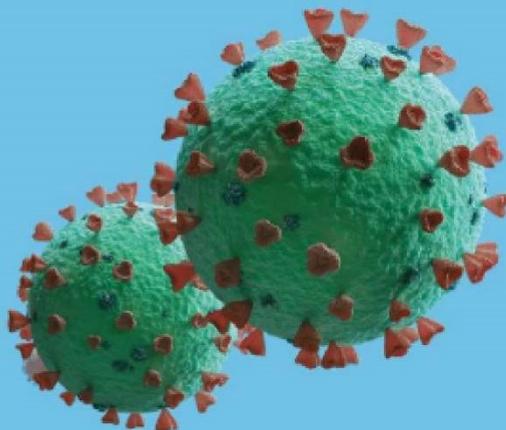


PRINCIPI DI GESTIONE DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA DEL PAZIENTE SINTOMATICO DA COVID-19

DR.SSA LORETTA BOLGAN

Dottore in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche
Dottorato in Scienze Farmaceutiche
Consulente scientifico

loretta.bolgan@gmail.com



rinascimentoitalia.it

PRINCIPI DI GESTIONE DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA DEL PAZIENTE SINTOMATICO DA COVID-19

Nella circolare del 30.11.2020 “Gestione domiciliare dei pazienti con infezione da SARS-Cov-2” si affronta la modalità di trattamento farmacologico del paziente sintomatico affetto da COVID-19. ¹

La prima criticità evidenziabile riguarda la definizione di caso “confermato”: *un caso con una conferma di laboratorio per infezione da SARS-CoV-2, indipendentemente dai segni e dai sintomi clinici* (WHO 07/08/2020).

Poiché la conferma della potenziale infezione viene effettuata mediante la metodica in RT-PCR real time, è ben documentato che la presenza di falsi positivi e negativi non è attualmente quantificabile ², a meno che non si proceda con una validazione del metodo mediante coltura+sequenziamento NGS o Nanopore e studio della cinetica di replicazione del SARS-Cov-2 e che il test per la diagnostica di laboratorio non può in alcun modo essere utilizzato per la diagnosi clinica ³. È quindi **scorretto inquadrare qualsiasi caso con positività all’RT-PCR come caso confermato da COVID-19** perché è lo studio delle manifestazioni cliniche ed i risultati dei test diagnostici che permettono di definire la patologia di cui è affetta la persona. Questo approccio durante la pandemia ha portato ad un’inevitabile sovrastima dei casi, la più difficoltosa interpretazione dei dati e, cosa più grave, all’inappropriata gestione di pazienti non

¹ Gestione domiciliare dei pazienti con infezione da SARS-Cov-2
<https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=77456&parte=1%20&serie=null>

² Feng W, Newbigging AM, Le C, et al. Molecular Diagnosis of COVID-19: Challenges and Research Needs. *Anal Chem.* 2020;92(15):10196-10209. doi:10.1021/acs.analchem.0c02060
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7346719/>

³ Afzal A. Molecular diagnostic technologies for COVID-19: Limitations and challenges [published online ahead of print, 2020 Aug 6]. *J Adv Res.* 2020;10.1016/j.jare.2020.08.002. doi:10.1016/j.jare.2020.08.002
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7406419/>

COVID-19 ma positivi al test.

Gestione clinica dei soggetti asintomatici o paucisintomatici.

La circolare suggerisce le seguenti indicazioni:

