

La riabilitazione post COVID-19 nell'esperienza dell'Ospedale San Carlo di Milano

Luigi BONINI¹, Eliana CAMPI², Carlo Domenico AUSENDA³, Laura PERUCCA⁴, Antonino Michele PREVITERA⁵

¹ Università degli Studi di Milano, Milano

² UOC Riabilitazione, ASST Santi Paolo e Carlo – Presidio San Carlo, Milano.

³ UOC Riabilitazione Specialistica, ASST Santi Paolo e Carlo – Presidio San Carlo, Milano.

⁴ Dipartimento Scienze Biomediche per la Salute, Università degli Studi di Milano
UO di Riabilitazione Neuromotoria, Istituto Auxologico Italiano, IRCCS Milano

⁵ Dipartimento Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano

UOC Riabilitazione Specialistica, ASST Santi Paolo e Carlo – Presidio San Paolo, Milano.

Corresponding author:

Luigi Bonini

Università degli Studi di Milano, Milano, Italia.

Email: luigi.bonini@unimi.it

Abstract

Introduzione: nel periodo marzo-agosto 2020, l'Unità di Riabilitazione Specialistica dell'Ospedale San Carlo di Milano ha preso in carico pazienti provenienti da reparti per acuti e post-acuti dedicati alla COVID-19, applicando protocolli di trattamento riabilitativo polmonare, cardiaco e neuromuscolare.

Materiali e metodi: sono stati analizzati parametri clinici e di laboratorio, esami strumentali, questionari e scale di valutazione della forza, dispnea e autonomia nelle ADL di una coorte di 23 pazienti, di età compresa tra 34 e 81 anni, rilevati prima e dopo un ciclo di trattamento riabilitativo neuromuscolare e cardiorespiratorio. A tutti i pazienti reclutati era stata confermata la guarigione virologica, tramite esecuzione di due tamponi NF per SARS-CoV-2.

Risultati: l'indice di Barthel mediano è migliorato da 42 in ingresso a 88 in uscita. Il rapporto P/F alle emogasanalisi è risultato complessivamente sovrapponibile in ingresso e dimissione (453 vs 457). La distanza percorsa alla prova 6MWT è aumentata di cir-

ca il 15%. Il Barthel Dyspnea Index mediano è migliorato da 5,5 a 2. La stenia mediana alla scala MRC è aumentata da 3 a 5.

Discussione: dai risultati ottenuti emerge che il trattamento riabilitativo nella COVID-19 non è marginale ma ha un'importanza notevole e può cambiare notevolmente le sorti cliniche, non solo migliorando le variabili di outcome, ma anche accelerando il recupero.

Conclusioni: specifici protocolli di riabilitazione globale hanno un impatto rilevante nei pazienti post-COVID-19 dopo la stabilizzazione clinica. Rileva il fatto che in questi pazienti l'approccio riabilitativo non è limitato a una semplice riabilitazione respiratoria.

Introduzione

La pandemia da SARS-CoV-2, che attualmente sta registrando milioni di casi nel mondo, ha colpito l'Italia, tra i primi paesi occidentali a scontrarsi con la nuova infezione, da fine gennaio 2020[1], con una prima ondata che ha avuto il suo picco a fine marzo, raggiungendo punte di più di 6000 casi al giorno.

Nel periodo di maggiore intensità della pandemia, diversi ospedali hanno riorganizzato le proprie risorse e riconvertito diverse unità, per accogliere il numero crescente di pazienti con polmoniti da SARS-CoV-2. Tra di essi anche l'ospedale San Carlo di Milano. In particolare, l'Unità di Riabilitazione Specialistica si è attrezzata, a partire da marzo 2020, per prendere in cura i pazienti provenienti da reparti COVID – dopo negativizzazione del tampone – e trattare le complicanze che avevano già iniziato a essere descritte in letteratura[2][3], a carico del sistema respiratorio, del sistema nervoso, cognitivo e del sistema cardiovascolare, trattare il decondizionamento, la critical illness-related myopathy and neuropathy (CRIMYNE), la disfagia, le problematiche psichiatriche, i problemi articolatori, e i problemi fonatori conseguenti a intubazione e tracheostomia. In particolare, le manifestazioni della CRIMYNE in questo contesto sono principalmente forme miopatiche, con importante perdita di massa muscolare, e neuropatie periferiche ad arti superiori e inferiori. Altre problematiche riscontrate sono il decondizionamento cardiorespiratorio, l'instabilità posturale, la trom-

