



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Infermieristica

**Il Virus Respiratorio Sinciziale in
età pediatrica: il ruolo
dell'Infermiere**

Approfondimento epidemiologico e Approcci preventivi

Relatore: Chiar.mo

Dott. Gasparrini Enrico

Tesi di Laurea di:

Lattanzi Emanuele

A.A. 2022/2023

INDICE

INTRODUZIONE	1
CAPITOLO PRIMO	3
1.1 EPIDEMIOLOGIA.....	3
1.2 IL BURDEN DI MALATTIA A LIVELLO INTERNAZIONALE E NAZIONALE.....	5
CAPITOLO SECONDO	10
2.1 LA PATOLOGIA.....	10
2.2 ENTE PATOGENO.....	10
2.3 FATTORI DI RISCHIO E PAZIENTI PIU' COLPITI.....	11
2.4 SINTOMI.....	12
2.5 DIAGNOSI.....	13
2.6 PREVENZIONE.....	14
2.6.1 PREVENZIONE PRIMARIA.....	14
2.6.2 LA PROFILASSI CON PALIVIZUMAB.....	15
2.6.3 LA PROFILASSI CON NIRSEVIMAB.....	17
CAPITOLO TERZO	22
3.1 L'ASSISTENZA INFERMIERISTICA.....	22
3.2 PRECAUZIONI STANDARD E BUONE PRASSI INFERMIERISTICHE PER EVITARE IL CONTAGIO.....	24
CONCLUSIONE	26
BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA	27
RINGRAZIAMENTI	33

INTRODUZIONE

I virus respiratori rappresentano una delle principali minacce per la salute pubblica a livello globale, poiché hanno un impatto significativo sia in termini di morbilità che di mortalità e un ampio spettro di stati patologici, dai comuni “raffreddori” e dalle infezioni del tratto respiratorio superiore fino a patologie più severe del tratto respiratorio inferiore. Oltre al problema clinico, questi virus sono legati anche dalla difficoltà di diagnosi e sorveglianza, in quanto spesso la condizione clinica non viene associata ad una diagnosi laboratoristica.

Con questa tesi, ho deciso di soffermarmi sul Virus Respiratorio Sinciziale (VRS) che, a mio avviso, merita un’attenzione particolare a causa del suo ruolo nelle infezioni pediatriche, senza contare l’elevato carico assistenziale che determina anche negli anziani. Il virus respiratorio sinciziale, infatti, è la causa più comune di ospedalizzazione infantile. A questo virus a RNA è associato un ampio spettro di presentazione della malattia, come bronchiolite e polmonite, con sintomi da lievi a gravi, che possono richiedere l'ospedalizzazione e/o il ricovero in unità di terapia intensiva.

L’infezione da VRS, inoltre, comporta un importante utilizzo dei servizi pediatrici, sia territoriali che ospedalieri, non solo nella fase acuta dell’infezione, ma anche negli anni successivi all’infezione. La letteratura, infatti, riporta che i bambini che hanno contratto l’infezione da VRS nelle prime fasi della vita sono più a rischio di sviluppare iperattività delle vie aeree, broncospasmo e asma durante la vita. Complessivamente, questi fattori contribuiscono a un notevole ricorso all'assistenza sanitaria, comportando, quindi, un peso assistenziale ed economico importanti.¹

Ad oggi, non è disponibile un trattamento efficace e specifico per curare il VRS e la terapia è incentrata su trattamenti sintomatici e di supporto, come l'ossigenoterapia, la nutrizione e la reintegrazione di liquidi. Oltre alle misure terapeutiche, anche le strategie preventive sono ancora in fase di sviluppo e non esiste un vaccino approvato per

¹ Young, M.; Smitherman, L. Socioeconomic Impact of RSV Hospitalization. *Infect. Dis. Ther.* 2021, 10 (Suppl. S1), 35–45
Vittucci, A.C.; Piccioni, L.; Coltella, L.; Ciarlito, C.; Antilici, L.; Bozzola, E.; Midulla, F.; Palma, P.; Perno, C.F.; Villani, A. The Disappearance of Respiratory Viruses in Children during the COVID-19 Pandemic. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18, 9550.

prevenire l'infezione da VRS nei bambini, anche se il suo sviluppo è stato tra le priorità dell'Organizzazione Mondiale della Sanità². Va inoltre ricordato che il tema delle infezioni da VRS è molto attuale, in quanto, dopo una relativa assenza di circolazione del VRS durante la scorsa stagione, negli ultimi mesi in Italia si è verificata una forte recrudescenza di VRS, a seguito della riduzione delle misure sanitarie anti SARS-CoV-2, infatti, il VRS ha trovato un ampio bacino di neonati e bambini suscettibili da infettare, provocando improvvisi picchi e sollevando la preoccupazione del sistema sanitario italiano. Questo evento sottolinea ulteriormente la necessità di una strategia di prevenzione efficace e specifica per prevenire il VRS in tutti i neonati e i bambini.

² World Health Organization. RSV Vaccine Research and Development. Available online: https://www.who.int/immunization/research/development/ppc_rsv_vaccines/en/

CAPITOLO PRIMO

1.1 Epidemiologia

Delinare l'epidemiologia del VRS incontra delle difficoltà legate alla sintomatologia, spesso aspecifica e simile a quella delle altre sindromi influenzali e simil-influenzali, nonché per le conseguenti difficoltà legate alla diagnosi di certezza che non ne permette una rilevazione sistematica e completa.

In generale, nelle regioni con climi temperati, le infezioni da VRS hanno un andamento stagionale, caratterizzato da un aumento dei casi tra novembre e dicembre, un picco tra metà dicembre e inizio febbraio, una diminuzione dei casi nella tarda primavera³ (Figura 1).

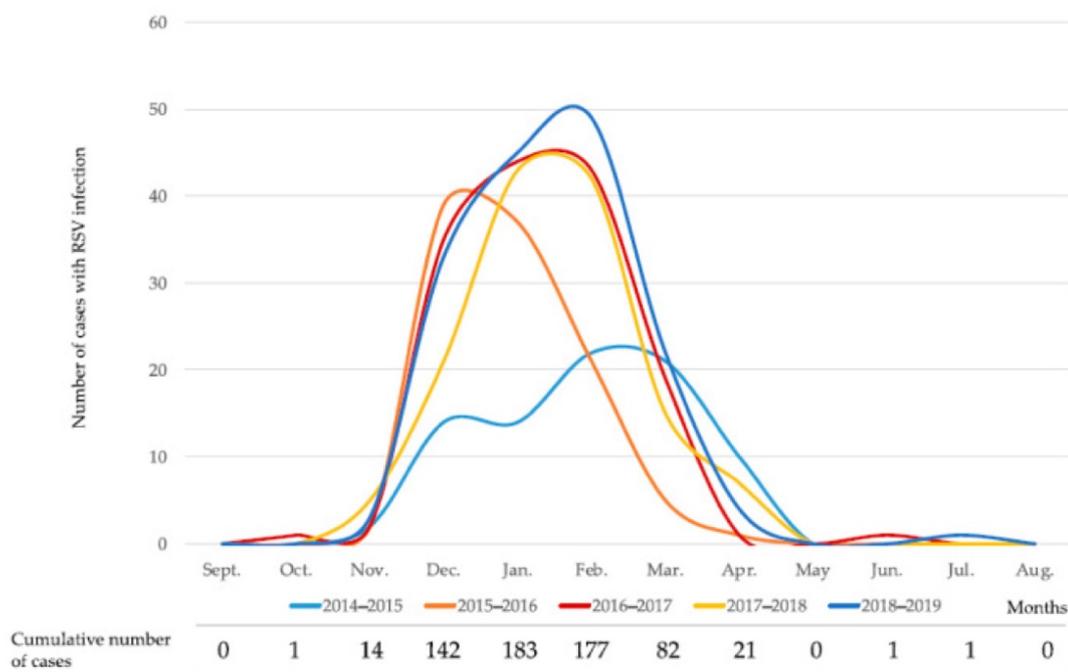


Figura 1: Andamento delle infezioni da VRS nel tempo: un confronto dalla stagione 2014-2015 alla stagione 2018-2019

³ Nair H, Theodoratou E, Rudan I, Nokes DJ, Ngama HM, Munywoki PK, Dherani M, Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. Internet. 2010;375(9725):1545–55. www.thelancet.com ; Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Auinger P, Griffin MR, Poehling KA, Erdman D, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med*. 2009;360(6):588–98. doi:10.1056/NEJMoa0804877.; Pebody R, Moyes J, Hirve S, Campbell H, Jackson S, Moen A, Nair H, Simoes EAF, Smith PG, Wairagkar N, et al. Approaches to use the WHO respiratory syncytial virus surveillance platform to estimate disease burden. *Influenza Other Respir Viruses*. 2020;14 (6):615–21. doi:10.1111/irv.12667.

In aggiunta, la pandemia da covid ha contribuito a mascherare le infezioni da VRS, infatti, durante le ultime due stagioni influenzali, 2020/2021 e 2022/2023, è stata osservata, a livello globale, una drastica riduzione dei casi di sindromi simil-influenzali (influenza-like-illness, ILI)⁴.

È possibile che molteplici fattori concorrano a realizzare questo cambiamento epidemiologico: gli interventi non farmacologici, la riduzione di movimento della popolazione (sia locale che a lunga distanza), possibili interazioni virus-virus (indicate come "interferenza virale"). La rapida e rigorosa attuazione degli interventi non farmacologici in tutto il mondo per combattere la diffusione di SARS-CoV-2 è verosimilmente il fattore principale che ha contribuito alla riduzione delle sindromi simil-influenzali. Gli interventi non farmacologici comprendono qualsiasi mezzo per ridurre la diffusione della malattia senza farmaci profilattici o terapeutici e sono stati realizzati allo scopo di contenere/mitigare l'epidemia da SARS-CoV-2, un virus caratterizzato da una trasmissibilità più elevata dei virus para-influenzali.⁵ È facile immaginare, così come conferma la letteratura, che le misure di igiene di comunità abbiano diminuito le infezioni da virus respiratori⁶.