- vigile attesa;
- misurazione periodica della saturazione dell'ossigeno tramite pulsossimetria;
- trattamenti sintomatici (ad esempio paracetamolo);
- appropriate idratazione e nutrizione;
- non modificare terapie croniche in atto per altre patologie (es. terapie antiipertensive, ipolipemizzanti, anticoagulanti o antiaggreganti), in quanto si rischierebbe di provocare aggravamenti di condizioni preesistenti;
- i soggetti in trattamento immunosoppressivo cronico in ragione di un precedente trapianto di organo solido piuttosto che per malattie a patogenesi immunomediata, potranno proseguire il trattamento farmacologico in corso a meno di diversa indicazione da parte dello specialista curante;
- non utilizzare routinariamente corticosteroidi;
- l'uso dei corticosteroidi è raccomandato nei soggetti con malattia COVID-19 grave che necessitano di supplementazione di ossigeno. L'impiego di tali farmaci a domicilio può essere considerato solo in quei pazienti il cui quadro clinico non migliora entro le 72 ore, in presenza di un peggioramento dei parametri pulsossimetrici che richieda l'ossigenoterapia;
- non utilizzare eparina. L'uso di tale farmaco è indicato solo nei soggetti immobilizzati per l'infezione in atto;
- non utilizzare antibiotici. Il loro eventuale uso è da riservare solo in presenza di sintomatologia febbrile persistente per oltre 72 ore o ogni qualvolta in cui il quadro clinico ponga il fondato sospetto di una sovrapposizione batterica, o, infine, quando l'infezione batterica è dimostrata da un esame microbiologico;
- non utilizzare idrossiclorochina la cui efficacia non è stata confermata in nessuno degli studi clinici controllati fino ad ora condotti;
- non somministrare farmaci mediante aerosol se in isolamento con altri conviventi per il rischio di diffusione del virus nell'ambiente.

Paracetamolo:

Nel caso del trattamento sintomatico della febbre o dolori articolari o muscolari da potenziale infezione da SARS-Cov-2, il **paracetamolo (PAC) è da evitare** in quanto il PAC e i suoi metaboliti riducono i livelli di GSH, anche se somministrato a dosi relativamente basse in volontari sani, e nelle persone anziane 3 g di PAC per 14 giorni hanno portato ad una significativa riduzione degli amminoacidi solforati. I livelli plasmatici di PAC possono aumentare oltre le concentrazioni previste, esacerbando il consumo di tioli, in condizioni di disbiosi intestinale, un altro stato comune nella popolazione a rischio COVID-19.

Il PAC in assenza di livelli fisiologici adeguati di GSH può dare origine a metaboliti genotossici della chinon-immina, e quindi va somministrato con cautela, specialmente nei soggetti con grave deplezione del GSH che, ancora una volta, sono quelli a più alto rischio di sviluppare una forma grave di COVID-19. Il metabolita della chinon-immina è anche il principale responsabile della tossicità epatica e renale del PAC e il 97% dell'insufficienza epatica acuta indotta da farmaci è stato attribuito proprio al PAC. Infine, è importante considerare che il PAC ha la capacità di ridurre la febbre e il dolore, così come i FANS, e può mascherare i sintomi ritardando l'inquadramento della gravità della malattia, ma manca delle attività antinfiammatorie e antiplastriniche dei FANS che potrebbero essere fondamentali nel contenere l'aggravamento del COVID-19.⁴

Il consumo del PAC nelle categorie a rischio è particolarmente elevato soprattutto nei paesi occidentali e ciò potrebbe aver reso questo gruppo di popolazione ancora più suscettibile al SARS-CoV-2 al momento della sua diffusione.

⁴ Sestili P, Fimognari C.

Paracetamol-Induced Glutathione Consumption: Is There a Link With Severe COVID-19 Illness?

Front Pharmacol. 2020;11:579944. Published 2020 Oct 7.

doi:10.3389/fphar.2020.579944

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7577213/>

Farmaci che possono essere utilizzati solo in specifiche fasi della malattia

Corticosteroidi

Nel COVID-19, alcuni dei primi sintomi respiratori sono congestione nasale, tosse e respiro sibilante, caratteristiche dovute all'eccessiva infiammazione e all'attivazione delle citochine.⁵

Negli stati infiammatori acuti, il trattamento precoce con immunomodulatori offre un beneficio maggiore.⁶ Ne segue che l'uso precoce di corticosteroidi è un intervento razionale per i pazienti con COVID-19 con sintomi associati all'attivazione delle citochine, tenendo però presente i rischi associati al loro uso eccessivo e improprio.⁷

⁵ Han H, Ma Q, Li C, et al.

Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors.

Emerg Microbes Infect. 2020;9(1):1123-1130. doi:10.1080/22221751.2020.1770129
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7473317/>

⁶ Soy M, Keser G, Atagündüz P, Tabak F, Atagündüz I, Kayhan S.

Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment.

Clin Rheumatol. 2020;39(7):2085-2094. doi:10.1007/s10067-020-05190-5
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7260446/>

Lam S, Lombardi A, Ouanounou A.

COVID-19: A review of the proposed pharmacological treatments.

Eur J Pharmacol. 2020;886:173451. doi:10.1016/j.ejphar.2020.173451
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7406477/>

Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB.

Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review.

JAMA. 2020 May 12;323(18):1824-1836. doi: 10.1001/jama.2020.6019. PMID: 32282022.
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/10.1001/jama.2020.6019>

⁷ Yang JW, Yang L, Luo RG, Xu JF.

Corticosteroid administration for viral pneumonia: COVID-19 and beyond

[published online ahead of print, 2020 Jun 27]. Clin Microbiol Infect. 2020;26(9):1171-1177. doi:10.1016/j.cmi.2020.06.020

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7320691/>

Farmaci non raccomandati per il trattamento del COVID-19

Antibiotici

“La mancanza di un solido rationale e l’assenza di prove di efficacia nel trattamento di pazienti con la sola infezione virale da SARS-CoV-2 non consentono di raccomandare l’utilizzo degli antibiotici, da soli o associati ad altri farmaci con particolare riferimento all’idrossiclorochina.”

Nonostante sia da scoraggiare un uso eccessivo e improprio di antibiotici a causa del rischio di antibiotico-resistenza, **il loro impiego tempestivo nel trattamento della complicazione polmonare è supportato da vari studi clinici** in letteratura **e dal loro meccanismo d’azione antivirale** verso il SARS-CoV-2, antinfiammatorio e antibiotico verso le sovrainfezioni batteriche.⁸

In particolare, per **l’azitromicina** questo effetto è strettamente dipendente dalla **tempistica**: la somministrazione profilattica o terapeutica in una fase iniziale può impedire l’ingresso virale e l’intervento terapeutico, mentre in una fase avanzata può provocare un effetto deleterio per l’aggravamento dell’immunopatologia⁹. A supporto dell’efficacia antivirale di antibiotici utilizzati per il trattamento del SAR-CoV-2, risultati preliminari¹⁰ evidenziano che il

⁸ Sultana J, Cutroneo PM, Crisafulli S, Puglisi G, Caramori G, Trifirò G. Azithromycin in COVID-19 Patients: Pharmacological Mechanism, Clinical Evidence and Prescribing Guidelines. Drug Saf. 2020;43(8):691-698. doi:10.1007/s40264-020-00976-7

⁹ Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, et al. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. Cell Host Microbe. 2016;19(2):181-193. doi:10.1016/j.chom.2016.01.007 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4752723/>

¹⁰ Petrillo, Mauro, Brogna, Carlo, Cristoni, Simone, Querci, Maddalena, Piazza, Ornella, & Van den Eede, Guy. Increase of SARS-CoV-2 RNA load in faecal samples prompts for rethinking of SARS-CoV-2 biology and COVID-19 epidemiology (Version v1). Zenodo. (2020, October 14). <http://doi.org/10.5281/zenodo.4088208> <https://zenodo.org/record/4088208#.X7m1wqpKjjA>

virus si replica efficacemente in un terreno di crescita batterica e che la replicazione segue la crescita batterica, portando ad ipotizzare che il SARS-Cov-2 sia in grado di colonizzare i batteri intestinali con un meccanismo d'azione simile ai batteriofagi. Da un ulteriore studio dello stesso gruppo, ¹¹ è stata riscontrata la produzione di peptidi tossino-simili specifici * associati alla replicazione del virus nei batteri intestinali e potenzialmente responsabili di manifestazioni extrapolmonari peculiari per il COVID-19.