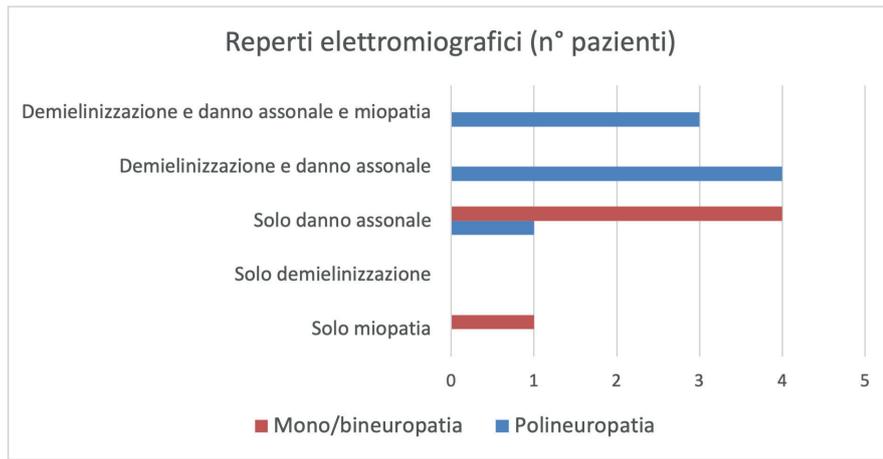


Figura 1 Reperti elettromiografici.

Il test 6-minute walking è stato condotto, quando possibile, all'ingresso in reparto, e ripetuto prima della dimissione. La lunghezza media di percorrenza a T0 era di 212 metri, a T1 di 414 metri (+95%). Il punteggio medio alla scala di Borg è variato in egual misura a T0 e T1 sia in ingresso che in dimissione, da 0 a 1. L'indice di dispnea di Barthel mediano è passato da 9 a 1. Il test SPPB mediano è migliorato da 0/12 a 9/12. Il punteggio alla prova MMT mediano è aumentato da 3 a 4,5.

boembolia venosa, l'accorciamento muscolare, le contratture e le ferite da decubito.[4] La nostra Unità ha preso in carico un totale di 23 pazienti, dal 30 marzo al 15 luglio 2020, provenienti da reparti COVID dopo negativizzazione del tampone nasofaringeo.

L'esperienza della nostra Unità si inserisce all'interno di quel gruppo di ospedali che hanno assistito in prima linea all'ondata di COVID-19 che ha colpito inizialmente e in modo particolarmente intenso il nord Italia.

Il nostro studio si affianca ad altre esperienze di colleghi italiani – e lombardi in particolare – di questi mesi[5][6], oltre a numerosi “instant papers”[7][8][9][10] pubblicati dall'European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine.

Il razionale per la fisioterapia respiratoria in pazienti come quelli post-COVID e il protocollo di trattamento relativo sono stati complessivamente simili a quelli che vengono proposti a pazienti affetti da fibrosi polmonare e BPCO, mancando al momento ampi studi clinici di efficacia per trattamenti riabilitativi sui pazienti COVID[2]. Tali pazienti, infatti, quando sviluppano il quadro di polmonite mostrano alla TC torace opacità a vetro smerigliato senza consolidazioni nel 40% dei casi, solo consolidazioni nel 22% dei casi, presentazione mista (vetro smerigliato con consolidazioni) nel

16% dei casi[11]. Quadri questi che testimoniano un danno interstiziale/alveolare nel 78% dei casi, diverso dal tipico danno riscontrato in pazienti che normalmente si sottopongono a fisioterapia respiratoria (quali i pazienti affetti da BPCO).

Materiali e metodi

L'analisi dei dati è stata condotta con il software Excel. Il test di Shapiro-Wilk è stato utilizzato per analizzare la distribuzione normale delle variabili. Le differenze tra i gruppi sono state valutate mediante il test dei ranghi con segno di Wilcoxon per le variabili ordinali e il test t di Student per dati appaiati per le variabili continue. Solo i valori di p inferiori ad almeno 0,05 sono stati considerati statisticamente significativi.

In questo studio sono stati reclutati pazienti provenienti direttamente dai reparti di Medicina COVID, Pneumologia e Malattie infettive dell'Ospedale San Carlo di Milano, Italia, dal 30 marzo 2020 fino al 15 luglio 2020. I criteri di inclusione sono stati i seguenti: a) risultato negativo ad almeno due tamponi nasofaringei per SARS-CoV-2 consecutivi; b) Stabilizzazione clinica (saturazione, temperatura corporea, frequenza respiratoria da almeno 5 giorni).