Anche precedentemente alla pandemia da COVID-19, era stato osservato come la circolazione dei virus influenzali può condizionare o essere condizionata dal Virus Respiratorio Sinciziale (VRS), da rhinovirus, da virus parainfluenzali e da adenovirus. Biologicamente, le interazioni tra i virus possono migliorare o inibire la replicazione. La replicazione virale, la competizione per le cellule bersaglio o per i recettori e l'attivazione della risposta antivirale naturale da infezione sono fattori che possono inibire ulteriori o successive infezioni.

⁴ Review of global influenza circulation, late 2019 to 2020, and the impact of the COVID-19 pandemic on influenza circulation Rapporto Epidemiologico Influnet: https://www.salute.gov.it/portale/temi/documenti/epidemiologica/Influnet_2021_16.pdf

⁵ Piano strategico-operativo nazionale di preparazione e risposta a una pandemia influenzale (PanFlu) 2021-2023, Tabella 1 pagina 21; https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3005_allegato.pdf

⁶ Guzzetta G, Riccardo F, Marziano V, Poletti P, Trentini F, Bella A, Andrianou X, Del Manso M, Fabiani M, Bellino S, Boros S, Urdiales AM, Vescio MF, Piccioli A; COVID-19 Working Group,2, Brusaferrò S, Rezza G, Pezzotti P, Ajelli M, Merler S. Impact of a Nationwide Lockdown on SARS-CoV-2 Transmissibility, Italy. *Emerg Infect Dis.* 2021 Jan;27(1):267–70. doi: 10.3201/eid2701.202114. Epub 2020 Oct 20. PMID: 33080168; PMCID: PMC7774526; Manica M, Guzzetta G, Riccardo F, Valenti A, Poletti P, Marziano V, Trentini F, Andrianou X, Mateo-Urdiales A, Del Manso M, Fabiani M, Vescio MF, Spuri M, Petrone D, Bella A, Iavicoli S, Ajelli M, Brusaferrò S, Pezzotti P, Merler S. Impact of tiered restrictions on human activities and the epidemiology of the second wave of COVID-19 in Italy. *Nat Commun.* 2021 Jul 27;12(1):4570. doi: 10.1038/s41467-021-24832-z. PMID: 34315899; PMCID: PMC8316570.

Il dibattito che si è aperto nella comunità scientifica durante le stagioni invernali 2020-2021 e 2022-2023 girava proprio intorno al fatto che, essendosi ridotta la circolazione dei virus influenzali e para-inflenzali durante la pandemia da COVID-19, la fetta di popolazione suscettibile al virus influenzali e para-inflenzali era ragionevolmente aumentata e l'immunità della popolazione diminuita, quindi, era aumentata la possibilità di osservare focolai rilevanti.

1.2 Il burden di malattia a livello internazionale e nazionale

Il VRS è una minaccia per la salute mondiale: una recente revisione sistematica ha stimato un carico di malattia globale di malattia pari a 33,1 milioni di casi clinici in bambini di età inferiore ai 5 anni nel 2015.⁷ È inoltre interessante notare che circa il 90% dei casi si è verificato in paesi a basso o medio reddito, con 2,8 milioni di casi (intervalli di confidenza al 95% da 1,1 a 6,6 1,1-6,1) nei Paesi ad alto reddito.⁸

IL VRS è una causa comune di patologia respiratoria durante tutto il corso della vita, ma in particolar modo nei bambini e nei grandi anziani, nei quali si associa a una significativa morbilità e mortalità⁹. Inoltre, è importante notare che l'infezione con il virus (o lo sviluppo di una malattia correlata a VRS) non garantisce sempre una protezione completa contro le infezioni future¹⁰.

La malattia da VRS è di solito lieve e autolimitante e presenta i sintomi tipici delle infezioni del tratto respiratorio superiore (URTI), come tosse e raffreddore¹¹; tuttavia,

⁷ Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, Polack FP, Balsells E, Acacio S, Aguayo C, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*. 2017;390(10098):946–58. doi:10.1016/S0140-6736(17)30938-8

⁸ Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, Polack FP, Balsells E, Acacio S, Aguayo C, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*. 2017;390(10098):946–58. doi:10.1016/S0140-6736(17)30938-8

⁹ Demont C, Petrica N, Bardoulat I, Duret S, Watier L, Chosidow A, Lorrot M, Kieffer A, Lemaitre M. Economic and disease burden of RSV-associated hospitalizations in young children in France, from 2010 through 2018. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):730. doi:10.1186/s12879-021-06399-8

¹⁰ Boyoglu-Barnum, S.; Chirkova, T.; Anderson, L.J. Biology of Infection and Disease Pathogenesis to Guide RSV Vaccine Development. *Front. Immunol*. 2019, 10, 1675

¹¹ American Academy of Pediatrics. Report of the committee of infectious diseases. In *Red Book 2018–2021*, 31st ed.; American Academy of Pediatrics: Elk Grove Village, IL, USA, 2018; pp. 682–692.

può progredire fino a diventare un'infezione del tratto respiratorio superiore più grave che richiede l'intervento dei Servizi Sanitari. Tutti i bambini, infatti, contraggono il VRS entro l'età di 2 anni, e più del 20% di loro può sviluppare malattie respiratorie che richiedono assistenza medica (visite al pronto soccorso e allo studio pediatrico)¹² mentre il 2-4% necessita di ricovero in ospedale¹³.

Si stima che il VRS sia la causa principale di LRTI nei bambini, responsabile fino all'80% delle bronchioliti e al 40% delle polmoniti¹⁴.

Ospedalizzazioni

Il VRS è una delle principali cause di ospedalizzazione dovuti a infezioni del tratto respiratorio inferiore (LRTI) come bronchiolite e polmonite nei bambini di età inferiore ai 5 anni (*Figura2*)¹⁵.

Il tasso di ospedalizzazione dovuto al VRS è stato stimato prudenzialmente tra l'1,2% e l'1,6% a livello globale, pari a 3,2 milioni di episodi nel solo 2015, il 45% dei quali si è verificato in bambini di età pari o inferiore a 6 mesi¹⁶.

¹² American Academy of Pediatrics. Report of the committee of infectious diseases. In Red Book 2018–2021, 31st ed.; American Academy of Pediatrics: Elk Grove Village, IL, USA, 2018; pp. 682–692.

¹³ Heppe Montero, M.; Gil-Prieto, R.; Walter, S.; Aleixandre Blanquer, F.; Gil De Miguel, Á. Burden of severe bronchiolitis in children up to 2 years of age in Spain from 2012 to 2017. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2022, 18, 1883379;

Kuhdari, P.; Brosio, F.; Malaventura, C.; Stefanati, A.; Orsi, A.; Icardi, G.; Gabutti, G. Human respiratory syncytial virus and hospitalization in young children in Italy. *Ital. J. Pediatr.* 2018, 44, 50;

Simões, E.A.F. The Burden of Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Disease in Infants in the United States: A Synthesis. *J. Infect. Dis.* 2022, 226, S143–S147;

Reeves, R.M.; van Wijhe, M.; Tong, S.; Lehtonen, T.; Stona, L.; Teirlinck, A.C.; Fernandez, L.V.; Li, Y.; Giaquinto, C.; Fischer, T.K.; et al. Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospital Admissions in Children Younger Than 5 Years in 7 European Countries Using Routinely Collected Datasets. *J. Infect. Dis.* 2020, 222, S599–S605.

¹⁴ Meissner, H.C. Viral Bronchiolitis in Children. *N. Engl. J. Med.* 2016, 374, 62–72. *Vaccines* 2023, 11, 1484 10 of 11; Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study Group. Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: The PERCH multi-country case-control study. *Lancet* 2019, 394, 757–779

¹⁵ Li, Y.; Wang, X.; Blau, D.M.; Caballero, M.T.; Feikin, D.R.; Gill, C.J.; A Madhi, S.; Omer, S.B.; Simões, E.A.F.; Campbell, H.; et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: A systematic analysis. *Lancet* 2022, 399, 2047–2064. CrossRef 2. Del Riccio, M.; Spreuwenberg, P.; Osei-Yeboah, R.; Johannesen, C.K.; Vazquez Fernandez, L.; Teirlinck, A.C.; Wang, X.; Heikkinen, T.; Bangert, M.; Caini, S.; et al. Burden of Respiratory Syncytial Virus in the European Union: Estimation of RSV-associated hospitalizations in children under 5 years. *J. Infect. Dis.* 2023, jiad188.

¹⁶ Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, Polack FP, Balsells E, Acacio S, Aguayo C, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet.* 2017;390(10098):946–58. doi:10.1016/S0140-6736(17)30938-8

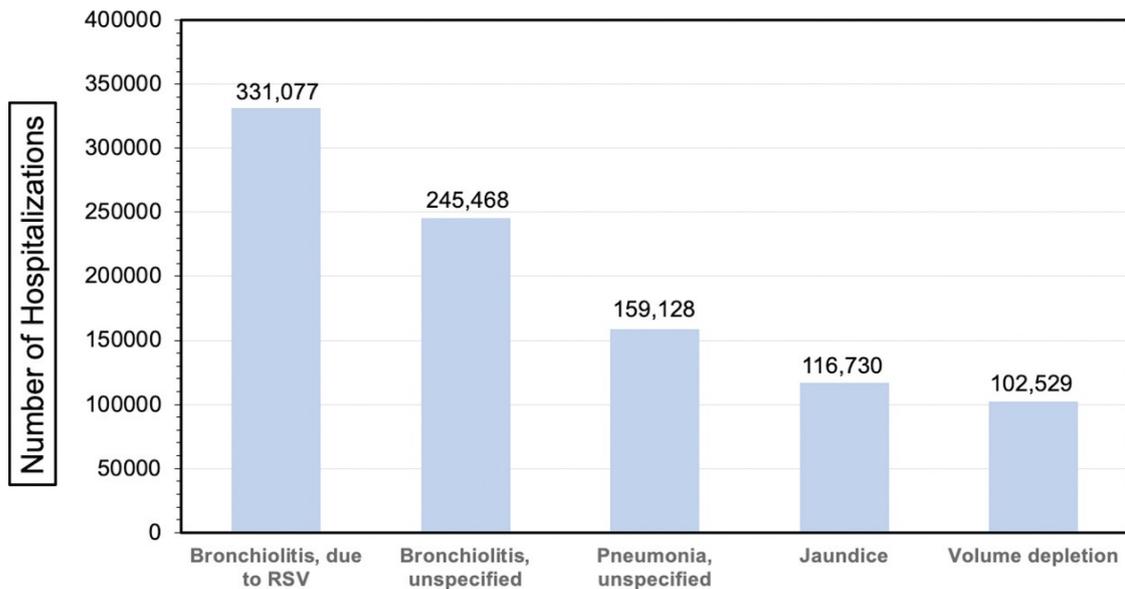


Figura 2: prime 5 diagnosi nei bambini ospedalizzati con età minore di 1 anno negli USA (estratto da Baraldi et al., 2022, *VRS disease in infants and young children: Can we see a brighter future?*, *Human vaccines & immunotherapeutics*).

