

Covid-19 nelle cure primarie pediatriche in Italia, uno studio osservazionale

Parte seconda: follow-up

Giacomo Toffol

Pediatra, Pederobba (Treviso)

Roberto Buzzetti

Pediatra epidemiologo, Bergamo

Laura Reali

Pediatra, Roma

Introduzione: non esistono in letteratura molte pubblicazioni sulla storia clinica e la contagiosità dei casi pediatrici di Covid-19 non ospedalizzati. Per tale motivo abbiamo effettuato uno studio osservazionale prospettico nel setting della pediatria di famiglia italiana tra ottobre 2020 e marzo 2021 di cui vengono qui riportati i risultati del follow-up.

Materiali e metodi: si tratta di uno studio osservazionale che ha arruolato: pazienti affetti da Covid-19; pazienti con sintomatologia sospetta ma con tampone negativo; contatti stretti familiari di casi di Covid-19. Il follow-up dei pazienti arruolati è stato di 28 giorni per i casi con diagnosi confermata, di 14 giorni per gli altri soggetti. L'analisi dei sintomi è stata effettuata separatamente secondo due classi di età, 0-2 anni e 3 anni o più. Per ognuno dei sintomi studiati si è proceduto a rilevare sia la prevalenza di soggetti con il sintomo nei diversi giorni, sia la distribuzione della durata del sintomo (in giorni) nei diversi soggetti. Tutte queste analisi sono state ripetute per due sottogruppi: i bambini esposti al fumo passivo e quelli con malattia cronica.

Risultati principali: sono stati arruolati 1.947 pazienti di età inferiore a 14 anni: 465 con diagnosi di Covid-19; 549 soggetti con sintomatologia compatibile ma con tampone negativo; 933 contatti stretti di Covid-19. 130 soggetti con Covid-19 erano asintomatici al momento della diagnosi. Sono state raccolte informazioni al follow-up da 343 pazienti positivi (73,7%); 414 pazienti con tampone negativo (75,4%); 595 contatti stretti (63,8%). Da un confronto tra i pazienti positivi e quelli con tampone negativo, si evidenzia come i sintomi abbiano una frequenza e una durata maggiori in questi ultimi, soprattutto nei bambini più piccoli. L'analisi dei soli pazienti positivi mette in rilievo come frequenza e durata di tutti i sintomi considerati risultano maggiori nei bambini piccoli rispetto a quelli più grandi. Al giorno 14 di follow-up l'unico sintomo residuo era la rinite nel 3,8% dei pazienti del gruppo 0-2 anni affetto da Covid-19. Tra i pazienti più grandi nessuno aveva più febbre, né tosse, il 4,5% lamentava ancora ageusia e il 5,4% anosmia.

Conclusioni: lo studio ha permesso di confermare come la malattia, pur interessando in modo massivo anche l'età pediatrica, ha nei bambini un quadro clinico quasi sempre lieve e di breve durata.

Introduction: there are not many studies published in the literature on the clinical course and contagiousness of pediatric Covid-19 cases outpatient. For this reason an observational study in the pediatric primary care setting between October 2020 and March 2021 was carried out. The results of the follow-up are reported here.

Materials and methods: the following patients were enrolled: Covid-19 cases; patients with suspicious symptoms but negative swab; close family contacts of Covid-19 cases. The follow-up lasted 28 days for cases with confirmed diagnosis and 14 days for the others. The analysis of each symptom was carried out separately according to two age groups: 0-2 years of age and 3 years of age or older. Both prevalence of symptomatic cases, during the 14 days of follow-up, and distribution of the symptom duration (in days) of each symptom were detected. The same analysis was performed in two subgroups: children exposed to secondhand smoke and those with chronic illness.

Main results: 1.947 patients under the age of 14 were enrolled: 465 diagnosed with Covid-19; 549 subjects with compatible symptoms but negative swab; 933 close contacts of Covid-19 cases. 130 subjects with Covid-19 were asymptomatic at the time of diagnosis. Follow-up information was collected about 343 positive patients (73.7%); 414 patients with negative swab (75.4%); 595 close contacts (63.8%). A comparison between positive patients and those with negative swabs shows that the symptoms have a greater frequency and duration in the latter, especially in younger ones. The analysis of only positive patients highlights how the frequency and duration of all the symptoms considered are greater in younger children. On the 14th day of follow-up, the only residual symptom was rhinitis in 3.8% of patients in the 0-2-year-old Covid-19 positive group. Among the older patients, none had fever or cough anymore, 4.5% still complained of ageusia and 5.4% anosmia.