Questi pazienti sono stati trattati con un programma di riabilitazione car-

diorespiratoria, un programma di riabilitazione neuromuscolare, o entrambi, a seconda dello scenario clinico. I pazienti sono stati esaminati attraverso scale di misurazione all'inizio e alla fine del ricovero, valutando la forza muscolare, la capacità respiratoria e il livello generale di forma fisica.

Protocollo di trattamento usato nei nostri pazienti: due sessioni al giorno di 30-45 minuti ognuna, per cinque - sei volte a settimana.

Gli esercizi di riabilitazione polmonare, tratti sia dall'esperienza con pazienti respiratori non COVID-19 che da linee guida pubblicate in questi mesi[12][13], sono stati: controllo del respiro, respiro diaframmatico, igiene bronchiale/tecniche di espansione polmonare, training della muscolatura respiratoria, esercizi di ricondizionamento respiratorio con cicloergometro a braccia stazionario, cyclette e cammino su tapis roulant o su terreno piano.

A tutti i pazienti, in base alle condizioni cliniche e alla disponibilità, sono stati fatti eseguire dei test di valutazione della stenia e della resistenza fisica in ingresso e in dimissione:

- 6-minute walking test (6MWT)
- Scala di Borg sulla percezione della dispnea e dell'affaticamento (durante il 6MWT)
- MMT (Manual Muscle Test)
- SPPB (Short Physical Performance Battery)

Sono state inoltre somministrate scale di valutazione della dispnea e della capacità respiratoria:

- mMRC (Modified British Medical Research Council Questionnaire)
- Barthel Dyspnea Index
- Single breath counting

Nel percorso di cure sono state costantemente coinvolte le figure di fisiatra, internista, un neurologo, una pneumologa, fisioterapisti, una terapeuta occupazionale, una logopedista oltre a vari consulenti secondo le necessità cliniche emerse (psicologi clinici, infettivologi, nutrizionisti, ecc.). Per la valutazione di forza segmentaria è stata utilizzata la scala MRC[14], già validata in diversi studi per la caratterizzazione del deficit di forza da CRYMINE/CIPNM, anche in coorti di pazienti affetti da COVID-19.[15][16]

È stato inoltre eseguito un esame elettromiografico, nel precedente ricovero o nel corso del nostro, sui pazienti (14) che hanno presentato deficit di forza e/o sensibilità di nuova insorgenza.

Per ogni paziente si è provveduto a compilare inoltre un indice di comorbidità, nella fattispecie il Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)[17].

Poiché l'Unità ha continuato a trattare anche pazienti non COVID (tanto per la riabilitazione cardiopolmonare che per la riabilitazione neuromuscolare), i pazienti reclutati nel nostro studio sono stati messi in stanza con altri pazienti ex-COVID, per minimizzare eventuali rischi residui di trasmissione di malattia.

Risultati

Tra i 23 pazienti seguiti, l'età media era di 61 anni. Gli uomini hanno rappresentato l'83% del campione (19 pazienti). 17 pazienti sono stati intubati (73,9%), di cui 7 sono stati tracheotomizzati (30,4%). La durata media di degenza durante la fase acuta è stata di 45 giorni, mentre la durata media in riabilitazione è stata di 22 giorni.

Due pazienti hanno sviluppato complicazioni legate all'ipercoagulabilità (in un caso embolia polmonare e in un altro sindrome da anticorpi antifosfolipidi). Vi sono stati inoltre due casi di pneumotorace nel corso del ricovero. L'emogasanalisi è stata effettuata all'inizio e alla fine del periodo di degenza, in alcuni casi anche a metà del percorso. I dati hanno mostrato dei valori dell'indice P/F sostanzialmente sovrapponibili tra T0 e T1 (453 vs 457). L'indice di Barthel mediano all'inizio della degenza era di 42, mentre alla fine di 88.

I pazienti che sono stati fumatori attivi o ex-fumatori sono stati 13 (54%). Una media di 4,6 tamponi naso-faringei per COVID è stata effettuata per ogni paziente. Tra i pazienti intubati, sono stati condotti una media di 2,4 lavaggi bronco-alveolari diagnostici per COVID per paziente. Tutti i pazienti tracheostomizzati sono stati broncoaspirati per un colturale SARS-CoV-2. Durante la fase acuta, alcuni pazienti sono stati trattati con farmaci sperimentali: otto hanno ricevuto l'idros-

siclorochina, tre dei farmaci antivirali e due il tocilizumab.