Le cause, che portano a ricovero per VRS, sono complesse e l'esito rimane altamente imprevedibile, soprattutto nel primo anno di vita¹⁷.

I ricoveri, infatti, non possono essere spiegati semplicemente con la presenza di condizioni preesistenti o con l'età del bambino al momento della prima esposizione al virus VRS: fino al 75% dei neonati ricoverati in ospedale in una determinata stagione sono bambini sani e a termine¹⁸.

¹⁷ Mosalli R, Alqarni SA, Khayyat WW, Alsaïdi ST, Almatrafi AS, Bawakid AS, Paes B. Respiratory syncytial virus nosocomial outbreak in neonatal intensive care: a review of the incidence, management, and outcomes. *Am J Infect Control*. Internet. 2021. Epub ahead of print. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0196655321007112>; Loubet P, Lenzi N, Valette M, Foulongne V, Krivine A, Houhou N, Lagathu G, Rogez S, Alain S, Duval X, et al. Clinical characteristics and outcome of respiratory syncytial virus infection among adults hospitalized with influenza-like illness in France. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(4):253–59. doi:10.1016/j.cmi.2016.11.014.; McLaurin KK, Farr AM, Wade SW, Diakun DR, Stewart DL. Respiratory syncytial virus hospitalization outcomes and costs of full-term and preterm infants. *J Perinatol*. 2016;36(11):990–96. doi:10.1038/jp.2016.113

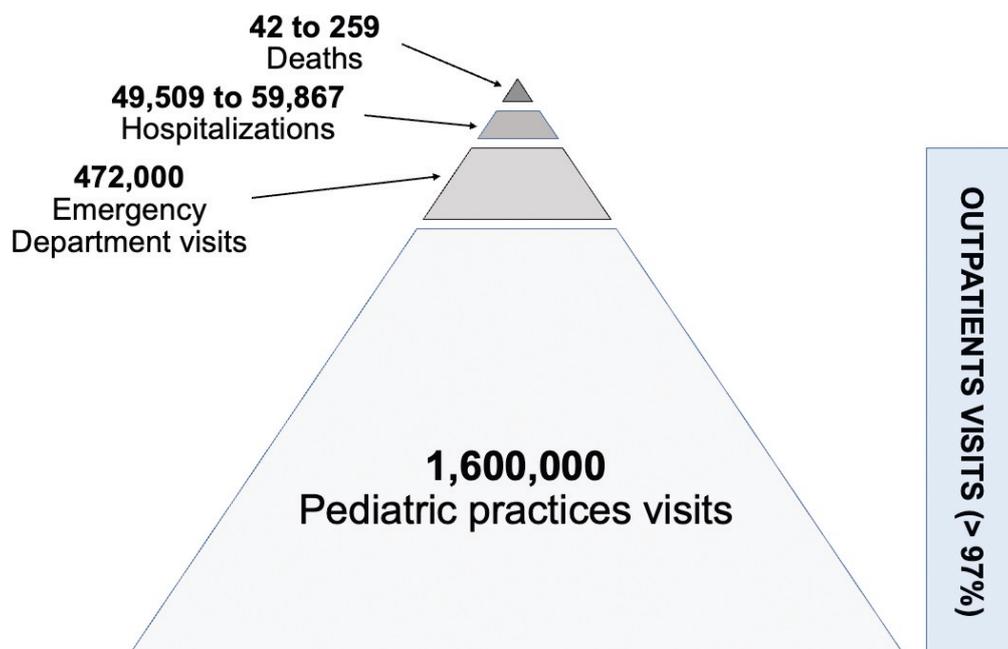
¹⁸Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Auinger P, Griffin MR, Poehling KA, Erdman D, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med*. 2009;360(6):588–98. doi:10.1056/NEJMoa0804877; Azimi PH, Weinberg GA, Staat MA, Selvarangan R, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among young children: 2015–2016. Internet. 2020.; Arriola CS, Kim L, Langley G, Anderson EJ, Openo K, Martin AM, Lynfield R, Bye E, Como-Sabetti K, Reingold A, et al. Estimated burden of community-onset respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children aged <2 years in the United States. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020;9(5):587–95. doi:10.1093/jpids/piz087

I fattori di rischio preesistenti sono riconosciuti solo nel 22-32% dei ricoveri totali, con la prematurità che viene diffusamente riconosciuta come il fattore predittivo più significativo di VRS ricovero¹⁹, il cui rischio è ulteriormente più elevato per i neonati nati "in stagione" rispetto a quelli nati al di fuori di essa.

Assistenza territoriale

Sebbene sia difficile da misurare a causa di una relativa scarsità di test virali nella comunità, l'utilizzo dell'assistenza sanitaria è stimato in circa il 97% dei casi che comportano visite ambulatoriali (*Figura 3*).

L'entità della malattia legata al VRS in ambito ambulatoriale rimane significativo nei primi anni di vita²⁰.



¹⁹ Arriola CS, Kim L, Langley G, Anderson EJ, Openo K, Martin AM, Lynfield R, Bye E, Como-Sabetti K, Reingold A, et al. Estimated burden of community-onset respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children aged <2 years in the United States. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020;9(5):587–95. doi:10.1093/jpids/piz087

²⁰ Lively JY, Curns AT, Weinberg GY, Edwards KM, Staat MA, Prill MM, Gerber SI, Lengley GE. Respiratory syncytial virus-associated outpatient visits among children younger than 24 months. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2019;8(3):284. doi:10.1093/jpids/piz011.

Rainisch G, Adhikari B, Meltzer MI, Langley G. Estimating the impact of multiple immunization products on medically-attended respiratory syncytial virus (RSV) infections in infants. *Vaccine.* 2020;38(2):251–57. doi:10.1016/j.vaccine.2019.10.023.

Figura 3: Stima dell'utilizzazione dei servizi sanitari a causa del VRS nei bambini con età inferiore a 2 anni (estratto da Baraldi et al., 2022, RSV disease in infants and young children: Can we see a brighter future?, Human vaccines & immunotherapeutics)

Tra i soggetti italiani con malattia simil-influenzale o malattia respiratoria grave-acuta durante cinque recenti stagioni influenzali, il VRS era prevalente (17,6- 19,1%) nei bambini <5 anni; tuttavia, è possibile che i bambini in età scolare portino a casa il VRS, infettando i neonati di 12-23 mesi che hanno il più alto tasso di infezione²¹. In altre parole, le infezioni da VRS raddoppiano quasi il numero di accessi alle cure primarie, rispetto a quelli dovuti all'influenza, con il risultato di un problema di tempo e di risorse, non solo per i medici, ma anche per i genitori che si prendono cura dei loro figli²².

Per quanto riguarda il burden di malattia pediatrica in Italia, nel 2023²³ è stata effettuata una interessante revisione sulla popolazione pediatrica (0-5 anni) che ha rilevato che, nella popolazione pediatrica generale, l'incidenza di VRS oscilla tra il 17,6% ed il 27,8%. Le importanti oscillazioni, probabilmente, sono in gran parte dovute alle differenti modalità di rilevazione della prevalenza di infezione (interviste, strumenti di sorveglianza), in parte a differenti definizioni per identificare le infezioni da VRS (ILI, infezioni confermate in laboratorio), nonché alle diverse popolazioni in cui sono state rilevate le prevalenze (ospedaliera, territoriale). Secondo uno studio multicentrico condotto tra il 2019 e il 2020, i casi di VRS rappresentavano il 40,6% delle infezioni respiratorie, di cui il 40% era distribuito nel primo anno di vita, 37,1% nei bambini tra 13 e 24 mesi e il 43% nei bambini tra 25 e 60 mesi²⁴.

²¹ Tramuto F, Maida CM, di Naro D, Randazzo G, Vitale F, Restivo V, Costantino C, Amodio E, Casuccio A, Graziano G, et al. Respiratory syncytial virus: new challenges for molecular epidemiology surveillance and vaccination strategy in patients with ILI/SARI. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(11):1334. doi:10.3390/vaccines9111334

²² Cromer D, Jan Van Hoek A, Newall AT, Pollard AJ, Jit M Articles burden of paediatric respiratory syncytial virus disease and potential effect of different immunisation strategies: a modelling and cost-effectiveness analysis for England Internet. 2017. www.the-lancet.com/

²³ Boccalini et al., 2023, Human Respiratory Syncytial Virus Epidemiological Burden in Pediatric Outpatients in Italy: A Systematic Review, *Vaccines*

²⁴ Rizzo, C.; Loconsole, D.; Pandolfi, E.; Ciofi Degli Atti, M.L.; van Summeren, J.; Paget, J.; Russo, L.; Campagna, I.; Croci, I.; Gesualdo, F.; et al. SARS-COV2 Not Detected in a Pediatric Population With Acute Respiratory Infection in Primary Care in Central and Southern Italy From November 2019 to Early March 2020. *Front. Pediatr.* **2021**, *9*, 620598

CAPITOLO SECONDO

2.1 La patologia

L'infezione da VRS, come visto, è una infezione altamente circolante nella popolazione ed è associata a un ampio spettro di presentazioni della malattia, che vanno da manifestazioni più lievi a manifestazioni più gravi, che possono richiedere il ricovero in unità di terapia intensiva o l'integrazione di ossigeno in età pediatrica. Nel successivo capitolo descriveremo più approfonditamente l'agente patogeno, i fattori di rischio, la clinica, le modalità diagnostiche, ma soprattutto le misure preventive, profilattiche ed infine, il trattamento.

