

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Scienze Biomediche

Corso di Laurea Triennale in Scienze Motorie

Tesi di Laurea

**Infezione da SARS-CoV-2: patogenesi, impatto sulla performance
motoria e ruolo dell'attività fisica nella riabilitazione post-infezione**

Relatore: Prof. Rigoni Michela

Laureando: Zampese Giacomo

N° di matricola: 1224203

Anno Accademico 2021/2022

INDICE

INTRODUZIONE	2
CAPITOLO I: LE INFEZIONI VIRALI	
1.1 COSA SONO I VIRUS.....	3
1.2 LA REPLICAZIONE VIRALE.....	4
1.3 MECCANISMI DI PATOGENICITA'	6
1.4 TIPOLOGIE DI INFEZIONI VIRALI.....	7
CAPITOLO II: IL VIRUS SARS-CoV-2	
2.1 LA STRUTTURA DEL VIRUS.....	10
2.2 PATOGENESI DELL'INFEZIONE E SEGNI CLINICI.....	12
2.3 LONG COVID.....	23
2.4 TERAPIE DISPONIBILI.....	29
2.5 VACCINAZIONE CONTRO IL SARS-CoV-2.....	33
CAPITOLO III: COVID-19: RELAZIONE CON L'ATTIVITÀ FISICA	
3.1 GLI EFFETTI DEL LOCKDOWN SUL LIVELLO DI ATTIVITÀ FISICA DELLA POPOLAZIONE.....	40
3.2 L'INFLUENZA DEL LOCKDOWN E DELL'INFEZIONE VIRALE SUGLI SPORTIVI.....	43
3.3 IL RUOLO DELLA RIABILITAZIONE NEL RECUPERO DA SARS- CoV-2.....	51
CONCLUSIONI	59
BIBLIOGRAFIA	60

INTRODUZIONE

Come agisce il virus SARS-CoV-2? Che effetti provoca nel nostro organismo? È veramente una minaccia pericolosa come viene descritta dai media e organi di informazione? Queste domande e la curiosità nei confronti di questo argomento hanno costituito il motivo della scelta di questo tema per la mia Tesi di Laurea. Da quando l'infezione ha cominciato a diffondersi in tutto il mondo sono state diffuse tantissime notizie riguardo questo virus, la sua pericolosità, il tasso di infezione e di mortalità. Molte di queste notizie provenivano purtroppo da fonti inattendibili, causando quindi disinformazione nella popolazione, alimentata dai social media in cui nascevano discussioni infinite su questo tema, situazione amplificata in seguito all'inizio della campagna vaccinale. La voglia di saperne di più tramite delle fonti sicure ha fatto sì che scegliessi questo argomento da sviluppare e approfondire nella mia Tesi, dunque in questo elaborato verrà toccato il tema di cui si è sentito parlare maggiormente negli ultimi anni, sperando di riuscire a fare chiarezza su molti aspetti del virus che potevano risultare non chiari. Un'altra sfaccettatura di questo argomento che mi interessava, essendo io in prima persona un atleta, era quella della possibile relazione tra questa infezione e l'attività sportiva, gli effetti sugli sportivi di alto livello, di conseguenza andrò a toccare anche questo tema, cercando anche qui di riportare delle fonti affidabili. Oltre che vedere come il virus ha influenzato la pratica sportiva, andrò ad analizzare anche la situazione opposta, ovvero l'impatto dell'attività fisica sull'infezione e le sue conseguenze e come questa possa rappresentare un'ottima terapia da affiancare a quelle esistenti per guarire più rapidamente dall'infezione e anche per prevenire lo sviluppo della forma grave del COVID-19. A questo punto, elencati gli obiettivi prefissati per questa Tesi, direi di cominciare a sviscerare quest'argomento andando a rispondere alle molte domande aperte sulla recente pandemia.

CAPITOLO I

LE INFEZIONI VIRALI

1.1 COSA SONO I VIRUS

I virus (o virioni) possono essere definiti come «entità biologiche di piccole dimensioni visibili soltanto al microscopio elettronico» (Pontieri, 2007) con dimensioni comprese tra 10 e 300 nm (Zangara, 1992). Sono considerati esseri viventi perché contengono al loro interno un genoma che può essere trasmesso alla loro progenie. Questo processo non può essere svolto però autonomamente, dunque necessitano di un ospite per portare a termine la replicazione, altrimenti andrebbero incontro a morte. Per questo motivo sono detti parassiti intracellulari obbligati (il termine parassita viene utilizzato per identificare un microorganismo che vive alle spese dell'ospite danneggiandolo). I virus presentano una particolare struttura con diverse componenti:

- Genoma: formato da piccole molecole o da una macromolecola di acido nucleico, che può essere di DNA o di RNA, ma non tutte e due contemporaneamente.
- Nucleoide: struttura che contiene il genoma.
- Capside: involucro proteico che avvolge il nucleoide.
- Nucleocapside: l'insieme del nucleoide e del capside.
- Pericapside: involucro di natura lipoproteica che avvolge il nucleocapside, non sempre presente.

L'acido nucleico virale è responsabile del trasporto dell'informazione genetica e di conseguenza dell'infettività virale. Le proteine presenti nel virus possiedono diverse proprietà: proteggono il genoma formando il capside, favoriscono la penetrazione del virus nelle cellule dell'ospite, dal momento che le proteine virali si legano ai loro recettori complementari situati sulla membrana plasmatica delle cellule e, infine, sono codificate dal genoma virale. I lipidi, se presenti nel virione,

sono sotto forma di lipoproteine e, come accennato in precedenza, partecipano alla composizione della struttura che avvolge il virus (pericapside). I lipidi però, a differenza delle proteine, non vengono codificati dal genoma virale, ma originano nella cellula ospite dove è avvenuta la replicazione e la successiva gemmazione. Infine troviamo anche i carboidrati, questi si presentano sotto forma di zuccheri costituenti l'acido nucleico e come componenti delle glicoproteine situate sulla superficie (Pontieri, 2007). I virus non sono tutti uguali tra di loro, e possono essere classificati in categorie diverse in base a diversi parametri:

- Il tipo di acido nucleico che costituisce il genoma (DNA o RNA) e le sue caratteristiche molecolari (singolo filamento o doppia elica). La differenza sostanziale tra i virus a RNA (fai un es.) ed i virus a DNA (ad es. gli Adenovirus) è che i primi hanno una polimerasi che non controlla il filamento che sta per essere sintetizzato e questo comporta un tasso di mutazione elevato (Rubin, 2014).
- La configurazione geometrica del capside (elicoidale, cubica, complessa, sferica, a bastoncino)
- La presenza o meno del pericapside (Pontieri, 2007).