Conclusions: the study confirms that the disease, even if affecting the pediatric age greatly, has almost always a mild clinical picture of short duration in children.

Introduzione

La malattia Covid-19, che si è manifestata ufficialmente in Italia da febbraio 2020, ha coinvolto la popolazione pediatrica in modo diverso durante le varie "ondate" epidemiche che si sono susseguite. Dai pochi casi pediatrici dei primi mesi si è passati a un coinvolgimento molto più ampio di bambini e ragazzi a partire dalla primavera 2021 [1-3].

A fine 2021 in Italia i casi in età 0-19 anni erano pari al 18,1% del totale [4]. Il decorso della malattia nell'età pediatrica è risultato significativamente meno grave rispetto a quello osservato nelle età più avanzate. Dai dati riportati in letteratura si evidenzia un basso numero di ricoveri e una mortalità bassissima [5]. Mentre la storia clinica dei casi di Covid-19 pediatrico che hanno necessitato di ricovero ospedaliero è stata ampiamente descritta da numerosi studi sia italiani sia internazionali, non molti sono stati gli studi che si sono interessati dei casi meno gravi, quindi non è ancora completamente nota la storia clinica della malattia in età pediatrica e la sua contagiosità [6-7]. Per tali motivi, al termine della prima ondata di Covid-19 in Italia, abbiamo programmato uno studio osservazionale con l'intento di valutare l'incidenza di Covid-19 e dei fattori a essa associati in una popolazione pediatrica nel setting delle cure primarie. Le caratteristiche salienti dello studio e le caratteristiche cliniche dei pazienti al momento dell'arruolamento sono state già descritte in un articolo precedente [8]. Questo articolo descrive i dati ottenuti dal follow-up dei soggetti arruolati.

Materiali e metodi

Si è trattato di uno studio osservazionale multicentrico effettuato nella pediatria delle cure primarie in Italia tra novembre 2020 e marzo 2021 durante la seconda e la terza ondata di diffusione della malattia Covid-19. Lo studio è stato effettuato attraverso l'acquisizione di dati sul decorso clinico di: 1. pazienti pediatrici affetti da Covid-19, con diagnosi confermata mediante tampone molecolare; 2. casi sospetti con tampone negativo; 3. contatti stretti familiari o extrafamiliari di casi di Covid-19. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'ULSS 2 Veneto (Treviso) nel settembre 2020. Il follow-up dei pazienti arruolati è stato effettuato mediante interviste telefoniche effettuate dai pediatri o dal loro personale di studio e la compilazione da parte dei genitori di appositi questionari online. L'intervista telefonica o la compilazione del questionario avevano delle cadenze diverse, secondo la tipologia di paziente arruolato (caso/contatto). Per i pazienti affetti da Covid-19 e per i casi sospetti era prevista quotidianamente dal momento dell'arruolamento (to) fino al risultato del tampone; i soggetti con tampone positivo venivano poi monitorati giornalmente fino al giorno 14, mentre i casi negativi solo al giorno 7 e al giorno 14. I pazienti arruolati come contatti stretti venivano intervistati solo al giorno 7 e al giorno 14. L'analisi dei sintomi, sia al momento dell'esordio sia nel periodo di follow-up, è stata effettuata separatamente secondo due classi di età, 0-2 anni (gruppo 1) e 3 anni o più (gruppo 2). Sotto i tre anni infatti è molto difficile rilevare dei sintomi soggettivi, quali la cefalea o l'astenia. L'analisi dei sintomi è stata condotta per le due tipologie di bambini (tampone positivo o negativo). Per ognuno dei sintomi studiati si è proceduto a rilevare sia la prevalenza di soggetti con il sintomo nei diversi giorni, sia la distribuzione della durata del sintomo (in giorni) nei diversi soggetti. Tutte queste analisi sono state ripetute per due sottogruppi: i bambini esposti al fumo passivo e quelli con malattia cronica.