2.2 Ente patogeno

Il virus respiratorio sinciziale umano (VRS) è uno dei principali responsabili delle infezioni del tratto respiratorio inferiore (LRTI), che colpiscono i bambini di età compresa tra 0 e 5 anni e che spesso portano a visite ambulatoriali, all'utilizzo del pronto soccorso e all'ospedalizzazione. Tanto più con lo sviluppo di vaccini contro il VRS, la comprensione dell'impatto epidemiologico delle infezioni da VRS nella popolazione generale e, ancor più, tra i bambini di età compresa tra 0 e 5 anni è fondamentale.

Il virus respiratorio sinciziale (VRS) è stato scoperto per la prima volta nel 1956 in un laboratorio, dove era presente in uno scimpanzé affetto da una malattia del tratto respiratorio superiore. Successivamente, è stato identificato anche nei neonati con gravi infezioni del tratto respiratorio inferiore.

VRS appartiene alla famiglia dei Paramyxoviridae, al genere Pneumovirus, ed è caratterizzato da un rivestimento capsulato e un genoma costituito da un singolo filamento di RNA a senso negativo, che non è suddiviso in segmenti.

L'infezione da VRS si diffonde attraverso le secrezioni orali e nasali, colonizzando inizialmente il tratto respiratorio superiore e poi diffondendosi rapidamente nelle vie respiratorie inferiori.

Il VRS solitamente provoca epidemie stagionali in tutto il mondo. Tuttavia, durante la pandemia da COVID-19, le restrizioni come l'uso delle mascherine, la chiusura delle scuole e il distanziamento sociale hanno portato a una notevole diminuzione delle infezioni respiratorie, comprese quelle causate dal VRS.

2.3 Fattori di rischio e pazienti più colpiti

Come abbiamo già detto, l'infezione da VRS interessa gran parte della popolazione in ogni fascia di età. Tuttavia, alcuni soggetti sviluppano infezioni più gravi, che possono portare anche all'ospedalizzazione.

I fattori correlati ad un rischio di sviluppo di malattia severa, che si ritrovano in letteratura, sono:

- 1) Lattanti di età < 6 mesi, in particolare quelli nati durante la prima metà della stagione del VRS, quelli che frequentano l'asilo e quelli con fratelli maggiori (che possono avere un'infezione da VRS asintomatica).
- 2) Avere malattie polmonari sottostanti, come malattie polmonari croniche (displasia broncopolmonare, fibrosi cistica).
- 3) Essere prematuri, ossia nati prima della 35° settimana di gestazione.
- 4) Avere cardiopatie congenite, con sindrome di Down, immunocompromessi.
- 5) Neonati esposti al fumo passivo.
- 6) Bambini < 5 anni con vulnerabilità sociale (mancanza di acqua corrente in casa, giovane età materna).
- 7) Essere immunocompromessi;
- 8) Avere patologie congenite, come la fibrosi cistica o la sindrome di Down.

Per quanto riguarda strettamente la popolazione pediatrica l'età del neonato al momento della malattia, l'età gestazionale alla nascita e le condizioni preesistenti influenzano l'andamento della patologia²⁵.

²⁵ Nair H, Theodoratou E, Rudan I, Nokes DJ, Ngama HM, Munywoki PK, Dherani M, Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet. Internet.* 2010;375(9725):1545–55; Kramer R, Duclos A, Lina B, Casalegno JS. Cost and burden of RSV related hospitalisation from 2012 to 2017 in the first year of life in Lyon, France. *Vaccine.* 2018;36(45):6591–93. doi:10.1016/j.vaccine.2018.09.029.; Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Auinger P, Griffin MR, Poehling

2.4 Sintomi

Le manifestazioni cliniche vanno da una lieve malattia del tratto respiratorio superiore (URTI) o otite media ad un coinvolgimento del tratto respiratorio inferiore con un potenziale pericolo per la vita (LRTI).

La forma più comune di Low Respiratory Tract Infection (LRTI) nei neonati è la bronchiolite, ma si osserva anche la polmonite.

L'incidenza maggiore di LRTI è nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 2 anni ed in circa il 10% si ricorre al ricovero in una unità di terapia intensiva (ICU)²⁶.

La manifestazione più comune è la bronchiolite, tuttavia il termine è spesso usato per riferirsi a una LRTI virale acuta in neonati o bambini < 24 mesi di età, caratterizzata da rinorrea, tosse secca, respiro sibilante, tachipnea, dispnea e spesso retrazioni sub costali e intercostali. All'auscultazione si possono apprezzare crepiti inspiratori e sibili. Nei casi più gravi si possono riscontrare letargia, irritabilità e difficoltà nell'alimentazione

La febbre può essere presente, ma raramente raggiunge valori alti. In neonati molto piccoli e prematuri è necessario attenzionare lo sviluppo di apnee.

I decessi sono rari nei neonati nati sani in paesi industrializzati, ma i tassi aumentano in paesi in via di sviluppo e bambini con patologie cardiache o polmonari preesistenti, immunocompromessi, nati prematuri o altre condizioni croniche.

Le reinfezioni da VRS si osservano nel 30-75% dei bambini di età inferiore a 2 anni che hanno avuto un'infezione da VRS nel primo anno di vita.^{27,28}

KA, Erdman D, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med.* 2009;360(6):588–98. doi:10.1056/NEJMoa0804877.; Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, Rueda JD, Bacic Vrca V, Barsic B. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Apr;(4):CD006602. doi:10.1002/14651858.cd006602.pub4.; Zhang Y, Yuan L, Zhang Y, Zhang X, Zheng M, Kyaw MH. Burden of respiratory syncytial virus infections in China: systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* 2015;5(2). doi:10.7189/jogh.05.020417.; Mac S, Sumner A, Duchesne-Belanger S, Stirling R, Tunis M, Sander B. Cost-Effectiveness of Palivizumab for respiratory syncytial virus: a systematic review. *Pediatrics.* 2019;143(5):20184064. doi:10.1542/peds.2018-4064

²⁶ Navas L, Wang E, de Carvalho V, Robinson J (1992) Miglioramento dell'esito dell'infezione da virus respiratorio sinciziale in una popolazione ospedalizzata ad alto rischio di bambini canadesi. Rete collaborativa di investigatori pediatrici sulle infezioni in Canada. *G Pediatr* 121:348–354

²⁷ Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA (1986) Rischio di infezione primaria e reinfezione con virus respiratorio sinciziale. *Am J Dis Child* 140:543–546

²⁸ Henderson FW, Collier AM, Clyde WA Jr, Denny FW (1979) Infezioni, reinfezioni e immunità da virus respiratorio-sinciziale. Uno studio prospettico longitudinale nei bambini piccoli. *N Engl J Med* 300:530–534 15.

Queste reinfezioni rimangono comuni per tutto l'arco della vita, ma nei bambini più grandi e negli adulti la sintomatologia è di solito assente o molto limitata al tratto respiratorio superiore.

2.5 Diagnosi

La diagnosi della bronchiolite acuta si basa principalmente sui sintomi respiratori tipici'. In alcuni casi, una radiografia del torace può mostrare segni come l'iperinflazione e l'atelettasia diffusa. Tuttavia, le radiografie non sono sempre necessarie per la diagnosi e dovrebbero essere effettuate solo quando non è chiara la situazione, inoltre, soprattutto nei Paesi in via di sviluppo, è difficile distinguere tra bronchiolite e polmonite sia clinicamente che radiograficamente; pertanto, spesso si seguono le raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), che consigliano di considerare qualsiasi infezione delle vie respiratorie inferiori, comprese quelle da virus VRS, come polmonite.

La pulsossimetria, che misura i livelli di ossigeno nel sangue, è consigliata per tutti i pazienti che arrivano al pronto soccorso con sintomi respiratori, infatti, la misurazione della saturazione può indirizzare la diagnosi. Ci sono, tuttavia, divergenze di opinioni tra gli esperti sulla necessità di trattare con la somministrazione di ossigeno supplementare, quando venga rilevata una saturazione di ossigeno inferiore al 92% o al 90%. Alcuni, infatti, raccomandano l'uso routinario del test rapido dell'antigene per il VRS per guidare le decisioni di trattamento, mentre altre linee guida, come quelle proposte dall'American Academy of Pediatrics (AAP), non lo raccomandano come pratica di routine, ma lo considerano utile in determinate situazioni

Per quanto riguarda i test diagnostici, non c'è concordanza nella comunità scientifica sul più utile, tuttavia, da prassi, viene eseguito un tampone nasale.

Tendenzialmente non vengono effettuati test diagnostici in quanto non hanno un impatto sul trattamento, che resta, a priori dall'agente patogeno, lo stesso.

Per quanto riguarda i test di laboratorio, sebbene siano ancora comuni metodi come l'immunofluorescenza diretta o indiretta o l'ELISA per confermare l'infezione da VRS, tali test non sono disponibili per tutti i virus respiratori. Pertanto, gli studi epidemiologici si affidano sempre più alla reazione a catena della polimerasi a

trascrizione inversa (RT-PCR) per i virus a RNA e alla PCR per i virus a DNA. Questi metodi migliorano la capacità di rilevare diversi virus respiratori, come il metapneumovirus umano (hMPV) e i bocavirus, oltre a migliorare il tasso di rilevamento di rhinovirus, virus della parainfluenza e adenovirus (AdV). Tuttavia, è ancora acceso il dibattito sull'utilità della RT-PCR, poiché una percentuale significativa di campioni ottenuti da individui asintomatici o senza evidenza di recenti infezioni respiratorie può risultare positiva alla RT-PCR, aprendo al problema di falsi positivi o di positivi asintomatici.

