fase avanzata, severe disfunzioni d’organo o deficit immunologici, la necessità di porsi quella che nel contesto delle cure palliative è chiamata la “domanda sorprendente” [12, 13]. In questi pazienti COVID-19, altrimenti definibili come “sick enough to die” [14], la domanda sorprendente diventa quindi “Sarei sorpreso se questo paziente COVID-19 potesse morire in questa circostanza?”.

Per il contesto ospedaliero/intensivistico è stata proposta anche una scheda di triage per le probabilità di successo di trattamenti intensivi per i pazienti COVID-19, una scheda che potrebbe risultare utile anche nei contesti territoriali, per quanto non finalizzata a questi scopi, come strumento di orientamento per la pianificazione ed identificazione delle situazioni più critiche ed a rischio di decesso [15].

Per poter programmare in modo corretto l’assistenza e garantire cure palliative appropriate diventa quindi fondamentale, particolarmente nei contesti territoriali, identificare precocemente tutti quei pazienti che potrebbero aver bisogno delle stesse, per riuscire ad avviare in tempo il processo di discussione e condivisione degli obiettivi e delle strategie assistenziali con il paziente e/o con la famiglia. Per i pazienti con compromissione dello stato di coscienza sarà necessario esplorare con la famiglia o il fiduciario eventuali preferenze espresse in precedenza dal paziente nonché la possibile presenza di Di-



**Una comunicazione aperta, appropriata ed empatica con il paziente e, se questi lo desidera, con i suoi prossimi**

rettive Anticipate di Trattamento DAT formalizzate. [16]

Nel paziente senza compromissione cognitiva, la “Pianificazione Condivisa delle Cure”, così chiamata in Italia dalla legge 219/2017, diventa non solo un momento fondamentale, ma anche strumento indispensabile del percorso di cura in grado anche di porre le basi e rafforzare la relazione con il paziente stesso.

Nel contesto dell’assistenza domiciliare, così come nel caso di pazienti ospiti di strutture residenziali, tale discussione diventa particolarmente sensibile e cruciale in quanto dovrà indagare e discutere, in tempi spesso ristretti, non solo le posizioni del paziente in merito alle possibili future scelte critiche, con particolare riguardo ad eventuali limiti nelle manovre terapeutiche/assistenziali, ma anche le volontà dello stesso in merito ad eventuali indicazioni a trasferimento in ambiente ospedaliero.

L’avvio e l’eventuale revisione della pianificazione anticipata e condivisa delle cure costituisce di conseguenza una raccomandazione “forte” per tutti i medici che sono chiamati a gestire le forme più severe di COVID-19. [7] Il consenso informato del paziente sia per i dati personali che per i trattamenti previsti, specialmente in caso di uso di farmaci *off-label*, risulta ovviamente sempre mandatario, nonché l’identificazione da parte dello stesso della persona/persona autorizzate a ricevere le informazioni relative alla condizione e all’assistenza.

Quanto emerso nel corso dei colloqui con il paziente in merito alle proprie scelte sulle strategie assistenziali, nonché la raccolta dei diversi consensi e l’identificazione delle persone di

riferimento, dovrà essere opportunamente documentato e registrato nella cartella clinica del paziente.

La comunicazione, già fondamentale atto di cura, assume in queste situazioni un’importanza cruciale per consentire alla persona di prendere decisioni con il maggior grado di autodeterminazione possibile.

Diventa a questo proposito necessaria: *“Una comunicazione aperta, appropriata ed empatica con il paziente e, se questi lo desidera, con i suoi prossimi .... Spiegazioni facili a capirsi, date ripetutamente e gradualmente, permettono al paziente di maturare aspettative realizzabili, nonché una volontà propria e decisioni autonome.”* [17]

La comunicazione, per quanto nel COVID-19 compromessa nella sua qualità e nella componente non verbale dalla presenza dei dispositivi di protezione DPI, deve infatti *“essere chiara, veritiera, ben argomentata e commisurata alla capacità di comprensione del destinatario, al suo stato emotivo e alla sua condizione, con particolare attenzione alla fragilità”* [18] evitando il linguaggio tecnico o eufemismi.

La “pianificazione delle cure” prevede anche una componente logistico-organizzativa che si estrinseca essenzialmente nel garantire a priori, presso il luogo di assistenza del paziente, la disponibilità di quantità adeguate dei farmaci e dei presidi che si ritengono necessarie per l’assistenza in atto o futura.

Particolarmente nei contesti territoriali, e maggiormente in quelli domiciliari, ciò può risultare indispensabile per garantire l’accesso ai farmaci nel momento della necessità, specialmente in considerazione delle formalità prescrittive della morfina clori-



drato in fiale e per il midazolam in quanto in fascia H.

Risulta a questo fine utile predisporre in anticipo per i pazienti più fragili un “Kit di cure palliative” [8] da conservare presso il luogo di assistenza del paziente e contenente, ad esempio, adeguate quantità dei seguenti farmaci e presidi:

- Morfina solfato gocce
- Morfina cloridrato fiale da 10 mg
- Midazolam fiale 5 – 15 mg
- Clorpromazina fiale
- Aloperidolo 2 mg/ml gocce
- Aloperidolo fiale 2 mg
- Butilscolamina fiale
- Diidrocodina gocce
- Paracetamolo
- Aghi cannula 22-25 G
- Sol. Fisiologica 250/500 cc
- Deflussori con gocciolatore

Particolarmente importante nei pazienti COVID-19 sarà inoltre poter disporre di ossigeno gassoso e/o liquido, la cui fornitura dovrà essere organizzata e prevista, ovviamente prima dell'insorgenza del bisogno, specialmente a livello domiciliare. A tal fine, in considerazione dell'attuale quadro emergenziale, alcune Regioni hanno autorizzato la prescrizione dell'O<sub>2</sub> liquido, anche da parte dei Medici di Medicina Generale e i Medici delle Unità Speciali di Continuità Assistenziale USCA.