Risultati

Hanno partecipato allo studio 34 pediatri di famiglia aderenti all'Associazione Culturale Pediatri (https://acp.it/assets/media/Elenco_alfabetico_partecipanti_studio_Covid19.pdf). Il numero totale di bambini arruolati nello studio è stato di 1.947, così suddivisi: 465 soggetti con diagnosi di Covid-19 confermata da tampone molecolare; 549 soggetti con sintomatologia compatibile con la malattia ma con tampone negativo; 933 contatti stretti di Covid-19, in ambito familiare o scolastico. L'età media dei soggetti arruolati era di 6,4 anni [Figura 1]. Sono state raccolte informazioni al follow-up da 343 pazienti positivi (73,7%); 414 pazienti con tampone negativo (75,4%); 595 contatti stretti (63,8%). Tra i pazienti positivi abbiamo informazioni per almeno 7 giorni da 223 soggetti e per almeno 10 giorni da 202. Abbiamo informazioni al giorno 7 da 232 soggetti e al giorno 14 da 138. Tra i pazienti con tampone negativo abbiamo informazioni al giorno 7 da 192 soggetti e al giorno 14 da 168. Tra i contatti stretti abbiamo informazioni al giorno 7 da 368 persone e al giorno 14 da 299 persone. I sintomi più frequenti all'esordio nei bambini di età inferiore a 3 anni erano rinite, febbre, tosse, diarrea. Nei bambini con età tra 3 e 13 cefalea, rinite, astenia, febbre, tosse.

Durata della sintomatologia

Da un confronto tra i pazienti positivi e quelli con tampone negativo, si evidenzia come i sintomi abbiano una frequenza e

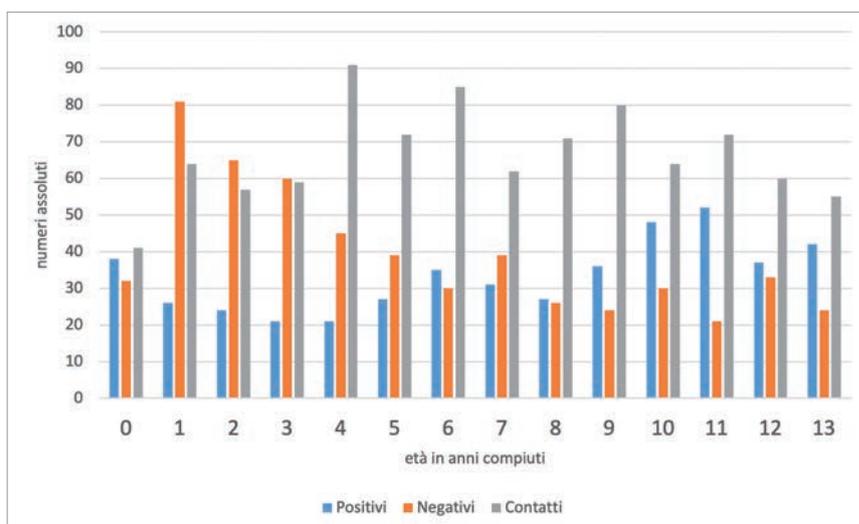


Figura 1. Età dei soggetti arruolati (positivi al tampone molecolare per SARS-CoV-2; negativi; contatti).

una durata maggiori in questi ultimi, soprattutto nei bambini più piccoli [Figura 2].

L'analisi dei soli pazienti positivi [Figure 3,5] mette in rilievo come frequenza e durata di tutti i sintomi considerati risultano maggiori nei bambini piccoli rispetto a quelli più grandi. Nel gruppo 0-2 anni la rinite aveva una durata massima di 5 giorni nel 73% dei casi, ed era ancora presente dopo una settimana nel 22%. La tosse durava al massimo 5 giorni nel 79% dei casi, e il 16% dei casi aveva ancora tosse dopo una settimana dall'esordio della malattia. La febbre era presente per massimo 4 giorni nel 90% dei casi e la diarrea era presente nel 10-15% dei casi per una settimana. Tra i bambini più grandi, il 9% dei soggetti era ancora febbrile in quarta giornata, il 3,7% in settimana. Aveva tosse in quarta giornata il 15,5% dei pazienti, e il 7,4% tossiva ancora dopo una settimana. La rinite era ancora presente al quarto giorno nel 16% dei casi, al settimo giorno nel 4%. Nel gruppo di età tra 3 e 13 anni la cefalea era presente ancora al terzo giorno nel 15% dei casi e persisteva dopo una settimana dall'esordio nel 4,8%. L'astenia era presente al quarto giorno nel 10% dei casi, al settimo nel 7%. Per quanto riguarda i sintomi meno frequenti, tachipnea e/o dispnea sono state segnalate durante i 7 sette giorni di follow-up dal 2,7% dei pazienti piccoli, e dal 3,6% dei più grandi. Nessuno presentava questi sintomi dopo i primi 4 giorni di