2.6 Prevenzione

Come vedremo successivamente, l'infezione da VRS ha limitate possibilità terapeutiche, principalmente limitate al sostegno delle funzioni vitali e a prestazioni di tipo adiuvante. Intervenire sulla patologia nel momento in cui il paziente ha ormai mostrato sintomi clinici è, in aggiunta, un approccio passivo e tardivo per affrontare la patologia, approccio che comporta un peso gestionale maggiore per le Strutture Sanitarie. Per queste ragioni, è evidente come la prevenzione della patologia rivesta un ruolo centrale e importante nell'affrontare, a livello di popolazione, le infezioni da VRS.

2.6.1 Prevenzione primaria

La prevenzione primaria, da adottare nel proprio domicilio e rivolta ai genitori e a tutte le persone che sono in contatto con il bambino, è di fondamentale importanza per proteggere il bambino dall'infezione da virus respiratorio sinciziale (VRS). Di seguito sono riportati alcuni consigli di prevenzione primaria basati sulle Linee Guida Italiane per la gestione della bronchiolite e sulle raccomandazioni della Società Italiana di Pediatria (SIP) pubblicate nel febbraio 2023:

- Evitare il contatto diretto se si è raffreddati: Non baciare o entrare in contatto diretto con il bambino se si è raffreddati. Il VRS si diffonde facilmente attraverso il contatto personale;

- Utilizzare la mascherina quando si è raffreddati: Se si ha il raffreddore, indossare una mascherina quando si è vicini al bambino ed evitare di toccarsi il viso. Questo riduce il rischio di trasmissione del virus;
- Allattamento al seno: l'allattamento al seno fornisce al bambino anticorpi che lo proteggono da molte infezioni, inclusa la bronchiolite causata dal VRS. L'allattamento al seno può ridurre il rischio di infezioni gravi da VRS e ospedalizzazione;
- Igiene delle mani: lavare accuratamente le mani con acqua e sapone o utilizzare un gel alcolico prima di toccare il bambino. Chiedere anche ad altre persone che entrano in contatto con il bambino di fare lo stesso;
- Isolamento dai malati: Mantenere il bambino lontano da altri bambini o adulti che hanno il raffreddore. Il VRS si diffonde facilmente attraverso il contatto con persone infette;
- Vietare il fumo in casa: Il fumo di sigaretta aumenta il rischio di infezione respiratoria e può essere particolarmente dannoso per i bambini. Evitare di fumare in casa per proteggere il bambino;
- Consultare il pediatra per casi speciali: Se il bambino è prematuro o ha malattie cardiache o polmonari, chiedere al pediatra se ci sono indicazioni per l'uso di anticorpi monoclonali per la prevenzione delle infezioni da VRS. Questo può essere particolarmente importante per i bambini con condizioni mediche complesse.

Questi consigli non solo aiutano a prevenire l'infezione da VRS, ma sono anche buone pratiche per ridurre il rischio di infezioni respiratorie causate da altri virus e batteri. La prevenzione primaria è fondamentale per proteggere la salute del bambino e garantire un ambiente sicuro in cui possa crescere e svilupparsi.

2.6.2 La profilassi con Palivizumab

Il Palivizumab è un anticorpo monoclonale diretto contro la proteina F del VRS ed è approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense per la prevenzione di LRTI grave causato dal VRS nei neonati e nei bambini ad alto rischio.

L'approvazione della FDA si è basata sui risultati di due studi clinici²⁹ randomizzati di profilassi con Palivizumab. Uno ha dimostrato una riduzione complessiva del tasso di ospedalizzazione per VRS del 55%, con una diminuzione relativa del 78% nei neonati prematuri (età gestazionale ≤ 35 settimane) senza CLD della prematurità e del 39% nei bambini con CLD. In 1.287 neonati e bambini di età ≤ 24 mesi con CHD emodinamicamente significativa, la profilassi con Palivizumab è stata associata a una riduzione dell'ospedalizzazione per VRS dal 9,7 al 5,3%, corrispondente a una riduzione relativa del 45%. I risultati di una serie di studi osservazionali confermano che il Palivizumab è efficace nei neonati prematuri con o senza CLD e nei neonati con CHD emodinamicamente significativa, sebbene evidenzino anche che la conformità con le attuali raccomandazioni per il dosaggio di Palivizumab è subottimale.

L'approvazione della FDA riguardava la somministrazione di Palivizumab in 5 dosi mensili di 15 mg/kg di peso corporeo a partire dall'inizio regionale della stagione dell'VRS, che tipicamente si verifica a novembre o dicembre negli Stati Uniti. C'è una notevole variazione nell'attuale stagione epidemica di VRS all'interno di diverse regioni o aree degli Stati Uniti. In particolare, la stagione è più difficile da prevedere e dura più a lungo in Florida, Alaska sudoccidentale e Pacifico nordoccidentale (dati non pubblicati).

Esiste un accordo internazionale sul fatto che un ciclo completo di Palivizumab debba essere somministrato ai neonati prematuri con un'età gestazionale < 32 settimane, ma si sono sviluppate notevoli variazioni nelle raccomandazioni nazionali per l'uso della profilassi nel gruppo nato a un'età gestazionale compresa tra 32 e 35 settimane. Il Palivizumab è efficace in questi neonati, ma poiché questa popolazione comprende il 3-5% della coorte di nascita annuale, il costo del trattamento indiscriminato sarebbe considerevole. Di conseguenza, ci sono stati diversi tentativi di sviluppare modelli che prevedano quali neonati ad alto rischio trarrebbero maggior beneficio dalla profilassi con Palivizumab. In Canada, l'uso di Palivizumab secondo il Canadian Risk-Scoring Tool nei neonati con un GA di 32-35 settimane si è dimostrato conveniente e conveniente. Le raccomandazioni modificate dell'AAP propongono un massimo di 3 dosi mensili, invece delle solite 5 dosi mensili, nei bambini nati in un'età gestazionale

²⁹Bernhard Resch et al. Product review on the monoclonal antibody Palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infection (2017)

compresa tra 32 e 35 giorni se frequentano l'asilo nido o hanno fratelli <5 anni di età. Va notato, tuttavia, che potrebbe esserci un altro approccio per migliorare l'efficacia del Palivizumab e contemporaneamente ridurre i costi. In quasi un terzo dei neonati, i livelli minimi dopo la prima dose di Palivizumab rimangono al di sotto del livello di 40 µg/ml che è associato a una riduzione del 99% dei titoli polmonari di VRS nel modello del ratto cotone, mentre i livelli minimi dopo le dosi successive rimangono molto al di sopra di questo valore. Un modello matematico per la previsione delle concentrazioni sieriche di Palivizumab suggerisce che la semplice riduzione del primo intervallo a 23 anziché a 30 giorni assicurerebbe livelli sierici adeguati, e questo potrebbe essere seguito da somministrazioni di 10 mg/kg ogni 30 giorni e mantenere comunque livelli protettivi. Naturalmente, questo regime di dosaggio dovrebbe essere testato prima di essere adottato, ma ha il potenziale per enormi risparmi sui costi.

2.6.3 La profilassi con Nirsevimab

Il Board del Calendario per la Vita e la Società Italiana di Neonatologia (SIN) riconoscono nella disponibilità dell'anticorpo monoclonale Nirsevimab una novità di notevole importanza e di potenziale grande impatto per la Sanità pubblica, nonché una possibilità preventiva universale che risponde ad un bisogno medico finora insoddisfatto.

Questo nuovo anticorpo, approvato in via definitiva da EMA (European Medicines Agency), si caratterizza per una lunga emivita, con una protezione dimostrata per almeno cinque mesi, ovvero per un periodo corrispondente alla stagione "di rischio" Autunno-Inverno, ed è utilizzabile in una singola somministrazione.

Ha dimostrato di essere sicuro e di poter ridurre dell'80% le infezioni respiratorie da VRS che richiedono assistenza medica e del 77% quelle che portano all'ospedalizzazione.

La Società Italiana d'Igiene (SItI), la Società Italiana di Pediatria (SIP), la Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP), la Federazione Italiana Medici di Medicina Generale (FIMMG), che fanno parte del Board del Calendario per la Vita, assieme alla Società Italiana di Neonatologia (SIN) sono le Società scientifiche che hanno espresso la propria posizione sul possibile utilizzo di anticorpi monoclonali a lunga emivita per la

prevenzione universale delle malattie da Virus Respiratorio Sinciziale (VRS) nel neonato.

2.7 Trattamento

Per il trattamento delle infezioni da VRS che hanno messo in affanno i Pronto Soccorsi e le Unità Operative di Pediatria, anche per la concomitanza con l'epidemia influenzale e da Sars-COV-2, l'Italia si è dotata di linee guide³⁰ che puntano ad uniformare e a standardizzare i percorsi di presa in carico e cura dei pazienti.

Le linee guida, realizzate con l'egida della Società Italiana di Pediatria (SIP), della Società di Neonatologia (SIN), della Società per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI) e di altre società scientifiche pediatriche, sono state pubblicate sull'Italian Journal of Pediatrics (IJP), alla luce delle ultime evidenze scientifiche.

Le pratiche raccomandate da mettere in atto sono descritte di seguito.

Aspirazione Nasale Superficiale:

Suggerimenti: Si consiglia di eseguire un'aspirazione nasale delicata e superficiale con una frequenza adeguata, soprattutto nei bambini più piccoli, per migliorare la pervietà delle vie respiratorie, i livelli di ossigeno misurati tramite pulsossimetria (SpO₂) e l'alimentazione. È opportuno effettuare l'aspirazione nasale prima della misurazione dei livelli di ossigeno nei neonati con bronchiolite, al fine di evitare una sovra diagnosi di ipoossimemia. Questa pratica dovrebbe essere particolarmente adottata nei bambini più piccoli per migliorare la pervietà delle vie respiratorie, la SpO₂ e l'alimentazione.