TYPES OF VIRUSES

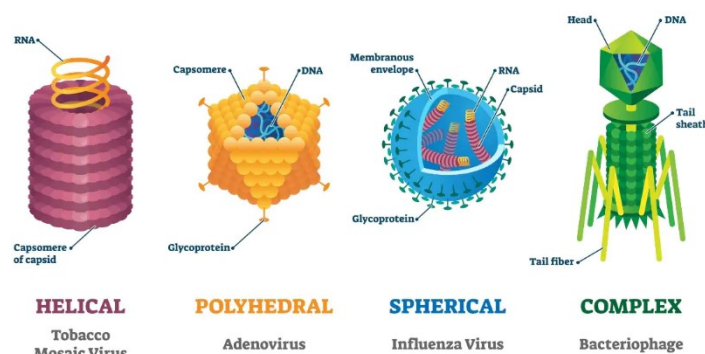


Figura 1 Diverse geometrie dei capsidi virali

1.2 LA REPLICAZIONE VIRALE

Come già detto in precedenza i virus sono parassiti intracellulari obbligati, quindi per sopravvivere devono replicarsi all'interno di una cellula ospite, e per attuare la

penetrazione risulta fondamentale l'interazione tra il virione e i recettori complementari situati sulla membrana plasmatica. Ma come il virus riesce a fare tutto ciò? Una volta instaurato il legame tra virione-recettore, si attiva l'endocitosi del virus, il quale viene captato all'interno una vescicola; a questo punto convergono i lisosomi che hanno la funzione di fondersi con essa andando a formare una struttura all'interno della quale sono presenti degli enzimi specifici adibiti alla distruzione del capside e del pericapside del virus (se presente). In questo modo si libera il genoma virale che ora è in grado di prendere il controllo delle funzioni metaboliche della cellula ospite, andando così ad indurre la replicazione del materiale genetico virale, favorendo in questo modo la sua replicazione. Vengono sintetizzati anche i componenti proteici che costituiscono il virione, in modo tale da formare nuove particelle virali che poi tramite un processo di gemmazione fuoriescono dalla cellula e sono in grado di infettare altre cellule adiacenti. Il processo di replicazione spesso si conclude con la morte della cellula ospite, e questo fenomeno viene detto effetto citopatogeno, se invece la cellula sopravvive può andare incontro a modificazioni morfologiche (Pontieri, 2007).

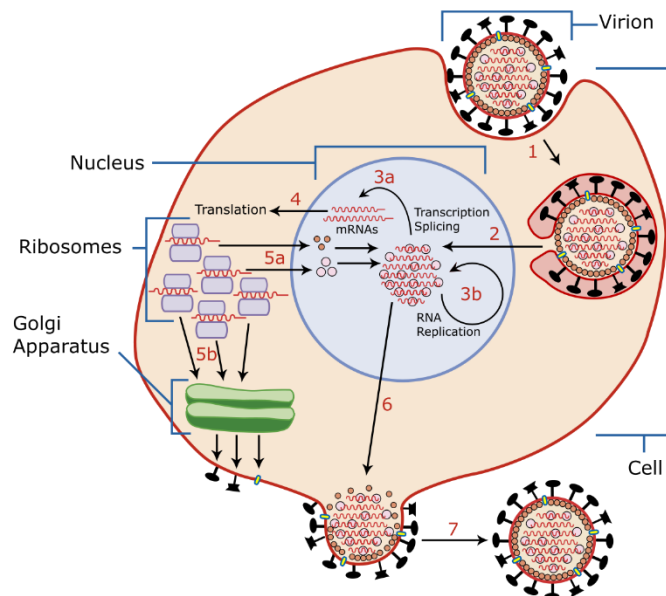


Figura 2: Illustrazione schematica del processo di replicazione virale

Il processo di replicazione virale appena descritto è illustrato nella figura 2 qui sopra riportata, la quale mostra anche le diverse fasi del processo, che sono:

1) L'endocitosi del virus

2) Il rilascio del genoma virale all'interno del nucleo della cellula

3a – 3b) Trascrizione del genoma virale

4 - 5a- 5b) Traduzione del genoma virale

6) Assemblaggio della nuova cellula virale

7) Esocitosi del nuovo virione

1.3 MECCANISMI DI PATOGENICITÀ VIRALE

Il contagio dell'ospite, cioè l'entrata del virus nell'organismo, può avvenire tramite diverse vie, e queste sono: via cutanea, via mucosa, via sottocutanea, via ematica, via transplacentare, via dell'allattamento e via delle cellule germinali. Una volta entrato i sistemi difensivi dell'ospite vengono attivati e si può andare incontro a quattro possibili scenari:

- L'infezione viene bloccata
- Il virus si lega ai recettori specifici e genera un focolaio di replicazione virale, comportando così una infiammazione localizzata
- I nuovi virioni fuoriescono dalla cellula ospite ed infettano cellule adiacenti andando così ad espandere l'infezione
- I virioni si distribuiscono in distretti lontani dal punto del focolaio di replicazione tramite il sistema circolatorio o linfatico, diffondendo l'infezione a distanza

Nei casi in cui l'infezione non venga bloccata dai sistemi di difesa dell'organismo, i virioni neo sintetizzati all'interno dell'ospite riescono a raggiungere le altre cellule vicine generando così un focolaio primario di infezione virale. Dopo questa prima fase, le nuove cellule virali possono essere trasportate ai linfonodi tramite il sistema linfatico, e in questa sede possono creare un focolaio secondario di replicazione virale, a meno che non vengano uccise dai macrofagi. Anche qui si andranno a generare nuovi virioni che raggiungeranno il sistema circolatorio attraverso il dotto toracico, andando a scatenare la viremia primaria, la quale solitamente genera i primi sintomi dell'infezione ed è di breve durata. Il periodo che va dalla

penetrazione del virus all'insorgenza della viremia primaria viene detto periodo di incubazione. L'infezione virale può manifestarsi in forma locale, quando è limitata ad una specifica regione dell'organismo, e in forma sistemica quando si diffonde in tutto il corpo. Per molti virus i processi di replicazione possono svolgersi soltanto in specifici organi o tessuti dell'organismo a causa della maggior affinità tra i virioni e i recettori bersaglio, e quando questo accade si parla di tropismo virale (Pontieri, 2007). L'infezione sistemica avviene grazie alla diffusione delle particelle virali nei vasi sanguigni, dove si legano anche ai globuli rossi tramite delle molecole di superficie dette emoagglutinine, le quali favoriscono il loro trasporto a distanza. Molti virus inoltre si legano alle cellule endoteliali dei vasi, andando incontro anche qui a replicazione e riversando nel sangue ulteriori virioni, scatenando in questo modo la viremia secondaria, la quale dà inizio alla fase clinica dell'infezione.