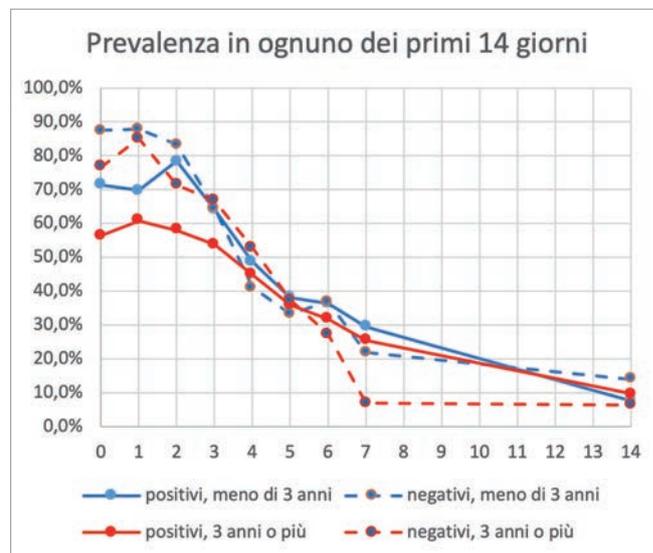


Figura 2. Prevalenza di soggetti con almeno un sintomo nei giorni di follow-up.

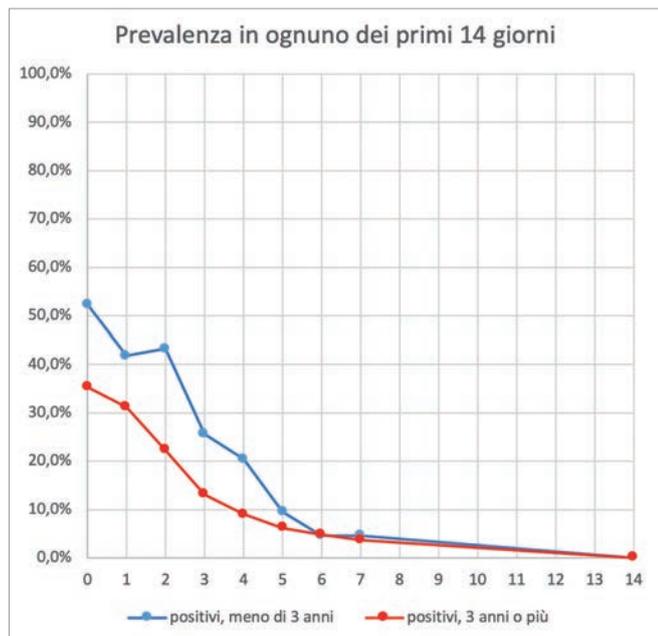


Figura 3. Durata dei sintomi principali nei pazienti dei due gruppi di età: febbre.

malattia. Dolore toracico era segnalato solo nel 2,2% dei pazienti più grandi. Faringodinia, sempre di breve durata, nel 4,8% dei pazienti piccoli e nel 12,9% dei grandi. Congiuntivite nel 9,5% dei piccoli e nel 2,4% dei grandi. Dolore oculare nel 6% dei grandi. Vomito nel corso della prima settimana, nel 7% dei piccoli e nel 2,7% dei grandi. Dolore addominale nel 10,6% dei grandi. Mialgia e artralgia nell' 11,8% dei bambini grandi. Ageusia e anosmia rispettivamente nel 5% e nel 7% dei bambini grandi. Nel nostro campione l'acrocianosi era presente solo nel 2% dei bambini piccoli; il rash cutaneo nel 2,7% dei piccoli e nel 2,4% dei grandi; la cheilite nel 3,2% dei pazienti grandi e l'eritema pernio-like e le lesioni ulcerative delle estremità solo in un paziente (meno dell'1% del campione) di 10 anni.

Al giorno 14 di follow-up l'unico sintomo residuo era la rinite nel 3,8% dei pazienti del gruppo 0-2 anni affetto da Covid-19. Tra i pazienti più grandi nessuno aveva più febbre, né tosse, il 4,5% lamentava ancor ageusia e il 5,4% anosmia. Il 5,4% era ancora astenico, l'1,8% aveva ancora cefalea. Un solo paziente presentava ancora mialgia e/o artralgia. Uno presentava rash cutaneo.

Sintomatologia in presenza di malattia cronica o di fumo passivo

Nel campione di pazienti positivi arruolato in questo studio le malattie croniche erano scarsamente rappresentate. Complessivamente erano affetti da malattia cronica il 9,2% dei pazienti colpiti da Covid-19. Tra le principali segnaliamo l'asma (2,3% dei pazienti), le malattie neurologiche e i disturbi del neurosviluppo (0,4%), le malformazioni/malattie congenite (0,8%) e le cardiopatie (0,6%). Come già descritto nel precedente articolo la presenza di una malattia cronica non sembra influenzare il rischio di Covid-19 [8].