Ossigenoterapia:

Suggerimenti: L'ossigeno supplementare dovrebbe essere somministrato se i livelli di saturazione dell'ossigeno sono costantemente inferiori al 92% in aria ambiente. Le linee guida possono variare nei livelli di saturazione dell'ossigeno utilizzati come criterio per iniziare l'ossigenoterapia supplementare, ma comunemente il valore consigliato in Europa e in Australasia è inferiore al 92%. È importante misurare correttamente la saturazione dell'ossigeno utilizzando la pulsossimetria, eseguendo prima un'aspirazione

³⁰ Manti et al. Italian Journal of Pediatrics (2023)

nasale leggera, utilizzando sonde pediatriche e evitando misurazioni durante i movimenti del bambino o quando è presente vasocostrizione periferica. Le misurazioni della saturazione dell'ossigeno dovrebbero essere effettuate durante l'intero periodo di somministrazione di ossigeno e interrotte nei neonati con miglioramento clinico stabile, capacità di alimentazione e saturazione dell'ossigeno costantemente superiore al 93%. Nei neonati con comorbidità che predispongono a una grave insufficienza respiratoria, le misurazioni della saturazione dell'ossigeno non dovrebbero essere interrotte nemmeno dopo la sospensione della terapia con ossigeno fino alla completa stabilizzazione del paziente.

Per i bambini ospedalizzati con bronchiolite che non ricevono ossigeno supplementare, le linee guida nazionali e internazionali raccomandano di non utilizzare la pulsossimetria continua poiché la sua accuratezza può essere limitata e ha una correlazione debole con la gravità del distress respiratorio. Di conseguenza, le strategie per ridurre l'uso della pulsossimetria continua, come la sensibilizzazione, l'audit e il feedback, hanno portato a un miglioramento delle prestazioni dei medici. Per minimizzare la manipolazione, l'ossigeno umidificato può essere somministrato attraverso le punture nasali o una maschera. È stata proposta anche l'ossigenoterapia riscaldato e umidificato. La terapia con ossigeno ad alti flussi (HFNC) può essere presa in considerazione se l'ossigeno supplementare subnasale standard non è efficace nei neonati ipossici, ma non dovrebbe essere utilizzata come modalità di trattamento primaria.

In una revisione sistematica e metanalisi, è stato riscontrato che l'HFNC come supporto respiratorio per i bambini fino a 24 mesi di età con bronchiolite acuta è superiore nella prevenzione del fallimento del trattamento rispetto alla terapia con ossigeno standard. È stato anche segnalato un miglioramento più rapido del Respiratory Distress Assessment Instrument (RDAI), della respirazione e della saturazione dell'ossigeno rispetto alla terapia standard con ossigeno secco. In generale, l'ipossiemia viene trattata con bassi flussi di ossigeno forniti tramite punture nasali o maschera facciale a velocità massime di 2-3 L/min o 15 L/min, rispettivamente. Tuttavia, è stato dimostrato che un flusso iniziale elevato, quasi 2 L/kg/min, migliora la meccanica respiratoria e lo sforzo respiratorio dei pazienti. Uno studio prospettico ha dimostrato che un flusso iniziale di

15 L/min è associato a un miglioramento più rapido della frequenza respiratoria e a un minore tasso di fallimento del trattamento.

La terapia con ossigeno può essere interrotta per i neonati con saturazione dell'ossigeno pari o superiore al 93-94% in aria ambiente, con distress respiratorio minimo e alimentazione adeguata. Al contrario, i pazienti che non rispondono entro la prima ora di trattamento con HFNC richiedono spesso il ricovero in terapia intensiva. Tuttavia, al momento, non sono disponibili conclusioni definitive sugli effetti dell'HFNC sui giorni di degenza, i tassi di ricovero in terapia intensiva, l'intubazione, la durata della permanenza in terapia intensiva o la progressione clinica.

Oltre all'HFNC, la CPAP nasale è sempre più utilizzata come modalità di supporto respiratorio non invasivo per i neonati con bronchiolite acuta da moderata a grave. La CPAP, somministrata tramite puntine nasali o un casco, genera una pressione positiva di fine espirazione (PEEP), contrastando la resistenza delle vie respiratorie e prevenendo l'atelettasia. La CPAP è apparsa più efficace dell'HFNC come supporto respiratorio iniziale nei neonati con bronchiolite da moderata a grave ricoverati in un'unità di terapia intensiva pediatrica (PICU). Tuttavia, l'uso della CPAP nei pazienti affetti da bronchiolite richiede ulteriori studi clinici controllati e randomizzati (RCT) di alta qualità per valutarne l'efficacia.

Alimentazione e Idratazione:

Suggerimenti: Nel trattamento della bronchiolite, è consigliato garantire un'alimentazione e un'adeguata idratazione, poiché il distress respiratorio nei neonati con bronchiolite può influire negativamente sullo stato di idratazione (Qualità delle prove: A; Forza delle raccomandazioni: Raccomandazione forte). Si dovrebbe incoraggiare l'allattamento al seno o l'alimentazione con biberon per tutti i neonati con bronchiolite, anche quando ricevono l'HFNC. È preferibile somministrare poppate frequenti e di piccole quantità per evitare il rischio di aspirazione. Per i pazienti che non tollerano l'alimentazione orale, sono raccomandate l'alimentazione nasogastrica o i fluidi intravenosi. Nel caso dell'idratazione enterale, si possono adottare due strategie: alimentazione continua o in bolo. Nonostante l'alimentazione continua possa essere associata a un maggior numero di ricoveri in terapia intensiva, non sembra aumentare il rischio di aspirazione. La durata della degenza non differisce significativamente tra

l'alimentazione continua e quella a bolo nei neonati ospedalizzati con bronchiolite. Anche l'alimentazione enterale è stata considerata sicura nei bambini con bronchiolite che ricevono HFNC. Per i neonati che non tollerano l'alimentazione orale, si consiglia l'uso di fluidi endovenosi, preferibilmente isotonici, per evitare il rischio di iponatriemia.

CAPITOLO TERZO

3.1 L'assistenza infermieristica

L'assistenza infermieristica comprende diverse fasi:

La prima fase del nursing è l'effettuazione di accertamenti, che devono essere effettuati all'inizio della cura, durante la degenza e in caso di mutazioni. Gli accertamenti si eseguono tramite l'utilizzo dell'osservazione clinica e del colloquio sulle cure. L'Osservazione attenta è una skill importante per l'infermier e prende in considerazione sia l'aspetto fisico, quindi più visivo, sia l'aspetto psicologico, più percettivo. Pertanto, gli infermieri dovrebbero avere conoscenze rispetto la fisiopatologia, la psicologia, la sociologia e la fisiologia, al fine di potere valutare le situazioni cliniche tenendo in considerazione le specificità del caso, le differenze per potere fissare successivamente le priorità assistenziali. In ambito pediatrico, l'accertamento e l'intera assistenza necessita del coinvolgimento dei care giver, spesso, quindi, i genitori o delle persone più importanti e considerate dal bambino. Inoltre, peculiare nell'ambito pediatrico è considerare l'età, poiché da essa dipende lo sviluppo cognitivo e di conseguenza la percezione che il bambino ha dello stato di malattia e, quindi, la reazione che ne deriva. L'accertamento infermieristico, anche e soprattutto nel caso di problemi a livello respiratorio, inizia con l'anamnesi, ossia una valutazione dei dati soggettivi. L'anamnesi iniziale serve per raccogliere più informazioni possibili rispetto al paziente: le sue abitudini, le allergie, patologie di base, ma anche informazioni rispetto alla condizione patologica che lo ha condotto a visita: sintomi, durata dei sintomi, inizio dei sintomi, intensificazione o miglioramento degli stessi. Segue poi la valutazione e osservazione dei dati oggettivi, quindi, misurazione della frequenza respiratoria, osservazione della presenza dei segni di distress respiratorio, misurazione della temperatura e osservazione dello stato della cute, valutazione della tipologia di pianto del bambino. Successivamente, si rilevano i restanti parametri vitali, ossia la pressione arteriosa, la frequenza cardiaca, la frequenza respiratoria e la saturazione valori interpretati secondo l'età del bambino. Un consiglio pratico è che durante tali valutazioni è utile misurare dapprima la frequenza respiratoria e in seguito gli altri parametri, in quanto se successivamente il bambino inizia a piangere, la frequenza respiratoria ne risentirà e sarà di più difficile valutazione. Rispetto alla valutazione della cute, si pone maggiore

attenzione sulla colorazione, quali dovrebbe essere rosea, quella bluastra invece indica cianosi. Si controllano subito dopo le mucose, cavità orale, labbra, zigomi e le dita, le unghie e in particolare il letto ungueale. In seguito, si accerta la presenza e la qualità della tosse e valutare le caratteristiche dell'eventuale escreato. Poi si osserva il livello di attività e movimento del bambino, la sua tollerabilità, gli atteggiamenti come per esempio presenza di ansia e agitazione ed infine la reazione agli stimoli. In seguito all'accertamento gli infermieri pianificano degli obiettivi precisi che saranno seguiti dalla pianificazione degli interventi mirati al caso clinico, quali verranno valutati costantemente e adattati alle esigenze del paziente e della sua famiglia.

Per quanto concerne l'assessment iniziale vi è la sottostante tabella che racchiude la principale sintomatologia sopracitata e permette di comprendere il grado di severità della condizione clinica dei piccoli pazienti.

L'assistenza infermieristica nei casi di infezione da virus respiratorio sinciziale (VRS) si concentra principalmente su interventi di supporto per i pazienti pediatrici, come da linee guida. Questi interventi includono la somministrazione di terapie di supporto come l'ossigenoterapia e l'idratazione tramite liquidi.

La letteratura evidenzia notevoli variazioni nei modelli di pratica clinica, con casi in cui vengono utilizzate terapie, interventi e test diagnostici che possono non essere efficaci per la gestione del VRS. In effetti, tra il 27% e il 48% dei casi trattati per il VRS ha ricevuto almeno una volta cure inefficaci.