Abbiamo visto come i virus si replicano e si diffondono all'interno dell'organismo ospite generando così anche effetti sistemici; all'interno della singola cellula però il virione può comportarsi in diversi modi e generare molteplici effetti:

- Può uccidere la cellula infettata e scatenare la malattia.
- Può ostacolare la normale funzione della cellula.
- Può favorire il rilascio di mediatori chimici che provocano infiammazione o la risposta immunologica.
- Può rimanere all'interno della cellula in forma silente senza alterare le loro funzioni.
- Alcuni virus si integrano nel genoma della cellula e possono favorire l'insorgenza di neoplasie (Rubin, 2014).

1.4 TIPOLOGIE DI INFEZIONI VIRALI

Le infezioni scatenate dai virus nell'ospite possono essere suddivise in base alle loro diverse caratteristiche:

- Infezioni acute: la maggior parte delle infezioni virali appartengono a questa categoria e, come dice il nome, sono di breve durata. Possono avere due diversi esiti: la guarigione dell'ospite oppure la morte di quest'ultimo. Fa

parte di questa categoria l'epatite A, un'infezione acuta indotta dal virus HAV (picornavirus) che si riproduce nelle cellule del fegato; i sintomi che la caratterizzano sono dolori articolari, febbre, nausea, inappetenza, prurito e stanchezza.

- Infezioni virali subcliniche o inapparenti: queste sono caratterizzate dalla permanenza del virus in forma silente nell'ospite, dunque non c'è una sua eliminazione completa. L'unica indicazione di avvenuta infezione è la presenza di anticorpi contro antigeni virali. Il virus Varicella-zoster genera infezioni di questo tipo attaccando in un primo momento i neuroni e provocando in fase acuta la varicella, mentre la malattia detta fuoco di Sant'Antonio è il risultato della riattivazione del virus.
- Infezioni virali persistenti: si verifica quando il virus, dopo aver indotto un'infezione acuta che viene contrastata dall'azione antivirale dell'ospite, continua la sua replicazione in modo occasionale in alcune cellule dell'organismo, senza recare danno apparente per molto tempo. Nonostante ciò, in modo graduale si sviluppa una nuova malattia che può avere anche caratteristiche diverse da quella iniziale. Un esempio di questo tipo di infezione è quella indotta dal virus HIV, il quale ha come target i linfociti T e macrofagi e inizialmente provoca una malattia acuta definita come linfadenopatia, mentre l'AIDS è la malattia risultante all'infezione persistente.
- Infezioni virali ricorrenti: questa è una tipologia di infezione virale persistente e si verifica quando la seconda malattia indotta dalla replicazione virale è identica a quella che si è verificata per prima. In questo caso si parla di reinfezioni endogene perché il virus, rimasto all'interno dell'organismo, scatena nuovamente l'infezione. Appartiene a questo gruppo il virus dell'herpes simplex, il quale può essere di tipo I e tipo II e interessa normalmente la zona della bocca, genitali, occhi, cute, mentre nelle forme più gravi può provocare meningiti e infezioni disseminate nei pazienti immunodepressi.
- Infezioni virali lente: a questa categoria appartengono quelle infezioni che presentano un periodo di incubazione lungo e che inizialmente generano

sintomi deboli, i quali man mano diventano sempre più gravi fino ad arrivare ad uccidere l'ospite. Il lungo periodo di incubazione è dovuto ad una replicazione virale scarsa e ad una situazione di equilibrio tra aggressività virale e difese immunitarie dell'organismo. Queste tipologie di infezioni sono croniche oppure di natura evolutiva. Sono causate da virus definiti lenti e che appartengono a diverse famiglie, dunque hanno target differenti e possono sviluppare diversi meccanismi patogenetici. Solitamente il SNC è il bersaglio più colpito da queste infezioni. Esempio di infezione appartenente a questa categoria è quella della Panencefalite Sclerosante Subacuta, un raro disturbo degenerativo progressivo del sistema nervoso centrale causato dal virus del morbillo (Pontieri, 2007).

CAPITOLO II

IL VIRUS SARS-CoV-2

2.1 LA STRUTTURA DEL VIRUS

Il COVID-19, acronimo di *Coronavirus Disease 2019* è la malattia che ha generato la recente pandemia, causata da un virus, il SARS-CoV-2, acronimo di *Severe Acute Respiratory Syndrome- Coronavirus-2*. Il numero due ci indica che non è il primo virus appartenente a questa famiglia che si diffonde nel nostro mondo, infatti negli anni 2002-2003 c'è stata un'altra pandemia respiratoria causata dal SARS-CoV-1 (Parasher, 2021). Entrambi i virioni generano quindi malattie molto simili, ma il virus attuale ha un'affinità 10/20 volte maggiore per il recettore target rispetto al virus di vent'anni fa (Bourgonje *et al.*, 2020). L'ordine a cui appartengono è quello dei *Nidovirales*, famiglia dei *Coronaviridae*, sottofamiglia dei *Coronavirinae*. Quest'ultima si divide ulteriormente in 4 generi: α , β , γ , δ ; I Coronavirus fanno parte del secondo genere, ossia il β .

Il SARS-CoV-2 è un virus a singolo filamento a senso positivo di RNA con una lunghezza media di 30 kilobasi, ed una forma sferica di diametro tra i 60 e i 140nm (Chilamakuri and Agarwal, 2021). Il nome del virione deriva dalla presenza sulla sua superficie di glicoproteine, simili a spuntoni di lunghezza tra i 9 e i 12 nm, che gli fanno assumere un aspetto simile a quello di una corona (Mittal *et al.*, 2020). Il virus è composto da quattro proteine strutturali che hanno il compito di assemblarlo e di favorire la sua replicazione, e queste sono:

- Proteina M (membrana): è la proteina strutturale più abbondante ed è fondamentale per l'assemblaggio virale e la forma al virione. È anche responsabile del trasporto di nutrienti attraverso la membrana cellulare.
- Proteina N (nucleocapside): racchiude il genoma virale e lo mantiene stabile.
- Proteina E (involucro): svolge un ruolo di rilievo nel rilascio del genoma virale nell'ospite e nell'assemblaggio dei nuovi virioni durante l'infezione.
- Proteina S (*spike*): è una glicoproteina situata sulla superficie esterna del

virus responsabile del legame con il recettore target presente nel nostro organismo, dunque favorisce l'entrata del virus nelle nostre cellule e l'infezione (Chilamakuri and Agarwal, 2021).