Le caratteristiche della malattia sono però diverse in questi soggetti, come mostrano le Figure 6-7. La febbre, per esempio, persiste fino al giorno 4 complessivamente nel 9,1% dei pazienti grandi e nel 13% di quelli della stessa fascia d'età con patologia cronica e al giorno 7 complessivamente nel 3,7% dei pazienti grandi e nel 9,1% di quelli con patologia cronica. La tosse nel 15,5% contro il 17,4% al giorno 4 e nel 7,4% contro il 9,1% al giorno 7. Sempre nei bambini grandi è presente tachipnea/dispnea nei primi 3 giorni di malattia nel 3,4%, contro il 12% dei pazienti cronici. La rinite è presente nel 22,7% dei



Figura 4. Durata dei sintomi principali nei pazienti dei due gruppi di età: tosse.

bambini piccoli al giorno 7 contro il 66,7% dei pazienti cronici di questa fascia d'età. La diarrea è presente al giorno 4 nel 12% dei bambini piccoli e nel 2,7% di quelli grandi, contro il 66% e l'8,7% nei cronici. L'astenia è presente complessivamente al giorno 7 nel 6,9% dei pazienti più grandi e nel 22,7% dei cronici. La cefalea è presente al giorno 7 nel 4,8% di tutti i pazienti grandi, contro il 18,2% dei pazienti grandi con patologie croniche [Figura 6].

Nel nostro campione sono numerosi, quasi 1 su 5, i bambini esposti a fumo passivo nelle proprie abitazioni. Si tratta del 18,4% del totale. La presenza di fumo passivo nelle abitazioni, come prevedibile, aumenta la durata dei sintomi respiratori, ma anche di altri sintomi. La febbre, per esempio, è presente al giorno 4 nel 9,1% dei bambini grandi e nel 15,9% dei grandi esposti a fumo passivo; al giorno 7 rispettivamente nel 3,7% e nel 6,8%. La tosse, rilevata al giorno 4 nei bambini grandi, nel 15,5% contro il 20,5% degli esposti a fumo passivo e al giorno 7 nel 7,4% contro l'11,4% degli esposti a fumo passivo. Sempre nei bambini più grandi la rinite è presente al giorno 4 nel 16,6% del totale e nel 20,5% dei soggetti esposti al fumo, mentre al giorno 7 è nel 4,3% contro il 9,1% ri-

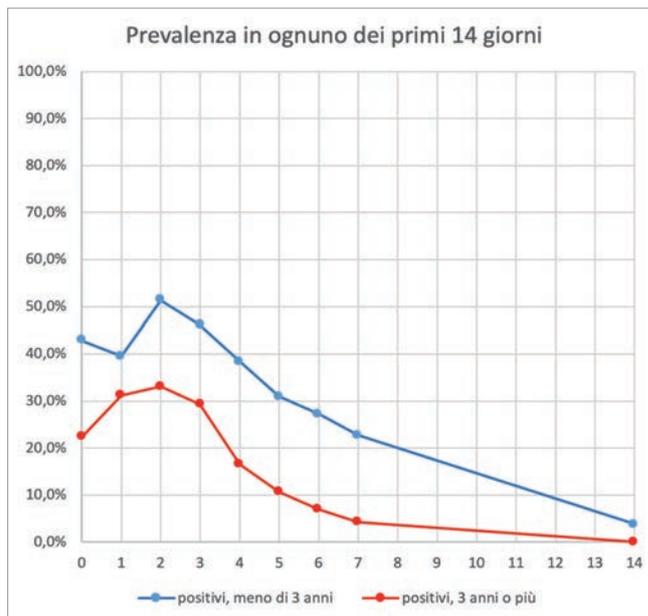


Figura 5. Durata dei sintomi principali nei pazienti dei due gruppi di età: rinite.