Idrossiclorochina

“l’AIFA conferma la sospensione dell’autorizzazione all’utilizzo off-label dell’idrossiclorochina nella pratica clinica sia per uso terapeutico (ospedaliero e territoriale) sia per l’uso profilattico”

Come revisionato dalle agenzie regolatorie ¹², emerge che gli studi retrospettivi e gli studi randomizzati attualmente completati hanno generalmente mostrato questi risultati:

- 1) **se iniziati tardi** nel decorso ospedaliero e per brevi periodi di tempo, gli antimalarici sembrano essere **inefficaci**,
- 2) **quando iniziati prima** nel decorso ospedaliero, per durate progressivamente più lunghe e in pazienti ambulatoriali, **gli antimalarici possono ridurre la progressione della malattia, prevenire il ricovero, e sono associati a mortalità ridotta.**

Ne segue che la tempistica della terapia HCQ (somministrazione entro 1 giorno dal ricovero) potrebbe spiegare le discrepanze tra i diversi studi. Nello studio RECOVERY, il tempo mediano tra l'insorgenza dei sintomi e la randomizzazione era di 9 giorni e una

¹¹ Brogna, Carlo, Petrillo, Mauro, Cristoni, Simone, Querci, Maddalena, Piazza, Ornella, & Van den Eede, Guy.

Detection of toxin-like peptides in plasma and urine samples from COVID-19 patients (Version v1). Zenodo. (2020, October 27). <http://doi.org/10.5281/zenodo.4139341>
<https://zenodo.org/record/4139341#.X7m2sqpKjjA>

¹² <https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19>

percentuale sostanziale di pazienti (16,7%) era già in ventilazione meccanica al momento della randomizzazione, inoltre i dosaggi utilizzati erano più alti rispetto agli altri studi che hanno riportati risultati favorevoli senza segnalazioni di reazioni avverse gravi¹³. CQ/HCQ hanno infatti intervalli terapeutici ristretti e gli effetti tossici sono strettamente correlati alla dose ingerita. Una dose una tantum di 20 mg/kg di CQ è stata descritta come tossica e dosi di 30 mg/kg di CQ hanno provocato decessi,¹⁴ mentre l'impiego dei dosaggi prescritti per il trattamento domiciliare e la breve durata della terapia presenta un rapporto beneficio/rischio molto favorevole. Ciò è stato sostenuto da un voto internazionale di 6227 medici provenienti da 30 paesi e regioni rilasciato dalla Società di voto medico globale SERMO ha rilevato che delle 15 alternative di trattamento, il 37% dei medici ha valutato l'HCQ come "il trattamento più efficace per COVID-19"¹⁵. I numerosi meccanismi d'azione dell'idrossiclorochina e dei farmaci/fitoterapici associati (cloroquina, chinino, principi attivi dell'*Artemisia annua* e della *Nigella sativa*) nei confronti del SARS-Cov- 2 e SARS-Cov-1, **supportano il razionale d'uso per questo farmaco.**¹⁶

¹³ RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020;383(21):2030-2040. doi:10.1056/NEJMoa2022926 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7556338/>

¹⁴ Taylor WR, White NJ. Antimalarial drug toxicity: a review. Drug Saf. 2004;27(1):25-61. doi: 10.2165/00002018-200427010-00003. PMID: 14720085. <https://link.springer.com/article/10.2165%2F00002018-200427010-00003>

¹⁵ Sermo.Com (2020) Breaking Results: Sermo's COVID-19 Real Time Barometer Study. Available at Sermo's COVID-19-Barometer Web <https://public-cdn.sermo.com/covid19/c8/be4e/4edbd4/dbd4ba4ac5a3b3d9a479f99cc5/wave-i-sermo-covid-19-global-analysis-final.pdf>. Accessed 27 Mar 2020.