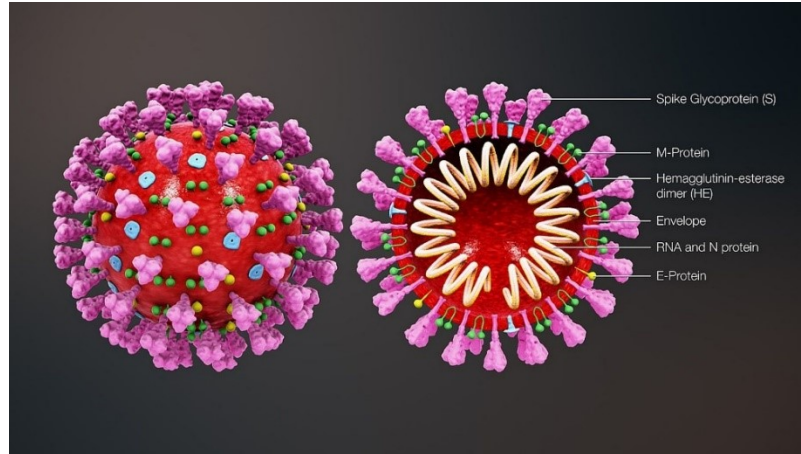


Figura 3: struttura del SARS-CoV-2

La proteina S è composta da tre parti che le conferiscono una forma a trifoglio: un ectodominio, una parte transmembrana e una coda intracellulare C-terminale. La porzione di maggior rilevanza è l'ectodominio, il quale a sua volta è suddiviso in una subunità S1 e una subunità S2; codeste svolgono un ruolo molto importante perché consentono al virus di legarsi al target e di penetrare nella cellula ospite, infatti la S1 si lega al recettore mentre la S2 si fonde con la membrana della cellula bersaglio, così il genoma virale riesce ad entrare nella cellula dove va incontro alla replicazione (Chilamakuri and Agarwal, 2021). La subunità S1, a sua volta, è formata da due domini: uno N-terminale (NTD) e uno C-terminale (CTD), con quest'ultimo che contiene l'RBD, ossia il dominio di legame con il recettore, il quale permette alla S1 di svolgere il suo compito. Inoltre questo è diviso ulteriormente in due sottodomini strutturali: il core e un RBM, ossia un motivo di legame con il recettore (Wang *et al.*, no date). Dunque il virus riconosce il recettore target nell'ospite grazie al RBD e tramite il suo sottodominio RBM si lega ad esso permettendo la penetrazione del genoma virale. Questo legame è possibile soltanto quando il RBD si trova nella conformazione *up* (quando il RBD esibisce 2 protomeri e con questa conformazione è possibile il legame con il recettore target), mentre quando si trova nella conformazione *down* (ossia quando RBD esibisce un solo protomero) il virus non si legherà con il target (Mittal *et al.*,

2020). L'ultima caratteristica importante della proteina S è la presenza di un sito di taglio tra le sue due subunità S1 e S2, il quale gioca un ruolo fondamentale nelle proprietà infettive del virus perché è in grado di creare delle variazioni di S1 e S2 e generare così delle mutazioni (Marei *et al.*, 2021).

Il genoma del SARS-CoV-2 consiste nella maggior parte di ORFs (*open reading frames*), ovvero frammenti che codificano molteplici proteine, sia strutturali che non, le cosiddette proteine nsp (Chilamakuri and Agarwal, 2021).

2.2 PATOGENESI DELL'INFEZIONE E SEGNI CLINICI

Abbiamo visto come è strutturato il SARS-CoV-2 e le sue componenti che gli permettono di legarsi al recettore target, di penetrare all'interno della cellula ospite e di sintetizzare l'RNA virale in modo da replicarsi. In questo paragrafo andiamo ad illustrare i meccanismi che vengono messi in atto dal virione per scatenare l'infezione nell'organismo e le conseguenze della diffusione del virus all'interno dell'ospite. Il virus può essere trasmesso attraverso diverse vie:

- Secrezioni respiratorie: goccioline che si generano da tosse, starnuti oppure mentre si parla (questa è la principale via di diffusione)
- Contatto: sia con persone infette che con superfici
- Aerosol: in luoghi chiusi e non ventilati il virus permane nell'aria (Triggler *et al.*, 2021).

Una volta che il SARS-CoV-2 entra nell'organismo grazie ad una delle vie sopracitate cerca il suo recettore target, ovvero l'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2). Questo enzima è espresso soprattutto nelle cellule epiteliali alveolari dei polmoni, ma anche nelle cellule epiteliali gastrointestinali, nelle cellule endoteliali, nelle cellule dei muscoli lisci viscerali, nel rene, nella mucosa nasale e orale e nello strato basale epidermico della pelle. La vasta distribuzione spiega il perché il virus possa causare effetti sistemici nell'organismo (Bourgonje *et al.*, 2020). Il virus lega ACE2 grazie alla subunità S1 della proteina strutturale S, in particolar modo tramite il RBD presente in S1. La successiva endocitosi del SARS-CoV-2 viene facilitata da proteasi endogene

che tagliano la proteina S in corrispondenza di un sito tra S1 e S2, innescando così la fusione di S2 con la membrana contenente ACE2 (Mohamadian *et al.*, 2021). Queste proteasi includono la furina, la catepsina L, la tripsina e la TMPRSS2 (proteasi serina transmembrana di tipo II)(Shi *et al.*, 2020). A questo punto il genoma virale è all'interno della cellula ospite, viene trascritto e tradotto e va a codificare nuove proteine strutturali e accessorie al fine di assemblare nuove particelle virali che, una volta mature, vengono rilasciate nello spazio extracellulare per infettare altre cellule (Mohamadian *et al.*, 2021).