L'ossigenoterapia con cannula nasale è stata impiegata in 13 pazienti all'inizio dell'ospedalizzazione. Alla fine, nessun paziente ha avuto necessità di supporto con ossigeno.

Il Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) mediano era 3,5.

L'esame elettromiografico è stato condotto su 14 pazienti. Tra questi, in sette casi è stata riscontrata una polineuropatia, agli arti inferiori o ai quattro arti, in uno una miopatia, in uno un'asimmetria asintomatica nel CMAP del nervo peroneale (sinistra<destra), in uno un danno assonale cronico del nervo peroneale comune destro, in uno un'alterazione neurogena del muscolo tibiale anteriore, con denervazione in fase acuta, in uno un cambiamento assonale cronico del nervo peroneale comune destro, in uno un recente danno assonotmesico del nervo accessorio spinale destro (XI), a causa del casco CPAP, in uno una diffusa riduzione del reclutamento dei muscoli dell'arto superiore destro, di

origine centrale, e infine uno è risultato normale.

I pazienti che hanno mostrato all'EMG un quadro di polineuropatia o di miopatia, riconducibile pertanto ad una diagnosi di CRIMYNE, sono stati 9 (il 39% del totale): in particolare otto hanno sviluppato critical illness neuropathy (il 35%), mentre uno ha sviluppato critical illness myopathy (il 4%). La presentazione radiologica dei pazienti, attraverso il confronto tra le immagini registrate in fase critica o post-critica rispetto al confronto effettuato presso la nostra Unità, ha evidenziato una parziale risoluzione delle manifestazioni flogistiche acute (addensamenti, effusioni e consolidamenti) ma un aumento dei reperti suggestivi di alterazione cronico-fibrotica del parenchima (strie fibrotiche, opacità a vetro smerigliato). Si rileva l'insorgenza di pneumotorace in due pazienti nel corso del ricovero.

Discussione

I dati raccolti hanno mostrato un miglioramento della grande maggio-

Tabella 1. Caratteristiche di autonomia, dati clinici e di laboratorio dei pazienti COVID-19 all'ingresso e alla dimissione nell'unità di Riabilitazione.

	Media (†) / Mediana (§) (n° pazienti)		
	Ingresso	Dimissione	Significatività
Indice di Barthel (§)	42 (23)	88 (23)	Il valore di W è 0. Il valore critico di W per N = 22 (p < 0,01) è 48. Il risultato è significativo per p < 0,01.
EGA P/F (†)	423 (19)	457 (19)	Il valore di t è 1,237999. Il valore di p è 0,23162. Il risultato non è significativo per p < 0,05.
Saturazione a riposo in aa (%) (†)	97,3 (15)	97,3 (15)	Il valore di t è 0,130347. Il valore di p è 0,89815. Il risultato non è significativo per p < 0,05.
6 Minute Walking Test Metri percorsi (†)	212,2 (10)	413,5 (10)	Il valore di t è 3,513374. Il valore di p è 0,00658. Il risultato è significativo per p < 0,01.
mMRC for dyspnea (§)	2,5 (14)	0,5 (14)	Il valore di W è 0. Il valore critico di W per N = 11 (p < 0,01) è 5. Il risultato è significativo per p < 0,01.
Barthel Dyspnea Index (§)	9 (8)	1 (8)	Il valore di W è 1. Il valore critico di W per N = 7 (p < 0,05) è 2. Il risultato è significativo per p < 0,05.
MMT (§)	3 (17)	4,5 (17)	Z-value Il valore di Z è 8,8104. Il p-value è < 0,00001. Il risultato è significativo per p < 0,01.
SPPB (§)	0 (20)	9 (20)	Il valore di W è 0. Il valore critico di W per N = 19 (p < 0,01) è 32. Il risultato è significativo per p < 0,01.