Le cure infermieristiche per i pazienti con VRS si concentrano su pratiche che minimizzano la manipolazione del bambino, riducendo così lo stress e garantendo un adeguato apporto di liquidi durante il giorno, in base alle necessità, e un adeguato apporto di ossigeno per mantenere una saturazione di ossigeno superiore al 92%.

Durante il periodo di degenza, gli infermieri monitorano costantemente la condizione clinica dei pazienti, effettuando valutazioni regolari per rilevare eventuali sviluppi positivi o negativi.

Il ruolo dell'infermiere nella gestione dei pazienti pediatrici ospedalizzati comprende il monitoraggio delle condizioni cliniche, l'eventuale somministrazione di ossigeno, la supervisione dell'assunzione di alimenti e liquidi e la somministrazione di terapie farmacologiche come broncodilatatori e paracetamolo per la febbre o il dolore.

Oltre alla gestione tecnica dell'infezione, gli infermieri svolgono un ruolo cruciale nell'educazione dei genitori. Essi informano i genitori sulle misure adeguate da adottare e sull'importanza di limitare la manipolazione dei loro figli solo a quanto strettamente necessario.

Durante il periodo di degenza, gli infermieri si prendono cura non solo dei pazienti pediatrici con VRS ma anche dei loro genitori, spiegando loro ogni procedura e istruendoli su come gestire il bambino a casa dopo la dimissione.

Oltre alle terapie di supporto, è essenziale sensibilizzare i caregiver sulle misure atte a prevenire la trasmissione del VRS, sia in ospedale che a casa. Gli infermieri hanno anche un ruolo nel promuovere la consapevolezza tra i genitori dei bambini ricoverati riguardo ai fattori di rischio per il VRS e la possibilità di immunoprofilassi con Palivizumab, specialmente per i bambini ad alto rischio, come quelli con patologie concomitanti.

In generale, gli infermieri forniscono consulenza ai genitori, assicurando loro che il personale medico è disponibile per rispondere a domande o preoccupazioni sullo stato clinico dei loro figli.

3.2 Precauzioni standard e buone prassi infermieristiche per evitare contagio

Il VRS è altamente contagioso, soprattutto tra i bambini, neonati e lattanti. Gli infermieri devono adottare precauzioni rigorose per prevenire la trasmissione del VRS ma giocano anche un ruolo importante nell'educazione sanitaria per la prevenzione dell'infezione.

Tra le precauzioni e buone prassi abbiamo l'igiene delle mani: serve a rimuovere lo sporco e ridurre i microrganismi responsabili delle infezioni presenti sulle nostre mani, prevenendone la trasmissione.

Tramite le mani, infatti, entriamo in contatto con il mondo che ci circonda, oggetti e persone e, così anche con virus e batteri che su questi si trovano.

È sempre importante lavare spesso le mani ma in particolare è fondamentale in alcuni momenti della vita quotidiana:

Prima:

- Di allattare;
- Prima di accudire un bambino;
- Prima di preparare i cibi;
- Di mangiare o aiutare il bambino a mangiare;
- Di preparare e dare medicine.

Dopo:

- Aver utilizzato i servizi igienici;
- Aver toccato oggetti che possono essere contaminati con saliva, secrezioni respiratorie, feci, urine o sangue (come fazzoletti da naso o pannolini);
- Aver mangiato o aiutato il bambino a mangiare;
- Essere stati in luoghi pubblici, come i mezzi di trasporto.

Nelle strutture assistenziali, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) indica 5 momenti (Figura 4) fondamentali in cui effettuare l'igiene delle mani:

- Prima del contatto con il paziente
- Prima di una manovra asettica (ad esempio la medicazione di una ferita o la preparazione di farmaci)
- Dopo l'esposizione a liquidi biologici (come sangue, saliva, secrezioni respiratorie, urine e sangue)
- Dopo contatto con il paziente
- Dopo il contatto con ciò che sta intorno al paziente.



Figura 4: i 5 momenti fondamentali per l'igiene delle mani secondo l'OMS

CONCLUSIONE

Con questo studio ho voluto approfondire la fisiopatologia del Virus Respiratorio Sinciziale (VRS) in età pediatrica cercando di sottolineare l'importanza della *health literacy* e della prevenzione a livello territoriale e ospedaliero.

Ho iniziato analizzando l'epidemiologia del VRS a livello internazionale e nazionale, per descrivere la portata del problema, soprattutto nei bambini.

Il quadro epidemiologico e patologico descritto ci permette di capire l'importanza della necessaria opera di consapevolizzazione riguardo al VRS tra i genitori, i *care giver* ed il personale sanitario.

Nell'elaborato mi sono addentrato nella descrizione della patologia del VRS, esaminando l'agente patogeno, i fattori di rischio, i sintomi e le modalità di diagnosi. Questi aspetti sono cruciali per la comprensione e la gestione della malattia.

Ho inoltre affrontato le strategie di prevenzione del VRS, tra cui l'uso di anticorpi monoclonali e l'uso di precauzione basilari. L'importanza di diffondere informazioni chiare e accessibili sulle opzioni di prevenzione è fondamentale per garantire l'efficacia di queste misure. Aumentare le conoscenze e la consapevolezza intorno a questo argomento è il primo passo per riuscire a gestire le sfide che un virus come il VRS riescono a sottoporre al Sistema Sanitario, ai professionisti e ai *care giver* informali.

Infine, ho deciso di approfondire il ruolo dell'infermiere nel contesto del VRS in età pediatrica. Questi operatori sono spesso i primi professionisti ad interagire con i pazienti e con le loro famiglie, fornendo non solo assistenza, ma dando informazioni e supporto emotivo. Il ruolo degli infermieri nella promozione della salute, nell'*health literacy*, nell'educazione dei pazienti e nel garantire una corretta adesione alle misure preventive e terapeutiche è fondamentale. La figura dell'infermiere, anche alla luce del nuovo DM n. 77 del 2022, è centrale nella promozione della salute delle famiglie e della comunità, al fine di ridurre il carico della malattia sul Sistema Sanitario e garantire un'assistenza sanitaria di qualità.

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

1. Young, M.; Smitherman, L. Socioeconomic Impact of RSV Hospitalization. *Infect. Dis. Ther.* 2021, 10 (Suppl. S1), 35–45 Vittucci, A.C.; Piccioni, L.; Coltella, L.; Ciarlito, C.; Antilici, L.; Bozzola, E.; Midulla, F.; Palma, P.; Perno, C.F.; Villani, A. The Disappearance of Respiratory Viruses in Children during the COVID-19 Pandemic. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18, 9550.
2. World Health Organization. RSV Vaccine Research and Development. Available online:https://www.who.int/immunization/research/development/ppc_rsv_vaccines/en/
3. Nair H, Theodoratou E, Rudan I, Nokes DJ, Ngama HM, Munywoki PK, Dherani M, Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet. Internet.* 2010;375(9725):1545–55. www.thelancet.com .; Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Auinger P, Griffin MR, Poehling KA, Erdman D, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med.* 2009;360(6):588–98. doi:10.1056/NEJMoa0804877.; Pebody R, Moyes J, Hirve S, Campbell H, Jackson S, Moen A, Nair H, Simoes EAF, Smith PG, Wairagkar N, et al. Approaches to use the WHO respiratory syncytial virus surveillance platform to estimate disease burden. *Influenza Other Respir Viruses.* 2020;14 (6):615–21. doi:10.1111/irv.12667.
4. Review of global influenza circulation, late 2019 to 2020, and the impact of the COVID-19 pandemic on influenza circulation <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer-9625-241-264>; Rapporto EpidemiologicoInfluNet:https://www.salute.gov.it/portale/temi/documenti/epidemiologica/Influnet_2021_16.pdf
5. Piano strategico-operativo nazionale di preparazione e risposta a una pandemia influenzale (PanFlu) 2021-2023, Tabella 1 pagina 21; https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3005_allegato.pdf
6. Guzzetta G, Riccardo F, Marziano V, Poletti P, Trentini F, Bella A, Andrianou X, Del Manso M, Fabiani M, Bellino S, Boros S, Urdiales AM, Vescio MF, Piccioli A;

- COVID-19 Working Group,2, Brusaferrero S, Rezza G, Pezzotti P, Ajelli M, Merler S. Impact of a Nationwide Lockdown on SARS-CoV-2 Transmissibility, Italy. *Emerg Infect Dis.* 2021 Jan;27(1):267–70. doi: 10.3201/eid2701.202114. Epub 2020 Oct 20. PMID: 33080168; PMCID: PMC7774526; Manica M, Guzzetta G, Riccardo F, Valenti A, Poletti P, Marziano V, Trentini F, Andrianou X, Mateo-Urdiales A, Del Manso M, Fabiani M, Vescio MF, Spuri M, Petrone D, Bella A, Iavicoli S, Ajelli M, Brusaferrero S, Pezzotti P, Merler S. Impact of tiered restrictions on human activities and the epidemiology of the second wave of COVID-19 in Italy. *Nat Commun.* 2021 Jul 27;12(1):4570. doi: 10.1038/s41467-021-24832-z. PMID: 34315899; PMCID: PMC8316570.
7. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, Polack FP, Balsells E, Acacio S, Aguayo C, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet.* 2017;390(10098):946–58. doi:10.1016/S0140-6736(17) 30938-8
 8. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, Polack FP, Balsells E, Acacio S, Aguayo C, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet.* 2017;390(10098):946–58. doi:10.1016/S0140-6736(17) 30938-8
 9. Demont C, Petrica N, Bardoulat I, Duret S, Watier L, Chosidow A, Lorrot M, Kieffer A, Lemaitre M. Economic and disease burden of RSV-associated hospitalizations in young children in France, from 2010 through 2018. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):730. doi:10.1186/ s12879-021-06399-8
 10. Boyoglu-Barnum, S.; Chirkova, T.; Anderson, L.J. Biology of Infection and Disease Pathogenesis to Guide RSV Vaccine Development. *Front. Immunol.* 2019, 10, 1675
 11. American Academy of Pediatrics. Report of the committee of infectious diseases. In *Red Book 2018–2021*, 31st ed.; American Academy of Pediatrics: Elk Grove Village, IL, USA, 2018; pp. 682–692.
 12. American Academy of Pediatrics. Report of the committee of infectious diseases. In *Red Book 2018–2021*, 31st ed.; American Academy of Pediatrics: Elk Grove Village, IL, USA, 2018; pp. 682–692.,