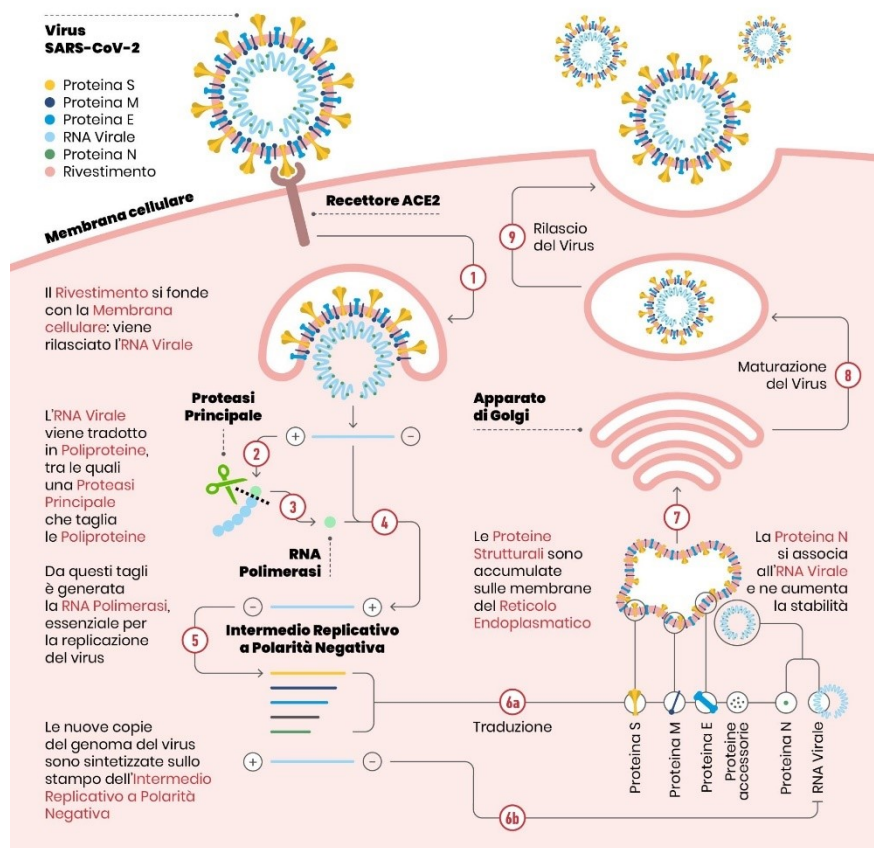


Figura 4: meccanismo di replicazione del virus SARS-CoV-2, Università Vita-Salute San Raffaele

ACE2 è coinvolto assieme ad ACE nel sistema RAAS, ovvero il sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone responsabile della regolazione della pressione sanguigna e del volume plasmatico circolante. ACE2 converte l'angiotensina II in angiotensina (1-7) e scinde l'angiotensina I in angiotensina (1-9) (per quanto

riguarda la nomenclatura di queste due angiotensine il primo numero indica la tipologia di angiotensina, mentre il secondo si riferisce al numero di amminoacidi rimasti in posizione in seguito alla reazione con l'enzima, in questo caso ACE2). Queste due angiotensine inducono vasodilatazione, hanno attività anti-infiammatoria e anti-fibrotica. Nel sistema RAAS dunque ACE2 contrasta l'attività di ACE, enzima che converte l'angiotensina I in angiotensina II; quest'ultima svolge una funzione di vasocostrizione, di riassorbimento renale di Na, di escrezione di K, di sintesi di aldosterone, di aumento della pressione arteriosa e di induzione dei meccanismi infiammatori. L'attività del sistema RAAS viene dunque regolata dal rapporto tra ACE ed ACE2. Il SARS-CoV-2 legandosi ad ACE2 lo rende meno disponibile al legame con il ligando fisiologico, creando uno sbilanciamento nel rapporto tra ACE e ACE2 a favore del primo, generando dunque un accumulo di angiotensina II e amplificando gli effetti che essa provoca. Il risultato dell'infezione è l'induzione di un danno nei vari tessuti dove il virus va ad attaccare il recettore target e una risposta da parte dell'organismo all'infezione tramite il rilascio massiccio di citochine pro-infiammatorie, generando così una tempesta citochinica che può portare ad un quadro sistemico di vasodilatazione, ipercoagulabilità e danno multi-organo (Triggle *et al.*, 2021).

Il periodo di incubazione è di media di 5 o 6 giorni (Parasher, 2021). In seguito si può assistere alla comparsa di sintomi di gravità variabile che permettono di classificare 5 livelli di COVID-19:

- Asintomatico: il soggetto non sviluppa nessun sintomo clinico.
- Lieve: sono presenti sintomi di infezione acuta sul tratto respiratorio superiore (naso, bocca) o nel tratto gastrointestinale.
- Moderato: è presente polmonite senza lesioni tissutali e ipossiemia (sangue arterioso privo di ossigeno).
- Grave: polmonite accompagnata da ipossiemia.
- Critico: sviluppo di ARDS (*acute respiratory distress syndrome*), la quale può portare a danni multi-organo (Yuki, Fujiogi and Koutsogiannaki, 2020).

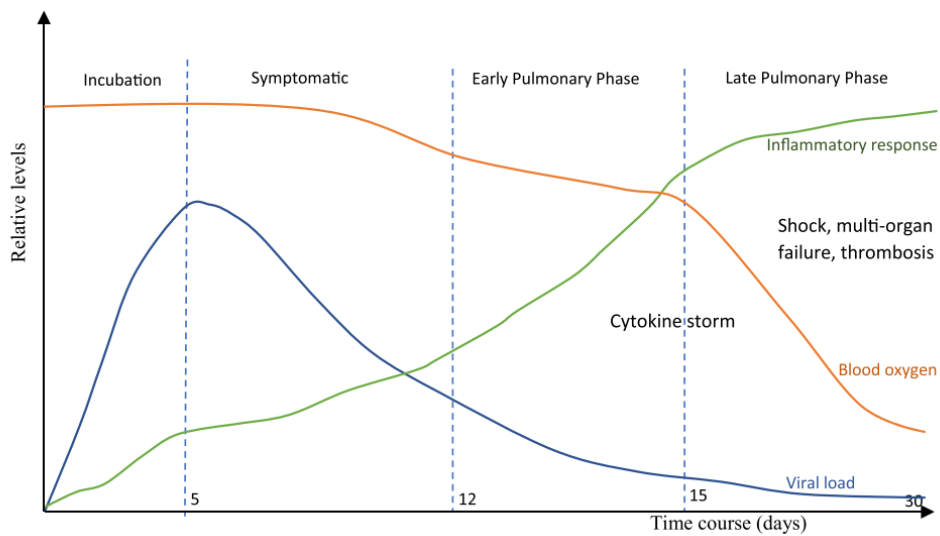


Figura 5: decorso dell'infezione da SARS-CoV-2, Ngo et al., 2021

La gravità della malattia viene influenzata da diversi fattori di rischio:

1. Genetica: sembrerebbe che nelle popolazioni asiatiche ci sia una maggior espressione di ACE2 a livello tissutale rispetto alle popolazioni europee e questo potrebbe portare ad una maggior suscettibilità al virus.
2. Età e genere: la gravità della malattia COVID-19 è direttamente proporzionale all'aumentare dell'età, soprattutto da oltre i 60 anni, e questo perché aumenta il livello di ACE2 nei polmoni. Inoltre con l'età avanzata i meccanismi dell'immunità innata risultano meno efficienti. Per quanto riguarda il genere, il fatto che gli uomini sembrano essere colpiti maggiormente da forme gravi di COVID-19 potrebbe dipendere dal comportamento e dall'esposizione al fumo ed altri fattori dello stile di vita, da differenze nell'espressione cromosomica di ACE2, dall'espressione di ACE2 nel tessuto testicolare o differenze di genere nella regolazione del sistema RAAS.
3. Obesità: nei soggetti deceduti da COVID-19 oppure che presentavano malattia in forma grave il BMI (*body mass index*, rapporto tra il peso in kg e l'altezza in m²) era alto, superiore ai 25 kg/m²; inoltre l'obesità porta a complicanze respiratorie ed è accompagnata da aumento di tessuto adiposo, il quale può portare ad un maggior stato infiammatorio dal momento che ACE2 è molto presente nel grasso viscerale.
4. Comorbidità: la gravità della malattia è proporzionale alla presenza di

comorbidità, specialmente quelle che alterano i livelli di ACE2 oppure il rapporto tra ACE/ACE2; tra queste le principali sono l'ipertensione, il diabete, malattie cardiovascolari o respiratorie, tumori (Bourgonje *et al.*, 2020).

Tra i fattori di rischio sopra elencati probabilmente quelli che incidono di più sulla gravità della malattia sono l'età e la presenza di almeno una comorbidità; per la prima infatti si è visto che i pazienti ricoverati che hanno più di 50 anni costituiscono tra il 74% e l'86% del totale dei soggetti ospedalizzati, mentre i pazienti ricoverati che presentano almeno una comorbidità sono tra il 60% e il 90% (Wiersinga *et al.*, 2020). Ovviamente se un soggetto presenta uno o più fattori di rischio qui sopra elencati allora avrà una probabilità maggiore di sviluppare la malattia in forma grave e di conseguenza anche un maggior rischio di mortalità associato all'infezione.

Il tasso di mortalità da COVID-19 varia di paese in paese perché influenzato dall'età media della popolazione, dalle misure di contenimento adottate... Si può affermare che il CFR (*case fatality rate*) si attesti tra il 2% e il 4%(Yuki, Fujiogi and Koutsogiannaki, 2020).

Quali sono i segni clinici della malattia? Possono essere molteplici e localizzati in sedi diverse dal momento che ACE2 si trova ampiamente distribuito nell'organismo (figura 5):

- **Tratto respiratorio:** il virus entra principalmente nell'organismo tramite l'orifizio nasale od orale dove ACE2 è molto espresso, nello specifico nelle cellule epiteliali nasali e bronchiali e negli alveoli di tipo II, i quali presentano anche il co-recettore di ACE2, ossia TMPRSS2(Bourgonje *et al.*, 2020). Soprattutto gli alveoli di tipo II rappresentano un sito principale di entrata del virus perché condividono la membrana basale con i capillari adiacenti, anch'essi presentanti ACE2, così aumenta la risposta infiammatoria e vengono richiamati maggiormente neutrofili e monociti (Wiersinga *et al.*, 2020). Il danno agli alveoli di tipo II crea una lesione al tessuto alveolare estesa, con edema ed essudato alveolare fibroso o proteico, ed una iperplasia reattiva che stimola continui processi di

riparazione che si alternano al danno, portando così questo ad estendersi ulteriormente. I segni clinici che si manifestano quando il virus infetta questa zona sono principalmente febbre, tosse, rinite, dispnea; sono possibili anche sintomi più gravi in caso di malattia grave o critica, come ARDS, la quale porta anche a danni ad altri organi tramite ipossia, polmonite, insufficienza respiratoria (Bourgonje *et al.*, 2020)(Shi *et al.*, 2020).

- **Muscolo Cardiaco:** la malattia COVID-19 può indurre miocarditi, aritmie ventricolari, cardiomiopatie (Wiersinga *et al.*, 2020). Il danno al miocardio è stato evidenziato nel 28% dei pazienti infetti da SARS-CoV-2 tramite il riscontro di valori elevati di troponina T; la presenza di danno miocardico aumenta il rischio di decesso. I possibili meccanismi alla base delle complicazioni a livello cardiaco non sono ancora ben noti però ci sono delle ipotesi: 1) la presenza di ACE2 nei periciti, ossia delle cellule mesenchimali contrattili indifferenziate, che possono rappresentare il target del virus; 2) un danno indiretto del virione tramite la sua capacità di indurre un aumento del rilascio di citochine pro-infiammatorie; 3) danno microvascolare causato dal legame del SARS-CoV-2 ad ACE2 espresso sulle cellule endoteliali che, alterando il microcircolo, può causare un danno cardiaco. Quest'ultima opzione è più probabile nei soggetti che sviluppano una forma grave di COVID-19: infatti coloro che hanno malattia grave o critica e dunque vanno incontro ad ipossiemia, possono sviluppare una cardiomiopatia indotta da stress e da mancanza di ossigeno a livello del muscolo cardiaco (Bourgonje *et al.*, 2020).
- **Sistema Vascolare:** l'infezione da SARS-CoV-2 può causare anche problematiche circolatorie dal momento che ACE2 viene espresso anche dalle cellule dell'endotelio. Inoltre, la tempesta citochinica prodotta dall'organismo come difesa dalla malattia porta ad uno stato di ipercoagulabilità e quindi al rischio di sviluppare trombosi o embolie arteriose o venose, chiamato anche DIC (*disseminated intravascular coagulation*)(Bourgonje *et al.*, 2020). Uno studio olandese ha rivelato che la percentuale di pazienti ricoverati in terapia intensiva (quindi affetti da una

forma grave di COVID-19) che presentava tromboembolia venosa era del 27%, mentre il 4% manifestava trombosi arteriosa (Klok *et al.*, 2020). Anche in diverse autopsie sono stati notati microtrombi nelle vene polmonari, dunque nei siti di maggior infezione e di conseguenza infiammazione. (Bourgonje *et al.*, 2020).