¹⁶ Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? Lancet Infect Dis. 2003;3(11):722-727. doi:10.1016/s1473-3099(03)00806-5

Farmaci non valutati nella circolare per il trattamento del paziente sintomatico

Infusione endovenosa di immunoglobuline (IVIG e plasma iperimmune/convalescente)

I risultati della ricerca clinica rimangono tuttora non conclusivi, a causa di criticità legate alla pianificazione dei protocolli di studio, riguardo l'efficacia della terapia con plasma iperimmune o di convalescenti nel COVID-19,¹⁷ nonostante siano particolarmente incoraggianti i riscontri positivi pubblicati soprattutto da equipe italiane. ¹⁸ Dai riscontri clinici da parte dei medici che l'hanno utilizzato nel corso dell'epidemia risulta che **la somministrazione tempestiva è fortemente consigliata, è ottimale nei primi 7 giorni, l'efficacia si mantiene buona entro 14 giorni, mentre non è indicata oltre le tre settimane dall'insorgenza della malattia. È inoltre importante eseguire la terapia durante la fase di replicazione virale.**

Ozonoterapia

la SIOOT (SOCIETÀ INTERNAZIONALE di OSSIGENO OZONOTERAPIA, www.ossigenoozono.it), ha pubblicato i risultati dell'impiego

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7128816/>

Gies V, Bekaddour N, Dieudonné Y, et al.
Beyond Anti-viral Effects of Chloroquine/Hydroxychloroquine.
Front Immunol. 2020;11:1409. Published 2020 Jul 2. doi:10.3389/fimmu.2020.01409
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7343769/>

¹⁷ Wooding DJ, Bach H.
Treatment of COVID-19 with convalescent plasma: lessons from past coronavirus outbreaks.
Clin Microbiol Infect. 2020;26(10):1436-1446. doi:10.1016/j.cmi.2020.08.005
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7417293/>

¹⁸ Perotti C, et al
Covid-19 plasma task force. Mortality reduction in 46 severe Covid-19 patients treated with hyperimmune plasma. A proof-of-concept single arm multicenter trial.
Haematologica. 2020 Jul 23:haematol.2020.261784. doi: 10.3324/haematol.2020.261784. Epub ahead of print.
<https://haematologica.org/article/view/9826>

dell'ozonoterapia su pazienti COVID-19 trattati in 15 ospedali italiani, con un decorso clinico nettamente migliore dei non trattati. I pazienti trattati contemporaneamente con farmaci e ozono hanno avuto un decorso ancora più favorevole ed una evidente riduzione degli effetti collaterali riscontrati nei pazienti trattati solo con i farmaci.¹⁹

L'ozono svolge contemporaneamente le seguenti principali funzioni:

- riduce l'acidità tissutale, ipossia ed infiammazione;
- migliora il microcircolo e la fosforilazione ossidativa;
- aumenta la produzione di ATP;
- è un potente Antibiotico e Virustatico (sinora non è stato trovato nessun virus o batterio resistente).

ed è determinante l'azione di riduzione svolta dall'ozonoterapia a riguardo dell'infiammazione, dei trombi, ipossia, astenia e dolori.

¹⁹ Valdenassi L, Franzini M, Ricevuti G, Rinaldi L, Galoforo AC, Tirelli U. Potential mechanisms by which the oxygen-ozone (O2-O3) therapy could contribute to the treatment against the coronavirus COVID-19. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020 Apr;24(8):4059-4061. doi: 10.26355/eurrev_202004_20976. PMID: 32374009. <https://www.europeanreview.org/article/20976>

Franzini M, Valdenassi L, Ricevuti G, et al. Oxygen-ozone (O2-O3) immunocutaneous therapy for patients with COVID-19. Preliminary evidence reported. *Int Immunopharmacol.* 2020;88:106879. doi:10.1016/j.intimp.2020.106879 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7414302/>