Tabella II. Caratteristiche radiologiche dei pazienti COVID-19 della nostra Unità di Riabilitazione in fase acuta e in fase post-acuta

Reperti polmonari alla TC/Rx	Fase acuta	Fase post-acuta (riabilitazione)
Consolidamenti	6	2
Effusioni pleuriche	6	4
Ispessimento interstiziale	5	5
Bronchiectasie	1	2
Enfisema polmonare	1	0
Addensamenti unilaterali	5	4
Addensamenti bilaterali	17	13
Strie fibrotiche	4	7
Opacità a vetro smerigliato	7	12
Pneumotorace	0	2

ranza dei parametri qualitativi e quantitativi misurati a inizio e fine ricovero. In particolare, si evidenzia come, pur a fronte di un minimo o modesto incremento degli indici respiratori clinici e strumentali, quali l'indice P/F, la saturazione periferica o il Barthel Dyspnea Index, il grado di autonomia alla scala Barthel, sia aumentato significativamente da un grado di dipendenza grave (42) a dipendenza lieve (88). Tra le scale somministrate quella che ha mostrato l'incremento più significativo è stata la SPPB, con un punteggio passato da 0 a inizio trattamento a 9 alla dimissione.

Le percentuali di pazienti che hanno sviluppato critical illness myopathy o critical illness polyneuropathy sono stati in linea rispetto ai dati di studi sullo sviluppo di CRIMYNE post-ICU per la prima, ma significativamente inferiori per la seconda (i dati di studio post-ICU hanno mostrato percentuali del 25%–46% e 48%–96% rispettivamente per la polineuropatia da malattia critica e per la miopatia da malattia critica).[18]

Per quanto riguarda le complicazioni emato-coagulative, sono stati riportati casi di sviluppo di sindrome da anticorpi antifosfolipidi[19].

In un periodo in cui molte unità di riabilitazione polmonare in nord Italia sono state riconvertite in reparti COVID-19[20], la nostra unità ha avuto modo di occuparsi in modo continuativo ed esclusivo di riabilitazione, trattando sia pazienti post-acuti con tradizionali patologie di attinenza neurologica, neurochirurgica,

traumatologica, cardio-polmonare, sia pazienti provenienti dai nuovi reparti adibiti alla cura acuta della COVID-19.

Conclusioni

Le esperienze pubblicate in questi mesi da diversi colleghi in Italia e non solo hanno evidenziato l'importanza che può rivestire un programma riabilitativo non limitato solo all'ambito polmonare nel recupero dell'autonomia e della qualità di vita di pazienti con complicanze dalla COVID-19. A volte il percorso riabilitativo si è focalizzato quasi esclusivamente sui deficit neuromuscolari, che rivestivano il ruolo di principale fattore disabilitante in tali pazienti, perlomeno in fase post-acuta. I danni strutturali residui a livello polmonare, se al momento consentono in quasi tutti i casi un grado di autonomia e capacità funzionale compatibile con le normali attività di vita quotidiana, rendono questa popolazione potenzialmente soggetta a future problematiche tipiche di pazienti con malattie polmonari croniche, e pertanto con necessità di essere monitorati con attenzione nel tempo.

I dati ottenuti hanno mostrato un beneficio della riabilitazione sul breve periodo, negli ambiti della percepita capacità di esercizio, sensazione di dispnea e qualità di vita. Tra le linee di ricerca che potranno essere sviluppate ulteriormente vi sono la valutazione del grado di mantenimento dei benefici della riabilitazione respiratoria nel lungo periodo.

Dichiarazione di trasparenza

Tutti gli autori dichiarano assenza di conflitto di interessi, di fondi di ricerca o di rapporti di consulenza con qualunque organizzazione coinvolta in questa ricerca.

Finanziamenti

Questo studio non ha ricevuto finanziamenti.

Bibliografia

- [1] G. Spiteri *et al.*, «First cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the WHO European Region, 24 January to 21 February 2020», *Eurosurveillance*, vol. 25, n. 9, pag. 2000178, mar. 2020, doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.9.2000178.
- [2] S. Carda *et al.*, «The role of physical and rehabilitation medicine in the COVID-19 pandemic: The clinician's view», *Ann. Phys. Rehabil. Med.*, apr. 2020, doi: 10.1016/j.rehab.2020.04.001.
- [3] M. Lopez, K. Bell, T. Annaswamy, S. Juengst, e N. Ifejika, «COVID-19 Guide for the Rehabilitation Clinician: A Review of Non-Pulmonary Manifestations and Complications», *Am. J. Phys. Med. Rehabil.*, mag. 2020, doi: 10.1097/PHM.0000000000001479.
- [4] R. Simpson e L. Robinson, «Rehabilitation After Critical Illness in People With COVID-19 Infection», *Am. J. Phys. Med. Rehabil.*, vol. 99, n. 6, pagg. 470–474, giu. 2020, doi: 10.1097/PHM.0000000000001443.
- [5] S. Iannaccone *et al.*, «Role of Rehabilitation Department for Adult Individuals With COVID-19: The Experience of the San Raffaele Hospital of Milan», *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, vol. 101, n. 9, set. 2020, doi: 10.1016/j.apmr.2020.05.015.
- [6] C. Curci *et al.*, «Early rehabilitation in post-acute COVID-19 patients: data from an Italian COVID-19 rehabilitation unit and proposal of a treatment protocol. A cross-sectional study», *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.*, lug. 2020, doi: 10.23736/S1973-9087.20.06339-X.
- [7] S. Negrini, G. Ferriero, C. Kiekens, e P. Boldrini, «Facing in real time the challenges of the COVID-19 epidemic for rehabilitation», *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.*, vol. 56, n. 3, lug. 2020, doi: 10.23736/S1973-9087.20.06286-3.
- [8] P. Boldrini *et al.*, «First impact of COVID-19 on services and their preparation. "Instant paper from the field" on rehabilitation answers to the COVID-19 emergency», *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.*, vol. 56, n. 3, lug. 2020, doi: 10.23736/S1973-9087.20.06303-0.
- [9] C. Kiekens *et al.*, «Rehabilitation and respiratory management in the acute