Nel setting domiciliare dovrà inoltre essere previsto e garantito un adeguato addestramento dei familiari alle manovre di cura della persona ad es. mobilitazione ed igiene al letto nonché alla eventuale somministrazione delle terapie, particolarmente per via parenterale, terapie che dovranno di conseguenza essere in questi casi improntate alla maggior semplicità e fattibilità possibile.

### La comunicazione con i familiari

La comunicazione con i familiari assume una valenza fondamentale in qualsiasi processo di cura, specialmente nei casi di patologie in fase avanzata, ma risulta ancor più rilevante nelle situazioni inattese ed a possibile evoluzione rapida e catastrofica, come nel caso del COVID-19.

Fra le raccomandazioni elaborate dal gruppo “Comunicovid” è previsto che *“I familiari devono ricevere informazioni sullo stato di salute del paziente almeno una volta al giorno, più spesso in caso di deterioramento imprevisto delle sue condizioni.”* [18]

È necessario prepararsi adeguatamente alle comunicazioni con i familiari ed i contenuti delle stesse, oltre ad essere prioritariamente concordati con i pazienti, andranno condivisi con eventuali altri membri dell'equipe curante, anche attraverso opportune consegne, al fine di fornire messaggi omogenei.

Anche per i familiari le modalità di comunicazione andranno personalizzate a seconda delle specificità coniugi anziani, gap culturali, scolarità, ecc e dovrà essere valutata la gradualità di trasmissione delle “cattive notizie”, nel rispetto della veridicità e coerenza delle informazioni [18].

La rassicurazione in merito alla presenza di tutti trattamenti adeguati ed al controllo della sofferenza del loro congiunto costituisce un punto centrale della comunicazione con la famiglia.

Purtroppo, nel caso di pazienti COVID-19 assistiti presso strutture residenziali, la comunicazione con i familiari è resa ancor più complicata dalle disposizioni vigenti che non consentono, o comunque limitano,

l'accesso dei familiari alle strutture stesse.

La comunicazione dovrà in questi casi essere necessariamente mediata nel corso della pandemia dalle tecnologie disponibili, cercando di favorire, ove possibile, l'uso di videochiamate per le comunicazioni sia fra il paziente ed i familiari, sia fra gli stessi ed il personale sanitario.

### La gestione palliativa dei principali sintomi nei pazienti affetti da COVID-19

I sintomi più frequenti nei pazienti con infezione sintomatica da SARS-CoV2 fra i pazienti ricoverati in Italia sono risultati essere: febbre, dispnea e tosse. Fra gli altri sintomi sono inoltre da rilevare in prevalenza: delirium/agitazione, diarrea, riduzione di olfatto e gusto, nausea/vomito, cefalea, mialgie, faringodinia ed emottisi [5, 19].

In uno studio condotto a livello nazionale su pazienti ospedalizzati nel corso della “prima ondata”, la mediana del tempo di insorgenza dei sintomi è stata di 5 giorni dal ricovero, con una mediana di ulteriori nove giorni fra la comparsa degli stessi ed il decesso [20].

Risulta necessario sottolineare che l'approccio palliativo per la gestione dei sintomi anche nel paziente COVID-19 esclude una modalità meccanicistica nel trattamento degli stessi e comporta invece un accurato ragionamento clinico finalizzato all'identificazione di possibili altre cause o concause scatenanti il sintomo in oggetto e suscettibili di trattamento specifico e mirato all'eliminazione delle stesse, come ad esempio l'eventuale uso di antibiotico in caso di sovrinfezione batterica.



**I familiari devono ricevere informazioni sullo stato di salute del paziente almeno una volta al giorno, più spesso in caso di deterioramento imprevisto delle sue condizioni**



## Linee di indirizzo per le cure palliative “di base” nei pazienti con COVID-19

### In assistenza domiciliare o residenziale

Molti dei pazienti affetti da COVID-19, specie se anziani, possono infatti presentare un'importante coorte di preesistenti comorbilità in grado di influenzare pesantemente sia la sintomatologia presentata sia il decorso clinico-prognostico. Fra le patologie concomitanti sono state evidenziate in prevalenza: fibrillazione atriale, scompenso cardiaco, ictus, demenza, cancro e insufficienza renale [5].

Da un punto di vista operativo è ancora importante evidenziare due elementi cardini della gestione del paziente nelle cure palliative: la terapia sottocutanea e la necessità di prevedere sempre una terapia al bisogno. La via sottocutanea costituisce infatti, quando non praticabile la via orale, specialmente nei contesti territoriali, una modalità semplice, scarsamente invasiva ed efficace di somministrazione di molti farmaci [21].

Le sedi preferenziali di somministrazione sono: la fascia antero-laterale esterna della coscia, la fascia laterale dell'addome, lontano dalla zona periombelicale, la fascia esterna delle braccia, e la regione pettorale/sottoclavicolare. Condizione necessaria per il corretto assorbimento è tuttavia la presenza di una sufficiente quantità di tessuto sottocutaneo, l'assenza di edema, cicatrici o alterazioni cutanee. [22]. Gli aghi cannula possono essere lasciati in sede senza necessità di sostituzione in genere per circa una settimana, monitorando tuttavia frequentemente l'eventuale comparsa di reazioni locali che implicano il necessario riposizionamento dell'ago.

Ad esclusione della morfina, è necessario precisare che la somministrazione per via sottocutanea non è prevista nelle schede tecniche dei

farmaci principalmente utilizzati in ambito palliativo, anche se largamente utilizzata in modo corrente e documentata a livello internazionale nel campo delle cure palliative da decenni.

Oltre alla via sottocutanea, la terapia al bisogno rappresenta un altro “must” delle cure palliative. Ciò implica la necessità di prevedere una terapia aggiuntiva sia per la possibile recrudescenza di un sintomo per il quale è già stata avviata regolare terapia, sia la possibilità di comparsa di altri sintomi sulla base delle probabilità cliniche del singolo paziente.