Menendez-Cepero S, Marques-Magallanes-Regojo JA, Hernandez-Martinez A, Hidalgo Tallón FJ, Baeza-Noci J Therapeutic Effects of Ozone Therapy that Justifies Its Use for the Treatment of COVID-19. *J Neurol Neurocrit Care* Volume 3(1): 1-6. (2020) https://clinalgia.com/JNNC-3-304_AC.pdf

Gavazza A, Marchegiani A, Rossi G, et al. Ozone Therapy as a Possible Option in COVID-19 Management. *Front Public Health.* 2020;8:417. Published 2020 Aug 25. doi:10.3389/fpubh.2020.00417 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7477102/>

L'ozonoterapia domiciliare, praticata da USCA o da altre equipe mediche opportunamente formate ed attrezzate, potrebbe quindi ridurre significativamente i tempi di guarigione e la necessità di ricovero dei pazienti sintomatici.

Antistaminici

I coronavirus sviluppano meccanismi particolari per invadere il corpo e le cellule immunitarie, inclusi i mastociti, i quali quando vengono attivati dal virus producono istamina, prostaglandina D2 (PGD2) e leucotriene C₄ (LTC₄) che inducono broncocostrizione acuta e infiammazione polmonare. (sindrome da attivazione dei mastociti)²⁰

Al momento, ci sono pochi studi che esaminano l'uso di prodotti antistaminici in pazienti con COVID-19, tuttavia i risultati finora ottenuti sono particolarmente significativi²¹. In uno studio di dieci pazienti consecutivi con COVID-19 che si sono auto somministrati famotidina orale ad alte dosi (80 mg tre volte al giorno (n = 6) per una mediana di 11 giorni (range: 5-21 giorni)) tutti e 10 i pazienti hanno avuto un marcato miglioramento dei sintomi da COVID-19.²²

²⁰ Afrin LB, Weinstock LB, Molderings GJ.

Covid-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome.

Int J Infect Dis. 2020;100:327-332. doi:10.1016/j.ijid.2020.09.016

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7529115/>

²¹ Efficacy of Famotidine for COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis

Rahul Sethia, Manya Prasad, Soumya Jagannath, Neeraj Nischal, Manish Soneja, Pra mod Garg, Shalimar

medRxiv 2020.09.28.20203463; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.09.28.20203463>

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.09.28.20203463v1.full.pdf>

Malone RW, Tisdall P, Fremont-Smith P, et al.

COVID-19: Famotidine, Histamine, Mast Cells, and Mechanisms.

Preprint. Res Sq. 2020;rs.3.rs-30934. Published 2020 Jun 22. doi:10.21203/rs.3.rs-30934/v2

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7336703/>

²² Janowitz T, Gablenz E, Pattinson D, et al.

Famotidine use and quantitative symptom tracking for COVID-19 in non-hospitalised patients: a case series.

Gut. 2020;69(9):1592-1597. doi:10.1136/gutjnl-2020-321852

Terapia nutrizionale e di medicina funzionale

“Non esistono, ad oggi, evidenze solide e incontrovertibili (ovvero derivanti da studi clinici controllati) di efficacia di supplementi vitaminici e integratori alimentari (ad esempio vitamine, inclusa vitamina D, lattoferrina, quercitina), il cui utilizzo per questa indicazione non è, quindi, raccomandato.”

Si fa innanzitutto presente che **nelle indicazioni** per la Gestione clinica dei soggetti asintomatici o paucisintomatici **si fa riferimento ad “appropriate idratazione e nutrizione”** e che quindi la terapia nutrizionale e i nutraceutici, che possono essere assunti attraverso la dieta e l’integrazione con supplementi alimentari, sono indispensabili per una corretta gestione del COVID-19.