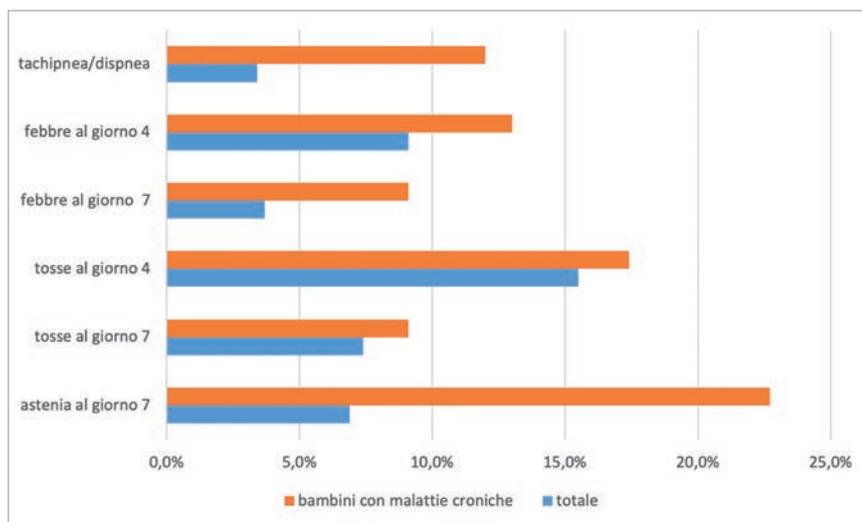


Figura 6. Differenze dei sintomi nei bambini 3-13 anni con malattie croniche (in percentuale).

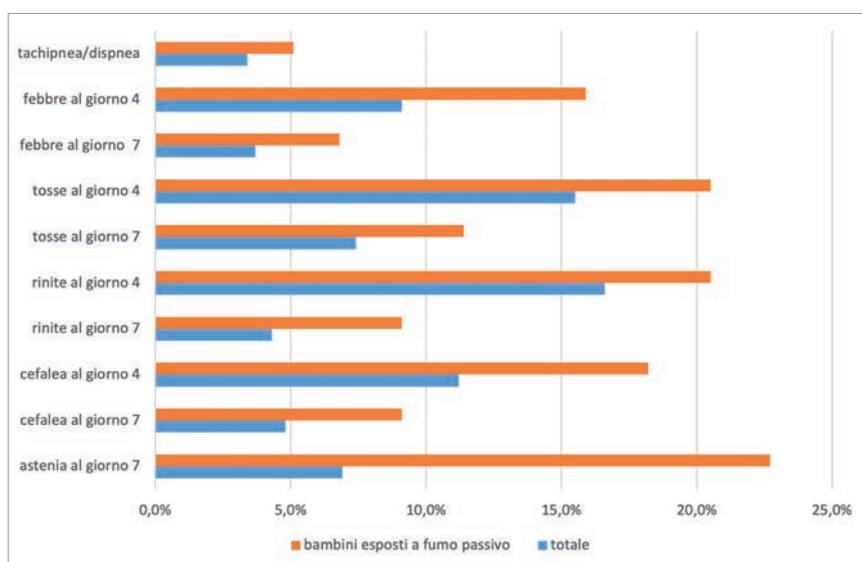


Figura 7. Differenze dei sintomi nei bambini 3-13 anni esposti al fumo passivo (in percentuale).

spettivamente. Tachipnea/dispnea sono presenti nei primi 3 giorni nel 3,2% del totale dei pazienti, nel 5,1% di quelli esposti a fumo. La cefalea nei bambini più grandi è presente al giorno 4 nell'11,2% e al giorno 7 nel 4,8% ma negli esposti al fumo questi valori salgono rispettivamente al 18,2 e al 9,1% [Figura 7].

Evoluzione dei contatti stretti

Uno degli obiettivi del nostro studio era anche seguire la storia naturale dei soggetti che erano stati a contatto stretto con casi di Covid-19 in famiglia o a scuola. Sono stati arruolati nello studio 933 ragazzi e bambini asintomatici con questa caratteristica. Tutti questi soggetti sono rimasti in quarantena per un periodo di 10 giorni al termine del quale era prevista l'effettuazione di un tampone di controllo per decretare la fine della quarantena. L'effettuazione di altri tamponi in caso di comparsa di sintomi durante il periodo di quarantena variava a seconda delle disposizioni delle singole Unità Sanitarie. 260 soggetti non hanno effettuato tamponi per SARS-CoV-2 durante il periodo di quarantena, 348 lo hanno eseguito con esito positivo in 69 casi. Di 325 bambini non abbiamo informazioni. Questo importante drop out, verosimilmente dovuto all'impennata della pandemia durante il periodo di svolgimento dello studio e quindi alle difficoltà incontrate dai pediatri ricercatori nel seguire tutti questi pazienti non infetti all'inizio, ci ha impedito di ottenere informazioni più accurate sulla contagiosità di questa malattia nei bambini e ragazzi.