#### Dispnea

La dispnea rappresenta uno dei principali sintomi nei pazienti COVID-19 ospedalizzati ed in fase più critica [7, 23] e l'insufficienza respiratoria è stata la complicanza più frequentemente osservata ad oggi in assoluto in Italia, presente nel 93.7% dei casi. [5] L'intervallo temporale mediano di insorgenza della dispnea dalla comparsa dei primi sintomi è risultato essere di 5 giorni, con possibile evoluzione in ARDS Acute Respiratory Distress Syndrome nel corso di un tempo mediano di ulteriori otto giorni. [24]

In accordo con l'approccio delle cure palliative, la presenza e l'intensità della dispnea è basata prioritariamente su ciò che viene riferito dal paziente, ossia sulla percezione soggettiva della stessa, piuttosto che sui livelli di saturazione dell'ossigeno [10].

La valutazione della dispnea avviene quindi in primo luogo richiedendo al paziente in merito alla presenza ed intensità della fatica respiratoria, nonché alle condizioni di comparsa



La quantificazione dell'intensità della dispnea può essere fatta semplicemente utilizzando la Numerical Rating Scale NRS

o di deterioramento della stessa, unitamente ai segni obiettivi di dispnea (difficoltà a parlare, incremento delle frequenze respiratorie, reclutamento dei muscoli accessori, ecc [10]).

La quantificazione dell'intensità della dispnea può essere fatta semplicemente utilizzando la Numerical Rating Scale NRS, in analogia a quanto in uso per il dolore, domandando al paziente, se fattibile od opportuno, di attribuire un “voto” da 0 a 10 alla propria dispnea.

#### Trattamento farmacologico della dispnea

##### Oppiacei

Gli oppiacei rappresentano da anni il trattamento farmacologico di riferimento per la palliazione della dispnea nelle patologie cronico-degenerative in fase avanzata e la morfina rappresenta il farmaco di prima scelta in assenza di importante compromissione renale [25-28].

Pur non essendo contemplata ufficialmente tale indicazione in scheda tecnica, l'uso della morfina per il controllo della dispnea è pratica comune a livello internazionale ed è stato attivato un tavolo di lavoro presso l'AI-FA per il suo uso off-label in cure palliative, unitamente ad altri di comune impiego. [29]

Nonostante al momento attuale non esistano specifiche evidenze nei pazienti COVID-19, l'uso di basse dosi di oppiacei è comunque stato raccomandato anche in queste persone per il trattamento della dispnea severa non rispondente ai trattamenti specifici [7], senza il rischio di rilevante depressione respiratoria, compromissione dell'ossigenazione o incremento della concentrazione di CO<sub>2</sub>. [30] Risulta comunque sempre necessaria



in ogni caso un'attenta valutazione delle condizioni individuali del paziente, l'esclusione di altre possibili cause scatenanti la dispnea, nonché il monitoraggio e la prevenzione e/o correzione dei potenziali effetti collaterali ad es. nausea iniziale e stipsi, con la necessità di rimodulazione o sospensione del trattamento in caso di franchi segni di intolleranza agli oppiacei che possono talvolta comparire anche per basse dosi.

Qualora il paziente non abbia mai assunto oppiacei c.d. "naïve" e sia in grado di assumere terapia orale, la morfina solfato a rilascio immediato in gocce rappresenta il farmaco di riferimento per l'avvio della terapia e la titolazione della dose efficace [10, 31].

La dose di inizio della terapia per il controllo della dispnea è in genere inferiore dal 50 al 75% circa [11] rispetto a quella utilizzata per il controllo del dolore ed il dosaggio raccomandato è di 2,5 – 5 mg per os [7, 19, 26] da somministrarsi inizialmente al bisogno e, se richiesto, ripetibile con un intervallo minimo di quattro ore fra una somministrazione e l'altra.

In caso di scarso beneficio sul sintomo sarà necessario valutare un incremento progressivo del dosaggio prescritto del 30-50% [31].

Nei pazienti anziani, fragili o con funzionalità renale compromessa è inoltre consigliabile iniziare dal dosaggio più basso, con un eventuale allungamento a sei ore dell'intervallo di somministrazione.

La somministrazione per via parenterale diventa ovviamente obbligata qualora il paziente non sia in grado di deglutire per qualsiasi motivazione, e la somministrazione della mor-

fina può avvenire per via endovenosa o sottocutanea.

In caso di terapia parenterale in pazienti naïve il dosaggio iniziale è 1-2,5 mg di morfina cloridrato SC o EV al bisogno in caso di dispnea, ripetibile dopo quattro ore.

Qualora poi il paziente richieda più di tre volte nelle 24 ore la somministrazione di terapia al bisogno per il controllo della dispnea, sia per os che parenterale, dovrà essere valutato il passaggio ad una somministrazione regolare della morfina ogni 4 ore.

In alternativa la dose totale di morfina necessaria al controllo del sintomo nelle 24 ore potrà essere somministrata per os in due tempi utilizzando le formulazioni a rilascio prolungato ogni 12 ore [32] oppure per via parenterale avviando un'infusione continua nelle 24 ore.

L'infusione continua di morfina cloridrato può anche rappresentare la scelta terapeutica di elezione per il controllo della dispnea anche nel paziente in grado di assumere terapia per os al fine di assicurare una dose di farmaco regolare nelle 24 ore e ridurre la necessità di somministrazioni programmate da parte del personale di assistenza o *care giver*.

Nel contesto domiciliare o residenziale, setting nei quali risulta spesso rara la disponibilità di elastomeri o pompe infusionali, l'infusione continua potrà essere realizzata diluendo il dosaggio totale della morfina cloridrato necessario nelle 24 ore in Sol. Fisiologica 250 cc con una velocità di infusione di 11 ml/h tramite gocciolatore. In caso di infusione per via sottocutanea potrebbe tuttavia essere necessario, in considerazione della possibile irregolarità di deflusso in assenza di pompe infusionali, utiliz-

zare Sol. Fisiologica 500 cc con una velocità di infusione di 21 ml/h ca. 7 gocce al minuto.