13. Heppe Montero, M.; Gil-Prieto, R.; Walter, S.; Aleixandre Blanquer, F.; Gil De Miguel, Á. Burden of severe bronchiolitis in children up to 2 years of age in Spain from 2012 to 2017. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2022, 18, 1883379.; Kuhdari, P.; Brosio, F.; Malaventura, C.; Stefanati, A.; Orsi, A.; Icardi, G.; Gabutti, G. Human respiratory syncytial virus and hospitalization in young children in Italy. *Ital. J. Pediatr.* 2018, 44, 50; Simões, E.A.F. The Burden of Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Disease in Infants in the United States: A Synthesis. *J. Infect. Dis.* 2022, 226, S143–S147; Reeves, R.M.; van Wijhe, M.; Tong, S.; Lehtonen, T.; Stona, L.; Teirlinck, A.C.; Fernandez, L.V.; Li, Y.; Giaquinto, C.; Fischer, T.K.; et al. Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospital Admissions in Children Younger Than 5 Years in 7 European Countries Using Routinely Collected Datasets. *J. Infect. Dis.* 2020, 222, S599–S605..
14. Meissner, H.C. Viral Bronchiolitis in Children. *N. Engl. J. Med.* 2016, 374, 62–72. *Vaccines* 2023, 11, 1484 10 of 11; Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study Group. Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: The PERCH multi-country case-control study. *Lancet* 2019, 394, 757–779
15. Li, Y.; Wang, X.; Blau, D.M.; Caballero, M.T.; Feikin, D.R.; Gill, C.J.; A Madhi, S.; Omer, S.B.; Simões, E.A.F.; Campbell, H.; et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: A systematic analysis. *Lancet* 2022, 399, 2047–2064. CrossRef 2. Del Riccio, M.; Spreeuwenberg, P.; Osei-Yeboah, R.; Johannesen, C.K.; Vazquez Fernandez, L.; Teirlinck, A.C.; Wang, X.; Heikkinen, T.; Bangert, M.; Caini, S.; et al. Burden of Respiratory Syncytial Virus in the European Union: Estimation of RSV-associated hospitalizations in children under 5 years. *J. Infect. Dis.* 2023, jiad188..
16. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, Polack FP, Balsells E, Acacio S, Aguayo C, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet.* 2017;390(10098):946–58. doi:10.1016/S0140-6736(17) 30938-8

17. Mosalli R, Alqarni SA, Khayyat WW, Alsaidi ST, Almatrafi AS, Bawakid AS, Paes B. Respiratory syncytial virus nosocomial outbreak in neonatal intensive care: a review of the incidence, management, and outcomes. *Am J Infect Control*. Internet. 2021. Epub ahead of print. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0196655321007112>; Loubet P, Lenzi N, Valette M, Foulongne V, Krivine A, Houhou N, Lagathu G, Rogez S, Alain S, Duval X, et al. Clinical characteristics and outcome of respiratory syncytial virus infection among adults hospitalized with influenza-like illness in France. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(4):253–59. doi:10.1016/j.cmi.2016.11.014.; McLaurin KK, Farr AM, Wade SW, Diakun DR, Stewart DL. Respiratory syncytial virus hospitalization outcomes and costs of full-term and preterm infants. *J Perinatol*. 2016;36(11):990–96. doi:10.1038/jp.2016.113.
18. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Auinger P, Griffin MR, Poehling KA, Erdman D, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med*. 2009;360(6):588–98. doi:10.1056/NEJMoa0804877; Azimi PH, Weinberg GA, Staat MA, Selvarangan R, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among young children: 2015-2016 Internet. 2020.; Arriola CS, Kim L, Langley G, Anderson EJ, Openo K, Martin AM, Lynfield R, Bye E, Como-Sabetti K, Reingold A, et al. Estimated burden of community-onset respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children aged <2 years in the United States. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020;9(5):587–95. doi:10.1093/jpids/piz087
19. Arriola CS, Kim L, Langley G, Anderson EJ, Openo K, Martin AM, Lynfield R, Bye E, Como-Sabetti K, Reingold A, et al. Estimated burden of community-onset respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children aged <2 years in the United States. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020;9(5):587–95. doi:10.1093/jpids/piz087
20. Lively JY, Curns AT, Weinberg GY, Edwards KM, Staat MA, Prill MM, Gerber SI, Lengley GE. Respiratory syncytial virus-associated outpatient visits among children younger than 24 months. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2019;8(3):284. doi:10.1093/jpids/piz011. Rainisch G, Adhikari B, Meltzer MI, Langley G. Estimating the impact of multiple immunization products on medically-attended

- respiratory syncytial virus (RSV) infections in infants. *Vaccine*. 2020;38(2):251–57. doi:10.1016/j.vaccine.2019.10.023.
21. Tramuto F, Maida CM, di Naro D, Randazzo G, Vitale F, Restivo V, Costantino C, Amodio E, Casuccio A, Graziano G, et al. Respiratory syncytial virus: new challenges for molecular epidemiology surveillance and vaccination strategy in patients with ILI/SARI. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(11):1334. doi:10.3390/vaccines9111334
 22. Cromer D, Jan Van Hoek A, Newall AT, Pollard AJ, Jit M Articles burden of paediatric respiratory syncytial virus disease and potential effect of different immunisation strategies: a modelling and cost-effectiveness analysis for England Internet. 2017. www.thelancet.com/
 23. Boccalini et al., 2023, Human Respiratory Syncytial Virus Epidemiological Burden in Pediatric Outpatients in Italy: A Systematic Review, *Vaccines*
 24. Rizzo, C.; Loconsole, D.; Pandolfi, E.; Ciofi Degli Atti, M.L.; van Summeren, J.; Paget, J.; Russo, L.; Campagna, I.; Croci, I.; Gesualdo, F.; et al. SARS-COV2 Not Detected in a Pediatric Population With Acute Respiratory Infection in Primary Care in Central and Southern Italy From November 2019 to Early March 2020. *Front. Pediatr*. 2021, 9, 620598
 25. Nair H, Theodoratou E, Rudan I, Nokes DJ, Ngama HM, Munywoki PK, Dherani M, Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. Internet. 2010;375(9725):1545–55; Kramer R, Duclos A, Lina B, Casalegno JS. Cost and burden of RSV related hospitalisation from 2012 to 2017 in the first year of life in Lyon, France. *Vaccine*. 2018;36(45):6591–93. doi:10.1016/j.vaccine.2018.09.029.; Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Auinger P, Griffin MR, Poehling KA, Erdman D, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med*. 2009;360(6):588–98. doi:10.1056/NEJMoa0804877.; Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, Rueda JD, Bacic Vrca V, Barsic B. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Apr;(4): CD006602. doi:10.1002/14651858.cd006602.pub4.; Zhang Y, Yuan L, Zhang Y, Zhang X, Zheng M, Kyaw

- MH. Burden of respiratory syncytial virus infections in China: systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015;5(2). doi:10.7189/jogh.05.020417.; Mac S, Sumner A, Duchesne-Belanger S, Stirling R, Tunis M, Sander B. Cost-Effectiveness of Palivizumab for respiratory syncytial virus: a systematic review. *Pediatrics*. 2019;143(5):20184064. doi:10.1542/peds.2018-406
26. Navas L, Wang E, de Carvalho V, Robinson J (1992) Miglioramento dell'esito dell'infezione da virus respiratorio sinciziale in una popolazione ospedalizzata ad alto rischio di bambini canadesi. Rete collaborativa di investigatori pediatrici sulle infezioni in Canada. *G Pediatr* 121:348–354
27. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA (1986) Rischio di infezione primaria e reinfezione con virus respiratorio sinciziale. *Am J Dis Child* 140:543–546
28. Henderson FW, Collier AM, Clyde WA Jr, Denny FW (1979) Infezioni, reinfezioni e immunità da virus respiratorio-sinciziale. Uno studio prospettico longitudinale nei bambini piccoli. *N Engl J Med* 300:530–534 15.
29. Bernhard Resch et al. Product review on the monoclonal antibody Palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infection (2017)
30. Manti et al. *Italian Journal of Pediatrics* (2023)

RINGRAZIAMENTI

Desidero esprimere la mia sincera gratitudine a tutte le persone che hanno contribuito al completamento di questo percorso di studi universitario.

Innanzitutto, desidero ringraziare il mio relatore, il Dottor Gasparrini Enrico, per la sua pazienza, il suo costante sostegno e la passione nel lavoro che svolge. Senza la sua competenza e la sua dedizione questa tesi non sarebbe stata possibile.

Ringrazio inoltre i tutors didattici che in questi tre anni mi hanno formato non solamente sul saper fare ma soprattutto sul saper essere.

Un ringraziamento speciale va a mia moglie e mio figlio, Sofia e Lorenzo, per la loro forza nel sostenermi in questi anni, per aver creduto in me ed in questo percorso intrapreso con non poche difficoltà, per il loro amore e per gli appunti presi con tanta dedizione e precisione per essere poi scarabocchiati.

Questa laurea senza di loro non ci sarebbe mai stata.

Un grazie di cuore lo dedico alla mia famiglia di origine, che nonostante le titubanze iniziali del percorso intrapreso, mi ha sostenuto sia moralmente che economicamente anche in questo periodo difficile che stiamo attraversando.

Infine, vorrei esprimere la mia gratitudine ai miei compagni di corso con i quali facendoci forza abbiamo affrontato ogni difficoltà incontrata nel nostro percorso.

Grazie a tutti per essere stati al mio fianco in questo viaggio.