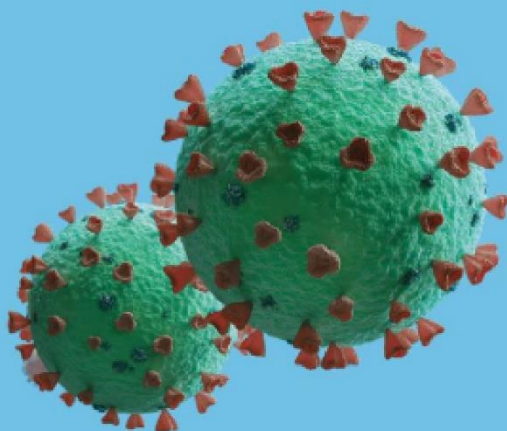


# PRINCIPI DI GESTIONE DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA DEL PAZIENTE SINTOMATICO DA COVID-19

## DR.SSA LORETTA BOLGAN

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

*loretta.bolgan@gmail.com*



[rinascimentoitalia.it](http://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.<sup>1</sup>

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<sup>2</sup>, 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<sup>3</sup>. 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

---

<sup>1</sup> 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>

<sup>2</sup> 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/>

<sup>3</sup> 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.<sup>4</sup>

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.

---

<sup>4</sup> 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.<sup>5</sup>

**Negli stati infiammatori acuti, il trattamento precoce con immunomodulatori offre un beneficio maggiore.**<sup>6</sup> 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.<sup>7</sup>

---

<sup>5</sup> 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/>

<sup>6</sup> 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>

<sup>7</sup> 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.<sup>8</sup>

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’immunopatologia<sup>9</sup>. A supporto dell’efficacia antivirale di antibiotici utilizzati per il trattamento del SAR-CoV-2, risultati preliminari<sup>10</sup> evidenziano che il

---

<sup>8</sup> 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

<sup>9</sup> 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/>

<sup>10</sup> 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, <sup>11</sup> 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 <sup>12</sup>, 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

---

<sup>11</sup> 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#.X7m2sqKjjA>

<sup>12</sup> <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 gravi<sup>13</sup>. 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,<sup>14</sup> 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"<sup>15</sup>. 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.**<sup>16</sup>

---

<sup>13</sup> 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/>

<sup>14</sup> 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>

<sup>15</sup> 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.

<sup>16</sup> 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,<sup>17</sup> nonostante siano particolarmente incoraggianti i riscontri positivi pubblicati soprattutto da equipe italiane.<sup>18</sup> 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](http://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/>

<sup>17</sup> 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/>

<sup>18</sup> 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.<sup>19</sup>

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.

---

<sup>19</sup> 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](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 C<sub>4</sub> (LTC<sub>4</sub>) che inducono broncocostrizione acuta e infiammazione polmonare. (sindrome da attivazione dei mastociti)<sup>20</sup>

**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 significativi**<sup>21</sup>. 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.<sup>22</sup>

---

<sup>20</sup> 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/>

<sup>21</sup> 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/>

<sup>22</sup> 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,<sup>23</sup> perciò non è comprensibile né**

---

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

<sup>23</sup> 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** <sup>24</sup> .

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

---

<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/>

<sup>24</sup> 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>

<sup>25</sup> Yilmaz 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/>

<sup>26</sup> 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/>

<sup>27</sup> 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:** <sup>28</sup> 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,** <sup>29</sup> 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 <sup>30</sup>.

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

---

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

<sup>28</sup> 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>

<sup>29</sup> 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/>

<sup>30</sup> 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>

<sup>31</sup> 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).<sup>32</sup>

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.<sup>33</sup>

**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.**

---

<sup>32</sup> 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/>

<sup>33</sup> 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/>