In caso invece di pazienti che già assumano in modo regolare terapia con oppiacei a scopo antalgico pazienti non- naïve senza un parallelo adeguato controllo della dispnea, dovrà essere valutato un incremento del 25% del dosaggio già in atto. [7, 19, 33]

Anche nel caso di avvio di somministrazione regolare di morfina nelle 24 ore dovrà comunque essere sempre prevista e prescritta una terapia al bisogno da utilizzarsi in caso di ricomparsa o aggravamento della dispnea. È importante ricordare che il dosaggio di morfina per la terapia al bisogno è sempre proporzionale alla dose totale nelle 24 ore e può andare da un decimo ad un sesto della stessa, da somministrare sempre osservando un intervallo minimo di quattro ore. [7, 10, 31]

Altro elemento cruciale nel corso di terapia con oppiacei è la prevenzione ed il controllo dei possibili effetti collaterali che sono rappresentati principalmente dalla nausea, spesso transitoria, e dalla stipsi. Nel caso della nausea potrà essere in queste situazioni necessario prevedere una terapia al bisogno con antiemetici, mentre per la stipsi dovrà essere prescritta una terapia lassativa con macrogol e/o senna da associare regolarmente alla terapia con oppiacei.

#### Benzodiazepine

Nel caso di dispnea refrattaria o non completamente controllata dagli oppiacei, particolarmente nei pazienti con importante distress ed ansia, potrà essere considerato a fini palliativi l'utilizzo delle benzodiazepine [34],



**Elemento cruciale nel corso di terapia con oppiacei è la prevenzione ed il controllo dei possibili effetti collaterali**

## Linee di indirizzo per le cure palliative “di base” nei pazienti con COVID-19

### In assistenza domiciliare o residenziale

anche in associazione agli oppiacei [26]

Il loro utilizzo è risultato in particolare raccomandato nei casi critici di COVID-19 con dispnea importante nonostante il trattamento ottimale delle cause [7]

Le benzodiazepine di maggior utilizzo per il controllo della dispnea in questi contesti sono il lorazepam ed il midazolam con dosi rispettivamente di 0,5-1 mg ogni 6-8 ore per os e di 2,5-5 mg ogni 4 ore sottocute [26]

#### Ossigeno

La terapia con ossigeno è normalmente prescritta nei contesti ospedalieri a pazienti COVID-19 sintomatici ed è in grado di controllare la dispnea nei casi con ipossiemia. [10, 35, 36], mentre non sembrano esserci evidenze in assenza della stessa sul controllo della fatica respiratoria in questi specifici pazienti [37].

La somministrazione di ossigeno a pazienti con COVID-19 sintomatici per dispnea è stata quindi raccomandata con saturazione di ossigeno inferiore al 90% [7].

Nel paziente morente potrà essere valutata una progressiva riduzione scalare della terapia con ossigeno, sempre a condizione che il paziente non mostri segni di sofferenza.

Potrà in questi contesti essere considerato anche l'utilizzo della via nasale, modalità di somministrazione in grado di assicurare maggior comfort ed in genere maggiormente tollerata rispetto alla maschera [10].

#### Trattamento non farmacologico

Accanto ai trattamenti farmacologici risultano importanti alcuni accorgimenti per consentire la riduzione della percezione della dispnea da parte

del paziente.

Oltre ad assicurare una buona circolazione dell'aria all'interno della stanza, è fondamentale garantire al paziente la posizione di maggior comfort possibile ai fini del controllo della dispnea, in genere con il busto sollevato in posizione semiseduta.

Anche l'illuminazione dell'ambiente è in grado di giocare un ruolo nella complessa gestione di queste condizioni, essendo spesso sia le luci troppo intense che ovviamente il buio, in grado di influenzare l'ansia e la paura legate alla percezione della fatica respiratoria.

Risultano inoltre fondamentali le modalità relazionali messe in atto con il paziente sia da parte degli operatori sanitari sia dei familiari, se al domicilio, modalità che dovranno essere improntate alla calma ed alla rassicurazione.

#### Febbre

Nei pazienti con infezione sintomatica da SARS-CoV2 la febbre è un sintomo di frequente riscontro che compare generalmente dopo circa 5 giorni dall'esposizione al virus [19].

Non esistono tuttavia ad oggi evidenze specifiche in merito al trattamento della febbre nei pazienti COVID-19. Il trattamento antipiretico di riferimento prevede l'utilizzo del paracetamolo ai dosaggi abituali da 500 mg a 1 gr, con un dosaggio massimo inferiore ai 3-4 gr totali nelle 24 ore. In caso di inefficacia o intolleranza al paracetamolo, il metamizolo può in alcuni casi essere considerato una seconda scelta, con un dosaggio di 500 mg massimo quattro volte al giorno [38].

Nei pazienti COVID-19 esistono ancora ad oggi importanti dubbi sull'in-

dicazione all'uso di FANS per il controllo di sintomi acuti come la febbre, non essendoci ancora sufficienti evidenze in merito al loro effetto od ai possibili outcome a lungo termine [39].

#### Tosse

Come per la febbre, anche per la tosse non sono ancora disponibili studi specifici in merito al suo trattamento nei pazienti COVID-19.

Analogamente agli altri sintomi, anche la presenza di tosse andrà valutata nella specificità del caso, considerando, oltre al COVID-19, le comorbilità del paziente nonché la possibili altre cause sopravvenute ed eventualmente modificabili. es. sovrainfezione batterica, BPCO, MRGE, ecc.

Il trattamento più frequentemente utilizzato nel caso di tosse disturbante da COVID-19 è risultato essere la diidrocodina, con un dosaggio di 8 - 10 mg 24 -30 gtt ca per os al bisogno, massimo 3-4 volte al giorno [19].