Poiché il SARS-Cov-2 è un virus che interagisce e altera il microbiota intestinale e polmonare, la validità dell’approccio nutrizionale per la prevenzione e la terapia durante la fase d’infezione virale acuta è ampiamente dimostrata,²³ perciò non è comprensibile né

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7299656/>

²³ Infusino F, Marazzato M, Mancone M, et al.
Diet Supplementation, Probiotics, and Nutraceuticals in SARS-CoV-2 Infection: A Scoping Review.
Nutrients. 2020;12(6):1718. Published 2020 Jun 8. doi:10.3390/nu12061718
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7352781/>

Conte L, Toraldo DM.
Targeting the gut-lung microbiota axis by means of a high-fibre diet and probiotics may have anti-inflammatory effects in COVID-19 infection.
Ther Adv Respir Dis. 2020;14:1753466620937170. doi:10.1177/1753466620937170
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7328354/>

Antunes AEC, Vinderola G, Xavier-Santos D, Sivieri K.
Potential contribution of beneficial microbes to face the COVID-19 pandemic.
Food Res Int. 2020;136:109577. doi:10.1016/j.foodres.2020.109577
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7378002/>

Santos HO, Tinsley GM, da Silva GAR, Bueno AA.
Pharmaconutrition in the Clinical Management of COVID-19: A Lack of Evidence-Based Research But Clues to Personalized Prescription.
J Pers Med. 2020;10(4):145. Published 2020 Sep 25. doi:10.3390/jpm10040145

giustificato un approccio negazionista da parte del Ministero, in netta contraddizione con le sue raccomandazioni per un'alimentazione sana durante l'emergenza COVID-19 ²⁴ .

In particolare, sono ben documentati gli effetti positivi sia nella prevenzione che nella terapia del COVID-19 della **Vitamina D3** ²⁵ in associazione alla **Vitamina K2** ²⁶ e allo **zinco** soprattutto nella fascia di età anziana e predisposta alle complicazioni severe/fatali, per cui tale integrazione è indispensabile ²⁷.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7712662/>

Alschuler L, Weil A, Horwitz R, et al.
Integrative considerations during the COVID-19 pandemic.
Explore (NY). 2020;16(6):354-356. doi:10.1016/j.explore.2020.03.007
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270871/>

²⁴ Cosa mangiare ai tempi dell'isolamento
<http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioNotizieNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=4262>

Alimentazione durante l'emergenza COVID-19
<https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-stili-vita-alimentazione>

²⁵ Yılmaz K, Şen V.
Is vitamin D deficiency a risk factor for COVID-19 in children?
Pediatr Pulmonol. 2020;55(12):3595-3601. doi:10.1002/ppul.25106
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7675606/>

Annweiler G, Corvaisier M, Gautier J, et al.
Vitamin D Supplementation Associated to Better Survival in Hospitalized Frail Elderly COVID-19 Patients: The GERIA-COVID Quasi-Experimental Study.
Nutrients. 2020;12(11):3377. Published 2020 Nov 2. doi:10.3390/nu12113377
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7693938/>

²⁶ Goddek S.
Vitamin D3 and K2 and their potential contribution to reducing the COVID-19 mortality rate.
Int J Infect Dis. 2020;99:286-290. doi:10.1016/j.ijid.2020.07.080
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7406600/>

²⁷ Alexander J, Tinkov A, Strand TA, Alehagen U, Skalny A, Aaseth J.
Early Nutritional Interventions with Zinc, Selenium and Vitamin D for Raising Anti-Viral Resistance Against Progressive COVID-19.
Nutrients. 2020;12(8):2358. Published 2020 Aug 7. doi:10.3390/nu12082358

A questi si aggiungono i risultati favorevole dell'uso della:

-**Vitamina C:** ²⁸ questa vitamina ha rivelato fin dall'inizio il suo ruolo centrale nel trattamento del COVID-19, sia per la terapia ad alte dosi in bolo che in associazione con altri antiossidanti (glutazione, N-acteilcisteina)

-**lattoferrina,** ²⁹ in particolare la precoce clearance virale e il rapido recupero dei sintomi clinici oltre a una riduzione statisticamente significativa dei livelli ematici di D-Dimero, Interleuchina-6 e ferritina, come riportato in un recente studio italiano ³⁰.