- and early post-acute phase. "Instant paper from the field" on rehabilitation answers to the COVID-19 emergency», *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.*, vol. 56, n. 3, lug. 2020, doi: 10.23736/S1973-9087.20.06305-4.
- [10] S. Negrini *et al.*, «Telemedicine from research to practice during the pandemic. "Instant paper from the field" on rehabilitation answers to the COVID-19 emergency», *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.*, vol. 56, n. 3, lug. 2020, doi: 10.23736/S1973-9087.20.06331-5.
- [11] V. K. Venugopal *et al.*, «A Systematic Meta-Analysis of CT Features of COVID-19: Lessons from Radiology», *medRxiv*, pag. 2020.04.04.20052241, apr. 2020, doi: 10.1101/2020.04.04.20052241.
- [12] M. Lazzeri *et al.*, «Respiratory physiotherapy in patients with COVID-19 infection in acute setting: a Position Paper of the Italian Association of Respiratory Physiotherapists (ARIR)», *Monaldi Arch. Chest Dis.*, vol. 90, n. 1, Art. n. 1, mar. 2020, doi: 10.4081/monaldi.2020.1285.
- [13] M. Vitacca *et al.*, «Italian suggestions for pulmonary rehabilitation in COVID-19 patients recovering from acute respiratory failure: results of a Delphi process», *Monaldi Arch. Chest Dis.*, vol. 90, n. 2, Art. n. 2, giu. 2020, doi: 10.4081/monaldi.2020.1444.
- [14] M. R. C. Medical Research Council, «MRC Muscle scale», mar. 05, 2018. <https://mrc.ukri.org/research/facilities-and-resources-for-researchers/mrc-scales/mrc-muscle-scale/> (consultato ott. 15, 2020).
- [15] A. Estraneo, M. Ciapetti, C. Gaudiosi, e A. Grippo, «Not only pulmonary rehabilitation for critically ill patients with COVID-19», *J. Neurol.*, lug. 2020, doi: 10.1007/s00415-020-10077-1.
- [16] «Critical Illness Polyneuropathy and Myopathy in COVID-19 Patients: A Prospective Observational Intensive Care Unit Cross-Sectional Cohort Study», set. 2020, doi: 10.21203/rs.3.rs-78038/v1.
- [17] M. Fortin, C. Hudon, M.-F. Dubois, J. Almirall, L. Lapointe, e H. Soubhi, «Comparative assessment of three different indices of multimorbidity for studies on health-related quality of life», *Health Qual. Life Outcomes*, vol. 3, n. 1, pag. 74, nov. 2005, doi: 10.1186/1477-7525-3-74.
- [18] R. D. Stevens, D. W. Dowdy, R. K. Michaels, P. A. Mendez-Tellez, P. J. Pronovost, e D. M. Needham, «Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: a systematic review», *Intensive Care Med.*, vol. 33, n. 11, pagg. 1876–1891, nov. 2007, doi: 10.1007/s00134-007-0772-2.
- [19] Y. Zhang *et al.*, «Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19», *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, n. 17, pag. e38, apr. 2020, doi: 10.1056/NEJMc2007575.
- [20] S. Belli *et al.*, «Low physical functioning and impaired performance of activities of daily life in COVID-19 patients who survived hospitalisation», *Eur. Respir. J.*, vol. 56, n. 4, pag. 2002096, ott. 2020, doi: 10.1183/13993003.02096-2020.