Nel caso di tosse persistente o refrattaria alla codeina, la morfina solfato a rilascio immediato può rappresentare un farmaco di seconda scelta, con un dosaggio di 2,5-5 mg 2 - 4 gtt per os al bisogno, ripetibile non prima di 4 ore. [19]

Come in tutte le situazioni in cui sia necessario avviare una terapia con oppiacei, anche in questi casi andrà prevista e corretta la possibile insorgenza di effetti collaterali quali iniziale nausea, stipsi, rallentamento.

#### Dolore

Il dolore non rappresenta uno dei sintomi principalmente descritti nei pazienti COVID-19. Sono descritte tut-



**Fondamentali le modalità relazionali messe in atto con il paziente sia da parte degli operatori sanitari sia dei familiari, modalità che dovranno essere improntate alla calma ed alla rassicurazione**



tavia mialgie e cefalea in alcuni pazienti.

Il trattamento antalgico in queste situazioni dovrebbe prevedere principalmente il paracetamolo ai dosaggi standard come primo livello, con eventuale avvio di oppiacei a basse dosi, da soli o in associazione, in caso di persistenza del sintomo.

In rari casi 2,3 % il dolore nei pazienti COVID-19 può assumere caratteristiche di tipo neuropatico ed è descritto l'impiego a tal fine del gabapentin. [40]

Come per l'ipertermia, anche in questo caso l'utilizzo di FANS a scopo antalgico appare controverso.

### Sintomi gastro-enterici

La sintomatologia gastro-intestinale, principalmente vomito e diarrea, può essere presente in una percentuale che è stata variamente descritta dal 16% [41] al 51% [42] a seconda degli studi. È peraltro interessante rilevare che la presenza di diarrea e vomito è stata inversamente associata al rischio di deterioramento clinico [43].

Per le conoscenze ad oggi acquisite, il trattamento dei sintomi gastrointestinali è principalmente di tipo supportivo. [44] Il trattamento della diarrea dovrebbe comunque essere in questi casi prevalentemente limitato al ripristino dell'idratazione e della normale flora microbica, anche per prevenire potenziali sovrainfezioni batteriche a livello intestinale [45]. In caso di nausea/vomito è necessario in primo luogo escludere la presenza di altre cause, in particolare la presenza di stipsi ostinata o il concomitante uso di oppiacei. Fra i farmaci ad antiemetici la scelta si orienta prevalentemente su metoclopra-

mide anche per la prevenzione in caso di terapia con oppiacei, ondansetron o aloperidolo a seconda delle specificità cliniche del paziente. [38, 47, 48]

### Agitazione/Delirium

Il carico di sofferenze fisiche e psicologiche subito da questi pazienti, in particolar modo se anziani e fragili, può spesso esitare in forme di agitazione e talvolta di delirium.

Questo aspetto può diventare particolarmente critico nei pazienti COVID-19 assistiti nelle strutture residenziali, dove, accanto all'ansia legata alla dispnea ed alla paura della morte, si associano l'isolamento ed il distacco dai familiari, nonché l'alterazione e spersonalizzazione delle interazioni umane date dal necessario utilizzo di dispositivi di protezione individuale sia da parte del personale assistenziale che del paziente.

Prima di avviare un trattamento farmacologico per l'agitazione o il delirium, vanno tuttavia considerate ed escluse le possibili altre cause dello stesso, quali, ad esempio, una concomitante terapia steroidea, maggiormente nell'anziano, l'effetto paradossico di una eventuale parallelo trattamento con benzodiazepine, oppure la ritenzione urinaria o la stipsi. Queste ultime dovranno in particolar modo essere monitorate e prevenute in caso di terapia con oppiacei e nel paziente con possibilità di interazione ridotta o assente, mettendo in atto gli interventi opportuni in caso di loro comparsa.

Il trattamento farmacologico dell'irrequietezza o agitazione ingravescente in questi contesti prevede l'uso delle benzodiazepine ed in particolar modo del midazolam 2.5 - 5mg EV o

SC, da somministrarsi inizialmente al bisogno e ripetibile dopo 4 ore, con la necessità di considerare l'avvio di infusione continua in caso di persistenza del disturbo [31], eventualmente in associazione alla morfina [48]. In assenza di midazolam potrà essere considerato in alternativa il delorazepam.

Nel caso di concomitanza di sintomi psicotici potrà essere necessario avviare l'aloferidolo che ha rappresentato il farmaco di scelta nel delirium in condizioni di terminalità da patologie cronico-degenerative [10, 11, 49, 50], da solo od in associazione al midazolam, anche se le evidenze ad oggi disponibili sono ancora insufficienti o contraddittorie [51].

Il dosaggio di aloferidolo consigliato in letteratura in queste situazioni è di 0,5-1 mg al bisogno per os o per via parenterale.

Va rammentato che l'uso dell'aloferidolo per via endovenosa è vietato in Italia ed è formalmente autorizzata unicamente la somministrazione per via orale o intramuscolare. Nella prassi nazionale ed internazionale delle cure palliative è tuttavia consolidato l'utilizzo *off-label* della via sottocutanea anche per la somministrazione dell'aloferidolo [29].

### La sedazione palliativa

Qualora dovessero persistere, nonostante i trattamenti messi in atto, sintomi refrattari alla terapia ed il paziente risulti ancora sofferente per la dispnea e/o l'agitazione, /delirium, dovrà essere considerato, specialmente nelle condizioni di fine vita, l'avvio della sedazione palliativa allo scopo di ridurre il livello di coscienza con l'intento di assicurare sollievo dalla sofferenza [8].



**Prima di avviare un trattamento farmacologico per l'agitazione il delirium, vanno considerate ed escluse le possibili altre cause dello stesso**



## Linee di indirizzo per le cure palliative “di base” nei pazienti con COVID-19

### In assistenza domiciliare o residenziale

Con sedazione palliativa si intende “la riduzione intenzionale della vigilanza con mezzi farmacologici, fino alla perdita di coscienza, allo scopo di ridurre o abolire la percezione di un sintomo, altrimenti intollerabile per il paziente, nonostante siano stati messi in opera i mezzi più adeguati per il controllo del sintomo, che risulta, quindi, refrattario” [52]

Il farmaco di prima scelta per la sedazione palliativa anche per il paziente con COVID-19 è il midazolam [19, 28, 52], per la sua facilità nella titolazione grazie alla rapidità d'azione e breve emivita.