-**quercitina,** che manifesta azioni selettive nei confronti del SARS-Cov-2 (inibizione dell'ACE2 e della proteasi 3CL^{pro}) ed effetti immunostimolatori ³¹

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7468884/>

²⁸ Feyaerts AF, Luyten W.

Vitamin C as prophylaxis and adjunctive medical treatment for COVID-19?

Nutrition. 2020;79-80:110948. doi:10.1016/j.nut.2020.110948

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7381407/>

Farjana M, Moni A, Sohag AAM, Hasan A, Hannan MA, Hossain MG, Uddin MJ.

Repositioning vitamin C as a promising option to alleviate complications associated with COVID-19.

Infect Chemother. 2020 Nov 13. Epub ahead of print. PMID: 33263242.

<https://www.icjournal.org/DOIx.php?id=10.3947/ic.2020.52.e73>

²⁹ Wang Y, Wang P, Wang H, et al.

Lactoferrin for the treatment of COVID-19 (Review).

Exp Ther Med. 2020;20(6):272. doi:10.3892/etm.2020.9402

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7664603/>

³⁰ Pleiotropic effect of Lactoferrin in the prevention and treatment of COVID-19 infection: randomized clinical trial, in vitro and in silico preliminary evidences

Elena Campione, et al

bioRxiv 2020.08.11.244996; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.11.244996>

<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.08.11.244996v2.full.pdf>

³¹ Colunga Biancatelli RML, Berrill M, Catravas JD, Marik PE.

Quercetin and Vitamin C: An Experimental, Synergistic Therapy for the Prevention and Treatment of SARS-CoV-2 Related Disease (COVID-19).

Front Immunol. 2020;11:1451. Published 2020 Jun 19.

doi:10.3389/fimmu.2020.01451

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7318306/>

-melatonina: questo ormone ha numerose funzioni che ne rendono l'uso particolarmente importanti nel trattamento del COVID-19 (antiossidante, antinfiammatorio, immunomodulante, antivirale, citoprotettore, neuroprotettore, ect).³²

Infine, un ruolo fondamentale viene svolto dagli **immunoprotobiotici** e **prebiotici** per la prevenzione e la cura della disbiosi intestinale che si manifesta durante l'infezione.³³

L'approccio precauzionale del Ministero della Salute può essere giustificato dal fatto che molti studi clinici sono ancora in corso e non permettono di stabilire in maniera definitiva il reale rapporto beneficio/rischio di varie strategie terapeutiche, ma non deve in alcun modo prevaricare o addirittura impedire, come in questo caso, al medico di applicare le proprie conoscenze, frutto della sua esperienza clinica, per decidere quali sono le terapie più appropriate per il proprio paziente.

Le linee guida adottate e le restrizioni imposte sono state decise senza alcuna consultazione preliminare con i medici che hanno utilizzato i farmaci sospesi o non citati con successo, e se applicate come tali rendono particolarmente difficile la gestione dei malati COVID-19 sul territorio con l'inevitabile risultato che saranno nuovamente sovraccaricati gli ospedali proprio a causa della scorretta linea guida imposta per la cura domiciliare.

³² Cardinali DP, Brown GM, Pandi-Perumal SR.

Can Melatonin Be a Potential "Silver Bullet" in Treating COVID-19 Patients? Diseases. 2020;8(4):44. Published 2020 Nov 26. doi:10.3390/diseases8040044 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7709121/>

³³ Olaimat AN, Aolyamat I, Al-Holy M, et al.

The potential application of probiotics and prebiotics for the prevention and treatment of COVID-19.

NPJ Sci Food. 2020;4:17. Published 2020 Oct 5. doi:10.1038/s41538-020-00078-9 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7536434/>

Sundararaman A, Ray M, Ravindra PV, Halami PM.

Role of probiotics to combat viral infections with emphasis on COVID-19.

Appl Microbiol Biotechnol. 2020;104(19):8089-8104. doi:10.1007/s00253-020-10832-4 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7434852/>