Discussione

Il periodo di arruolamento di questo studio (ottobre 2020-marzo 2021) si è sovrapposto esattamente alla seconda e terza ondata della malattia in Italia, consentendo il vantaggio di una osservazione del fenomeno in tempo reale.

In relazione al primo obiettivo dello studio, esaminando i dati ottenuti dal follow-up dei casi arruolati, Covid-19 nel setting ambulatoriale presenta un decorso molto lieve con una buona risoluzione dei sintomi entro le due settimane. Al giorno 14 di follow-up nessun paziente del gruppo 0-2 anni affetto da Covid-19 aveva più sintomi. Tra i pazienti più grandi nessuno aveva più febbre, né tosse. Va comunque tenuto in considerazione, per una adeguata informazione ai genitori nella pratica ambulatoriale, che una piccola quota dei bambini più grandi presentavano ancora sintomi dopo due settimane, quali ageusia (4,5%) anosmia (5,4%), astenia (2,7%) e cefalea (1,8%).

Il dato che, in questo studio, i bambini con tampone negativo presentavano sintomi con frequenza e durata maggiore rispetto a quelli con tampone positivo [Figura 2], si spiega probabilmente con la aspecificità dei sintomi rilevati, comuni alle più frequenti forme influenzali infantili. L'osservazione è più frequente nei bambini più piccoli, perché hanno in genere infezioni più frequenti. Il dato che nei pazienti positivi la frequenza e durata di tutti i sintomi considerati risultano maggiori nei bambini piccoli rispetto a quelli più grandi [Figura 2] può aiutarci a informare correttamente le famiglie sul decorso della malattia, a volte più lungo in questa fascia di età, e a ricordare di non sottovalutarla, soprattutto quando associata a malattie croniche e a esposizione a fumo

passivo, in accordo con la letteratura [9].

Per quanto riguarda i casi con patologia cronica, anche se il basso numero di pazienti con queste caratteristiche presenti nel campione in studio (9,2% del totale) non consente di arrivare a conclusioni molto robuste, è interessante sottolineare che nel gruppo sopra i 2 anni di età, nei pazienti con malattie croniche erano molto più frequenti sintomi come febbre, tosse, astenia e cefalea. Inoltre, nel gruppo sotto i 2 anni di età, erano più presenti la rinite e la diarrea. Questi dati confermano l'opportunità di seguire con particolare attenzione i pazienti cronici nella pratica ambulatoriale (anche se i sintomi della loro infezione da Covid-19 non sono tali da richiedere il ricovero), perché i loro disturbi possono essere più frequenti e durare più a lungo.

Il fatto che i bambini esposti a fumo passivo (18,4% del totale) presentassero un'associazione con una maggiore durata di sintomi respiratori, ma anche di febbre e cefalea, ci induce a sottolineare l'importanza di rinforzare nella pratica ambulatoriale pediatrica i messaggi alle famiglie mirati a evitare l'esposizione al fumo.

La storia naturale dei contatti stretti arruolati in questo studio, 933 soggetti asintomatici, era uno degli obiettivi dello studio; in particolare volevamo indagare sulla contagiosità intrafamiliare della malattia, ma solo 348 bambini hanno riferito di avere effettuato il tampone e di questi 69 sono risultati positivi; l'elevata proporzione di dati mancanti ci impedisce di valutare questi risultati e questo rappresenta uno dei limiti del nostro studio.

Si è rivelato veramente difficile seguire nel setting ambulatoriale i soggetti in quarantena, in un periodo in cui il numero di positivi era in netta crescita e test rapidi affidabili non erano ancora uniformemente diffusi sul territorio. La disomogeneità nelle indicazioni operative tra le diverse Province e Regioni italiane ha rappresentato un'ulteriore complicazione e comportato difficoltà impreviste per i ricercatori, che già si trovavano a operare in un momento di intenso stress lavorativo.

Nonostante queste difficoltà, la numerosità piuttosto elevata della nostra casistica e la discreta rispondenza al questionario di follow-up ci hanno permesso di raccogliere dati sufficienti a delineare la storia clinica della malattia in età pediatrica nella nostra coorte e la stratificazione della sintomatologia per età ha consentito di caratterizzare meglio il decorso per età.