Altri farmaci frequentemente utilizzati in alternativa al midazolam per la sedazione palliativa nelle malattie cronico-degenerative in fase terminale sono la clorpromazina, la promazina ed il diazepam.

La levomepromazina, nonostante sia raccomandato in Olanda e Spagna come farmaco di seconda scelta per la sedazione [28], non risulta invece consigliabile per la sua difficoltà di gestione [53] specialmente in ambito territoriale.

L'avvio della sedazione prevede la titolazione della dose di midazolam necessaria a raggiungere il grado di riduzione della coscienza utile per il controllo della sintomatologia. L'induzione viene fatta iniziando da basse dosi di farmaco 2,5-5 mg ev o SC progressivamente incrementabili in caso di mancato raggiungimento dell'obiettivo terapeutico.

Nei contesti assistenziali territoriali il mantenimento della sedazione, in assenza di elastomeri o pompe infusionali, può essere generalmente attuato avviando una infusione continua, EV o SC, di una dose di midazolam mediamente variabile fra i 30 e

70 mg nelle 24 ore [52] diluita in Sol. Fisiologica 250 cc a 11 ml/h o in SF 500 cc a 21 ml/h se in sottocute. Qualora l'infusione continua non sia una soluzione percorribile, sarà necessario prevedere la somministrazione di boli di Midazolam SC/EV ad intervalli regolari, in genere di 4 ore.

Un evento di frequente comparsa nel paziente morente è il rantolo, spesso non percepito dallo stesso, ma tuttavia in grado di logorare e destabilizzare ulteriormente i familiari quando presenti accanto al paziente.

Per ridurre il loro disagio, oltre agli interventi di rassicurazione in merito all'assenza di sofferenze da parte del loro congiunto, potranno essere messi in atto alcuni interventi finalizzati al contenimento del rantolo attraverso un adeguato posizionamento del paziente, la riduzione della quantità di liquidi eventualmente infusi e l'av-

vio di farmaci anticolinergici, in particolare la butilscolamina o N-butilbromuro di joscina ad una dose di 10-20 mg SC o EV o, se reperibile, la scopolamina transdermica. Nonostante non esistano chiare evidenze in merito alla sua efficacia, il suo utilizzo è largamente diffuso a questo scopo nell'ambito delle cure palliative a livello mondiale [54] ed è oggetto, fra gli altri, del lavoro di un Tavolo Tecnico SICP-AIFA sull'uso dei farmaci per le Cure Palliative *off-label* [29].

Nel caso del paziente sedato ed in fine vita, dovrà inoltre essere valutata l'appropriatezza del mantenimento di tutte le procedure e gli interventi non strettamente necessari a garantire il comfort del paziente o la somministrazione dei farmaci essenziali. [55]

## La tutela degli operatori

**Anche se apparentemente implicito**, è comunque bene rammentare ancora l'importanza e la necessità di utilizzo da parte di tutti gli operatori sanitari, nel caso di contatto con i pazienti COVID-19, dei dispositivi di protezione individuale idonei, nonché della messa in atto di tutte azioni finalizzate al contenimento del contagio distanziamento fisico, sanificazione, ecc, secondo le indicazioni degli Organismi competenti, in particolare nei contesti extrasanitari e specialmente in ambito domiciliare. [8] Si ritiene inoltre raccomandabile lo screening degli operatori professionalmente esposti al contatto con i pazienti COVID-19, da attuare con periodicità modulata al rischio di esposizione sulla base di protocolli di sorveglianza sanitaria definiti e formalizzati.

Accanto alle misure preventive relative alla componente infettiva, la tutela degli operatori

deve essere rivolta anche alla componente psicologico-emotiva degli stessi, spesso travolta in questi contesti pandemici da importanti carichi di sofferenza in pazienti e familiari, carichi talvolta pesanti da gestire ed in grado di incidere non solo sul “benessere” dei curanti, ma potenzialmente anche sulle loro performance assistenziali e relazionali.

Nella speranza che possano essere disponibili servizi di supervisione dedicati, nei frangenti talvolta tumultuosi dell'epidemia in atto l'unico supporto realisticamente possibile sembra essere quello fornito dal confronto fra pari attraverso la condivisione dei comuni vissuti, strategia spesso efficace e che permette il passo fondamentale per il riconoscimento delle emozioni, ossia la verbalizzazione delle stesse.