- **Sistema Gastrointestinale:** tra i segni clinici più comuni troviamo il dolore addominale, il vomito, la nausea e la diarrea. Uno studio riporta che il 17,6% dei soggetti con COVID-19 riportava sintomi gastrointestinali e l'RNA virale è stato rilevato nel 48,1% dei campioni di feci analizzate (Cheung *et al.*, 2020). Il motivo principale della manifestazione anche di segni clinici in questa regione è la presenza del recettore target ACE2 nelle cellule epiteliali intestinali, soprattutto nel colon e nell'ileo, nelle cellule muscolari lisce dell'intestino e in quelle vasali e infine nelle cellule epiteliali del tratto superiore dell'esofago. In questi distretti ACE2 viene espresso assieme alla proteina TMPRSS2, la quale facilita l'entrata del virus. Queste osservazioni portano a ritenere che anche il tratto gastro-intestinale sia un'ulteriore via di trasmissione del virus, ovvero quella fecale, tuttavia questa ipotesi deve ancora essere confermata (Bourgonje *et al.*, 2020).
- **Fegato:** c'è ancora una scarsa conoscenza riguardo all'infezione da SARS-CoV-2 a livello del fegato. ACE2 è espresso anche a livello epatico, in particolare nei dotti biliari. Indicatori di danni epatici quali ipoalbuminemia, aumento di LDH e iperferritinemia, potrebbero andare a sostegno di un coinvolgimento epatico nella patologia.
- **Rene:** il recettore target del virus è espresso anche a livello renale, in particolar modo nel tubulo prossimale, che spiega un possibile coinvolgimento renale in seguito all'infezione. È stato visto che nel 15% dei pazienti infettati, soprattutto coloro che erano in terapia intensiva, riportavano AKI (*acute kidney injury*), potenzialmente fatale. Il danno renale grave sembrerebbe tuttavia essere causato non tanto dall'azione diretta del SARS-CoV-2, ma come conseguenza della tempesta citochinica messa in atto in risposta all'infezione (Durvasula *et al.*, 2020). Il danno diretto dovuto all'interazione del virus con ACE2 sembrerebbe invece

essere l'ATI (*acute tubular injury*), osservata in autopsie di soggetti deceduti da COVID-19. Resta comunque il fatto che l'ATI potrebbe svilupparsi come conseguenza dell'AKI, caratterizzato da un danno tissutale esteso, da proteinuria (eccessiva espulsione di proteine tramite le urine) e da livelli di creatinina elevati nel sangue.

- **Cute:** il recettore target del SARS-CoV-2 è presente anche nello strato basale della cute. Sono stati registrati segni clinici quali eruzioni cutanee, orticarie oppure vescicole simili alla varicella, però la relazione tra COVID-19 e cute è recente e non ancora ben approfondita dunque ci sono ancora studi da fare in modo tale da definire bene questa loro correlazione.
- **Placenta e periodo di gravidanza:** ACE2 è presente a livello placentare, però non è stata riscontrata ancora nessuna correlazione con il COVID-19. Si è speculato sul fatto che una donna in stato di gravidanza potrebbe essere maggiormente suscettibile all'infezione dal momento che questo si verifica per altri patogeni respiratori. Tutto ciò però è ancora in stato di ricerca (Bourgonje *et al.*, 2020).
- **Sistema Nervoso Centrale:** i sintomi più frequenti che indicano un coinvolgimento del sistema nervoso centrale sono: mal di testa, stato di confusione, anosmia (perdita dell'olfatto), ageusia (perdita del gusto). ACE2 è espressa in questa regione a livello delle cellule gliali, nel tronco encefalico, nelle aree regolatorie cardiovascolari, nel nucleo paraventricolare, nel midollo rostrale ventrolaterale e nell'endotelio cerebrale vascolare. Un danno diretto potrebbe essere pertanto favorito dalla presenza del recettore target assieme a TMPRSS2 (Bourgonje *et al.*, 2020). Il virus è stato inoltre riscontrato nel fluido cerebrospinale di alcuni pazienti (Trougakos *et al.*, 2021). Un danno al SNC indotto dalla malattia potrebbe essere conseguenza del disequilibrio creato dall'infezione nell'asse ACE2/ANG (1-7) /MASR (recettore MAS con funzione anti-infiammatoria e stimolante la vasodilatazione quando si lega ad esso ANG (1-7)). Questo disequilibrio deriva dall'azione del virus che infettando ACE2 lo rende meno disponibile al legame con il suo ligando fisiologico, impedendo così la conversione di ANGII in ANG (1-7); di conseguenza ci

sarà un accumulo di ANGII che non si legherà al MASR, impedendo così la sua funzione anti-infiammatoria e vasodilatatrice. Infine il COVID-19 riesce ad indurre sintomi anche a livello cerebrale attraverso la tempesta citochinica sviluppata dall'organismo come risposta all'infezione (Trougakos *et al.*, 2021).

- **Muscolo Scheletrico:** i segni clinici principali che coinvolgono questo distretto sono l'affaticamento, la debolezza muscolare, l'intolleranza all'esercizio e il dolore muscolare. La debolezza muscolare è maggiore nei soggetti che vengono ricoverati in terapia intensiva dal momento che l'immobilizzazione forzata porta ad una riduzione della CSA (*cross sectional area*) e di conseguenza decresce anche la forza muscolare relativa allo spessore del muscolo (tensione specifica). Ad esempio si è visto che la CSA del quadricipite diminuisce del 20% dopo 10 giorni di allettamento. La conseguenza della diminuzione di questi due parametri è la debolezza muscolare che può aumentare la lunghezza del ricovero. I meccanismi che inducono l'atrofia muscolare sono un aumento dell'attività della via ubiquitina-proteasoma e dell'autofagia. Il virus induce anche delle alterazioni istopatologiche dei muscoli conseguenti la perdita di miosina, la quale porta alla perdita di tensione specifica, allo sviluppo di fibrosi che danneggia il tessuto muscolare, causa atrofia e diminuzione di forza; a questi si aggiunge l'infiltrazione di leucociti, cellule NK e linfociti T. Queste alterazioni del tessuto muscolare possono provocare anche l'intolleranza all'esercizio, perché per svolgere delle semplici attività quotidiane è necessaria sia forza muscolare che capacità metabolica per sostenere l'esercizio. Questa intolleranza potrebbe essere dovuta ad alterazioni metaboliche nei muscoli probabilmente causate dallo scarso apporto di O₂ in seguito al danno del sistema vascolare. Lo stress metabolico è stato rilevato monitorando i livelli di GDF15, un fattore di crescita di differenziazione che viene rilasciato dal muscolo scheletrico in casi di stress mitocondriale. Oltre ai danni strutturali sono stati evidenziate anche alterazioni a livello della stimolazione nervosa, infatti si è rilevata una diminuzione dell'eccitabilità della membrana delle cellule muscolari che

provoca una diminuzione della conduzione motoria, generando debolezza muscolare indipendentemente dall'atrofia.