Nel caso di uno studio osservazionale spagnolo [10], realizzato nella sola regione di Aragona tra il 12 maggio e il 31 ottobre 2020, basato su un'ampia rilevazione di casi (5.933 casi pediatrici da 0 a 14 anni, età media $7,53 \pm 4,28$ anni, 49,03% femmine) in base ai sintomi e al tracciamento dei contatti, mediante rilevamento PCR dell'RNA virale con test antigenico o sierologia IgG, la fonte dell'infezione è stata rilevata nel 67,8% dei casi (ambito familiare) e solo nel 17,8% dei casi non si è riusciti a determinarla. In questo studio, che includeva pazienti fino a 14 anni, febbre (58,1%) e tosse (46,7%) erano i sintomi più frequenti, mentre il 50,3% dei pazienti era asintomatico. I bambini con sintomi più frequenti (71,6% vs 48,5%; OR 2,68; IC 95% da 2,08 a 3,45; $p < 0,001$) e che richiedevano più ricoveri (3,9% vs 0,34%; OR 11,52; IC 95% 5,65 a 23,52; $p < 0,001$) erano quelli di età inferiore a un anno.

Con il nostro studio abbiamo potuto confermare come nell'infanzia la malattia sia complessivamente non grave, di breve durata e senza esiti rilevanti, come sostanzialmente rilevato anche dallo studio spagnolo, e inoltre come la durata e la gravità tendano a essere maggiori nei bambini con patologie croniche. Anche la presenza di fumo passivo in casa, come già dimostrato per molte altre patologie respiratorie, è un fattore in grado di aumentare la durata della sintomatologia e questo vale non solo per i sintomi respiratori. I dati rilevati nella pratica ambulatoriale quotidiana dei pediatri di famiglia di alcune tra le maggior Regioni italiane consentono di considerare questi risultati come generalizzabili e applicabili a una comune popolazione ambulatoriale pediatrica italiana.

Conclusioni

Lo studio, osservazionale svolto negli ambulatori dei pediatri di famiglia, ha analizzato i dati del follow-up e descritto le caratteristiche dell'evoluzione della malattia Covid-19. A nostra conoscenza è la prima pubblicazione italiana con una casistica così numerosa nel setting delle cure primarie. Ha permesso di confermare come la malattia, pur interessando in modo massivo anche l'età pediatrica, ha nei bambini un quadro clinico quasi sempre lieve e di breve durata.

Ringraziamo tutti i pediatri che hanno reso possibile la realizzazione di questo studio e che, grazie alla loro disponibilità e senza fonti di finanziamento, hanno superato tutte le difficoltà emerse. Riteniamo che la realizzazione di network tra pediatri, integrando i dati ambulatoriali con i database regionali realizzati per tracciare il decorso della pandemia, potrebbe consentire la realizzazione di ulteriori studi osservazionali analoghi per meglio caratterizzare e delineare le caratteristiche del decorso della pandemia nel tempo.

Conflitti di interesse

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interessi.

Bibliografia

1. Bellino S, Rota MC, Riccardo F, et al. Pediatric COVID-19 Cases Prelockdown and Postlockdown in Italy. *Pediatrics*. 2021 Feb;147(2):e2020035238.
2. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julían A, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020 Sep;4(9):653-661.
3. American Academy of Pediatrics. Children and COVID-19: State-Level Data Report. <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report>.
4. ISS. Bollettino sorveglianza integrata Covid-19, aggiornamento nazionale 5 gennaio 2022. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_5-gennaio-2022.pdf.
5. Bhopal SS, Bagaria J, Olabi B, Bhopal R. Children and young people remain at low risk of COVID-19 mortality. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 May;5(5):e12-e13.
6. Cella A, Marchetti F, Iughetti L, et al. Italian COVID-19 epidemic: effects on paediatric emergency attendance-a survey in the Emilia Romagna region. *BMJ Paediatr Open*. 2020 Jul 20;4(1):e000742.
7. Parri N, Lenge M, Buonsenso D. Children with Covid-19 in Paediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J Med*. 2020 Jul 9;383(2):187-190.
8. Toffol G, Buzzetti R, Reali L. Covid-19 nelle cure primarie pediatriche in Italia. Uno studio osservazionale, parte prima. *Quaderni acp*. 2022;29:6-9.
9. González Rodríguez P, Pérez-Moneo Agapito B, Albi Rodríguez MS, et al. COVID-19: Critical appraisal of the evidence. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2021 Sep;95(3):207.e1-207.e13.
10. García-Vera C, Castejón-Ramírez S, Laín Miranda E, et al. COVID-19 in children: clinical and epidemiological spectrum in the community. *Eur J Pediatr*. 2022 Mar;181(3):1235-1242.