## BIBLIOGRAFIA

- 1 Radbruch L, Knauth FM, de Lima L, de Joncheere C, Bhadelia A. The key role of palliative care in response to the COVID-19 tsunamis of suffering. *The Lancet* 2020; 395: 1467-1469.
- 2 Davies A, Hayes J. Palliative care in the context of a pandemic: similar but different. *Clin Med Lond* 2020
- 3 Fusi-Schmidhauser T, Preston NJ, Keller N, Gamondi C. Conservative Management of COVID-19 Patients-Emergency Palliative Care in Action. *J Pain Symptom Manage* 2020.
- 4 World Health Organization. Integrating palliative care and symptom relief into the response to humanitarian emergencies and crises: a WHO guide. Geneva 2018
- 5 ISS-Epicentro. Report sulle caratteristiche dei pazienti deceduti positivi all'infezione da SARS-CoV-2 in Italia. Aggiornamento del 18 novembre 2020 At [https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019\\_18\\_novembre.pdf](https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_18_novembre.pdf) Acc. 21/11/2019
- 6 Flaxman S, Mishra S, Gandy A, et al. Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. *Nature* 2020
- 7 Janssen DJA, Ekström M, Currow DC, et al. COVID-19: guidance on palliative care from a European Respiratory Society international task force. *Eur Respir J* 2020; 56: 2002583 [https://doi.org/10.1183/13993003.02583-2020].
- 8 Gruppo di lavoro SICP – FCP : Gobber G, Antonione R, Orsi L, Peruselli C, Pizzuto M, Moroni L, Bastianello S, De Angelis M, Campo A, Castelli E. RUOLO DELLE CURE PALLIATIVE DURANTE UNA PANDEMIA. Ottobre 2020. At: [https://www.sicp.it/wp-content/uploads/2020/10/FCP-SICP-COVID\\_def\\_con-immagine-1.pdf](https://www.sicp.it/wp-content/uploads/2020/10/FCP-SICP-COVID_def_con-immagine-1.pdf)
- 9 Governo Italiano. Legge 15 marzo 2020, n. 38 : Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore, G.U. Serie Generale , n. 65 del 19 marzo 2020
- 10 Ting R, Edmonds P, Higginson IJ, Sleeman KE. Palliative care for patients with severe covid-19 . *BMJ* 2020;370:m2710 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m2710> Published: 14 July 2020
- 11 Hendin A, La Rivière CG, Willisroft DM, et al. End-of-life care in the emergency department for the patient imminently dying of a highly transmissible acute respiratory infection such as COVID-19. *CJEM* 2020:1-4
- 12 Moss AH, Ganjoo J, Sharma S, et al. Utility of the “surprise” question to identify dialysis patients with high mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1379-8
- 13 Weissman DE, Meier DE. Identifying patients in need of a palliative care assessment in the hospital setting: a consensus report from the center to advance palliative care. *J Palliat Med.* 2011;141:17
- 14 Mannix K. *With the End in Mind. How to Live and Die Well* . Collins, 2018.
- 15 Ingravallo F, Riccioni L, Forti G, Zagrebelsky V, Mazzon D, Grasselli G et al .SIAARTI-SIMLA. Decisioni per le cure intensive in caso di sproporzione tra necessità assistenziali e risorse disponibili in corso di pandemia da COVID-19. At: <https://snlg.iss.it/?p=3272>
- 16 Governo Italiano. Legge 22 dicembre 2017, n. 219. Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento. GU Serie Generale n.12 del 16-01-2018
- 17 Accademia Svizzera delle Scienze Mediche ASSM Cure palliative. Direttive medico-etiche dell'ASSM 2006, adeguamento 2013: p. 12 At: <https://www.samw.ch/fr/Publications/Directives/Direttive-medico-etiche.html> . Acc. 29/10/2020.
- 18 Gruppo di lavoro intersocietario “COMUNICOVID” [SIAARTI, ANIARTI, SIMEU, SICP] COMUNICOVID - Position Paper Come comunicare con i familiari in condizioni di completo isolamento – Ver. 01. Pubblicato il 18.04.2020 , *Recenti Prog Med* 2020; 111: 357-367
- 19 NICE guideline. COVID-19 rapid guideline: managing symptoms including at the end of life in the community NG163 - 3 April 2020 Last updated 13 October 2020 At: [www.nice.org.uk/guidance/ng163](http://www.nice.org.uk/guidance/ng163)
- 20 COVID-19 Surveillance Group. Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy. Report based on available data on March 26th, 2020. [https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019\\_26\\_marzo\\_eng.pdf](https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_26_marzo_eng.pdf).

## Linee di indirizzo per le cure palliative “di base” nei pazienti con COVID-19

### In assistenza domiciliare o residenziale

- 21 AA.VV. Somministrazione di farmaci per via sottocutanea. Informazioni sui Farmaci, Anno 2007, n. 2 At: <http://www.informazionisuifarmaci.it/somministrazione-di-farmaci-per-via-sottocutanea>. Acc. 20/11/2020
- 22 Morichon E. Guide pour l'Administration de Médicaments par Voie Sous-Cutanée. Bulletin d'Information du médicament et de pharmacovigilance 2006; 128.
- 23 Lovell N, Maddocks M, Etkind SN, Taylor K, Carey I, Vora V, Marsh L, Higginson LJ, Prentice W, Edmonds P, Sleeman KE. Characteristics, Symptom Management, and Outcomes of 101 Patients With COVID-19 Referred for Hospital Palliative Care. *J Pain Symptom Manage* 2020.
- 24 Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061-9. doi: 10.1001/jama.2020.1585 pmid: 32031570
- 25 Qaseem A., Snow V, Shekelle P, Casey Jr DE., et al. Evidence-Based Interventions to Improve the Palliative Care of Pain, Dyspnea, and Depression at the End of Life: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians, *Annals of Internal Medicine* 15 January 2008
- 26 [M. Kloke & N. Cherny, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Treatment of dyspnoea in advanced cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines *Annals of Oncology* 26 Supplement 5: v169–v173, 2015 doi:10.1093/annonc/mdv306
- 27 Ekström M, Nilsson F, Abernethy AA, Currow DC. Effects of opioids on breathlessness and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:1079-92. doi: 10.1513/AnnalsATS.201501-034OC pmid: 25803110
- 28 Hasselaar J, Vissers K, Mercadante S, Centeno C, et al. Palliative Sedation Consortium. Palliative sedation in the context of COVID-19: Expert opinions from the Palliative Sedation project. Posted on April 20, 2020. At: <https://eapcnet.wordpress.com/2020/04/20/palliative-sedation-in-the-context-of-covid-19-expert-opinions-from-the-palliative-sedation-project/>
- 29 Tavolo Tecnico di Lavoro sull'uso dei farmaci per le Cure Palliative off-label composto dalla Società Italiana di Cure Palliative SICP e dall'Agenzia Italiana del Farmaco. Farmaci Off-Label in cure palliative CP per la popolazione adulta. Proposta di immissione nell'elenco dei medicinali istituito con la L. 648/96 di farmaci utilizzati off-label nell'ambito delle Cure Palliative CP marzo 2018 At: <https://www.aifa.gov.it/documenti-condivisi-con-società-scientifiche>
- 30 Caraceni A, Hanks G, Kaasa S et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012; 13: e58–e68.
- 31 Bernardo M, Gapp K, De Donà C, Gamper G, Zamperetti N, Ferrandi E. Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti affetti da COVID-19 che necessitano di cure palliative. La presa di posizione delle Società Tedesche di Medicina Palliativa e di Pneumologia. *Quali indicazioni per la realtà italiana?* *RICP* 2020; 22: 77-81
- 32 Abernethy AP, Currow DC, Frith P et al. Randomised, double blind, placebo controlled crossover trial of sustained release morphine for the management of refractory dyspnoea. *BMJ* 2003; 327: 523–528.
- 33 Allard P, Lamontagne C, Bernard P, Tremblay C. How effective are supplementary doses of opioids for dyspnea in terminally ill cancer patients? A randomized continuous sequential clinical trial. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17: 256–265
- 34 Simon ST, Higginson LJ, Booth S, et al. Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 10: CD007354
- 35 Ekstrom M, Ahmadi Z, Bornefalk-Hermansson A, et al. Oxygen for breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease who do not qualify for home oxygen therapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11: CD006429
- 36 Bajwah S, Wilcock A, Towers R, et al. Managing the supportive care needs of those affected by COVID-19. *EurRespir J* 2020; 55: 200081



- 37 Allsop M, Ziegler L, Fu Y, Rudd S, Bennett MI; Oxford COVID-19 Evidence Service Team. Is oxygen an effective treatment option to alleviate the symptoms of breathlessness for patients dying with COVID-19 and what are the potential harms? *CEBM*, 2020. At: <https://www.cebm.net/covid-19/is-oxygen-an-effective-treatment-option-to-alleviate-the-symptoms-of-breathlessness-for-patients-dying-with-covid-19-and-what-are-the-potential-harms/>.
- 38 Kunz R, Minder M. COVID-19 pandemic: palliative care for elderly and frail patients at home and in residential and nursing homes *Swiss Med Wkly*. 2020;150:w20235
- 39 NICE guideline. COVID-19 rapid evidence summary: acute use of non-steroidal anti-inflammatory drugs NSAIDs for people with or at risk of COVID-19. Evidence summary [ES23]. 14 april 2020. At <https://www.nice.org.uk/advice/es23/evidence>
- 40 Aksan F, Nelson EA, Swedish KA. A COVID-19 patient with intense burning pain. *J. Neurovirol. Pub. Online* 10 Aug 2020. <https://doi.org/10.1007/s13365-020-00887-4>
- 41 Luo S, Zhang X, Xu H. Don't Overlook Digestive Symptoms in Patients With 2019 Novel Coronavirus Disease COVID-19. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;187:1636. Epub 2020 Mar 20.
- 42 Pan L, Mu M, Yang P et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol*. 2020;115:766.
- 43 Aghemo A, Piovano D, Parigi TL et al. COVID-19 Digestive System Involvement and Clinical Outcomes in a Large Academic Hospital in Milan, Italy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2020;18:2366–2368
- 44 El Ouali S, Achkar JP, Lashner B, et al. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* June 2020, DOI: <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc049>
- 45 Gao QY, Chen YX, Fang JY. 2019 Novel coronavirus infection and gastrointestinal tract. *J Dig Dis*. 2020;213:125–126. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12851>
- 46 CAPC Centre to Advance Palliative Care. Symptom Management: COVID-19 Prescribing Guidance At: <https://www.capc.org/covid-19/symptom-management-covid-19-prescribing-guidance/>
- 47 AUSL-IRCSS Reggio Emilia, Unità Cure Palliative. Manuale per la valutazione e la gestione dei bisogni di cure palliative nei pazienti affetti da COVID-19. At: [https://www.sicp.it/wp-content/uploads/2020/03/AUSL-IRCSS-RE\\_Valutazione-e-gestione-bisogni-di-CP-nei-pz-COVID-19.pdf](https://www.sicp.it/wp-content/uploads/2020/03/AUSL-IRCSS-RE_Valutazione-e-gestione-bisogni-di-CP-nei-pz-COVID-19.pdf)
- 48 Navigante AH, Cerchietti LC, Castro MA, et al. Midazolam as adjunct therapy to morphine in the alleviation of severe dyspnea perception in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2006;31:38-47. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2005.06.009 pmid: 16442481
- 49 Calgary and Edmonton Zones PEOLC Program Symptom Management for Adult Patients with COVID-19 Receiving End-of-Life Supportive Care Outside of ICU. April 23, 2020 • *Seniors Health, Palliative and End of Life Care*
- 50 Jackson EC, Lipman AG. Drug therapy for delirium in terminally ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD004770.
- 51 Finucane AM, Jones L, Leurent B, et al. Drug therapy for delirium in terminally ill adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jan 21;11:CD004770. doi: 10.1002/14651858.CD004770.pub3. PMID: 31960954; PMCID: PMC6984445.
- 52 Raccomandazione della SICP sulla sedazione terminale/palliativa. 2006. At: <https://www.sicp.it/documenti/sicp/2006/10/raccomandazioni-della-sicp-sulla-sedazione-terminale-sedazione-palliativa>
- 53 Istituto Oncologico della Svizzera Italiana. Sedazione palliativa I-CURPAL-024 rev. 2013 At: [www.eoc.ch/pallclick/cure-di-fine-vita/sedazione](http://www.eoc.ch/pallclick/cure-di-fine-vita/sedazione)
- 54 Wee B, Hillier R. Interventions for noisy breathing in patients near to death. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD005177.
- 55 Baillie J, Anagnostou D, Sivell S, et al. Symptom management, nutrition and hydration at end-of-life: a qualitative exploration of patients', carers' and health professionals' experiences and further research questions. *BMC Palliat Care*. 2018;1760:1-13. doi:10.1186/s12904-018-0314-4