I meccanismi che portano a questi sintomi a livello muscolare sono diversi: i) l'inflammatione sistemica, tramite il rilascio di IL-6, TNF- α o proteina C-reattiva, stimola la degradazione proteica, l'ossidazione del glucosio e degli acidi grassi, altera la sensibilità all'insulina, inibisce la sintesi proteica e induce l'apoptosi e la fagocitosi; ii) danno diretto virale (non ancora supportato da evidenze scientifiche); iii) il disuso muscolare, causato dall'immobilità forzata dal ricovero, che provoca atrofia, perdita della tensione specifica, diminuzione delle fibre di tipo II e peggioramento del VO₂max che a sua volta causa intolleranza all'esercizio; iv) l'ipossia che contribuisce anch'essa all'alterazione metabolica e alla perdita di massa muscolare; v) malnutrizione e vi) somministrazione di alcuni farmaci, al momento però la conoscenza su questi due aspetti è ancora limitata (Soares *et al.*, 2021).

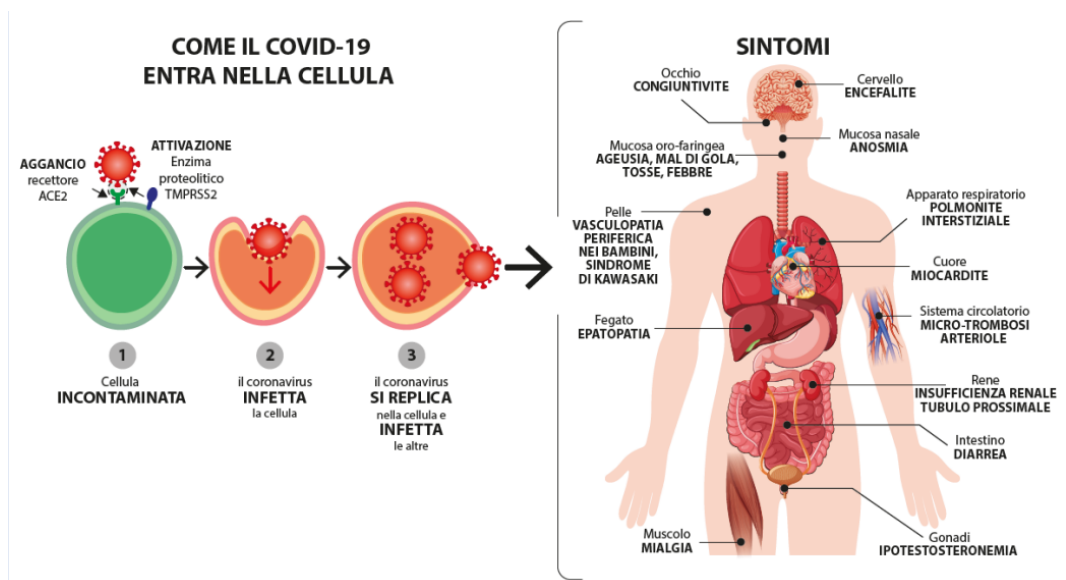


Figura 6: riassunto sintomi COVID-19

I sintomi finora descritti si manifestano principalmente nei soggetti di età adulta, quando il rischio di sviluppare la malattia in una forma più grave è maggiore. I bambini di età compresa tra i 3 e gli 11 anni rappresentano soltanto l'1-2% (al 2 Aprile 2020) degli affetti e la maggior parte di questi sono asintomatici, ma perché

sono così poco soggetti al SARS-CoV-2? Una possibile spiegazione, non certa però, potrebbe essere che il loro sistema immunitario non è ancora molto sviluppato e questo induce una minor risposta infiammatoria e l'assenza della tempesta citochinica, la quale è responsabile di molti sintomi di forma più grave (Triggle *et al.*, 2021); un'altra possibile spiegazione sembra essere la minor espressione di ACE2 nei bambini (Yuki, Fujiogi and Koutsogiannaki, 2020). Negli anziani invece la malattia si manifesta in forme più gravi probabilmente per la maggior frequenza di comorbidità legata ad una minore efficienza del sistema immunitario (Triggle *et al.*, 2021).

Finora si è analizzata la malattia come essa agisce ai danni del nostro organismo, ora andiamo a parlare di come il nostro organismo risponde all'attacco del virione. Sappiamo che i nostri sistemi di difesa sono molteplici ed entrano in gioco in momenti diversi in seguito al contatto con il virus. Il primo meccanismo di difesa che viene chiamato in causa è l'immunità innata, la quale viene attivata dai PRRs (*pattern recognition receptors*), costituiti dai recettori TLRs (*Toll-like receptors*) ... che riconoscono l'agente patogeno e innescano di conseguenza una cascata di reazioni che portano al rilascio di citochine come IL-1, IL-6, IFN- α ..., le quali inducono una risposta antivirale e attivano il secondo sistema di difesa. Quest'ultimo consiste nell'intervento da parte dell'immunità umorale, ovvero nella produzione di anticorpi specifici per attaccare le particelle virali che hanno infettato l'organismo, in particolar modo i loro target sono l'RBD nella proteina strutturale virale S e l'altra proteina strutturale N; la produzione di anticorpi viene segnalata già dopo 6 giorni dall'infezione, però i valori massimi si registrano dopo circa 28 giorni. In particolar modo si è notato che:

- IgA: hanno un picco di produzione 20-22 giorni post infezione
- IgM: il picco di produzione viene rilevato dopo 10-12 giorni dall'infezione però dopo alcuni pochi giorni si registra un calo di questa immunoglobulina
- IgG: picco dopo 21 giorni che tende a scomparire dopo 8 settimane dall'infezione

I livelli di produzione variano in base alla gravità del COVID-19, infatti nei casi più lievi il picco di produzione degli anticorpi è minore e ritardato rispetto ai casi

più gravi di COVID-19, dove viene registrato un picco maggiore e anticipato. Comunque questo argomento dev'essere ancora approfondito dato che sono stati riscontrati risultati contrastanti per quanto riguarda il picco di produzione e la permanenza degli anticorpi nell'organismo. Il terzo sistema di difesa consiste nella risposta cellulo-mediata, che vede il reclutamento dei linfociti T sia CD4+, ossia *helper* (i quali sono coinvolti anche nella risposta umorale), che CD8+, cioè citotossici che vanno ad attaccare direttamente le cellule infette. I linfociti T *helper* maggiormente coinvolti sono quelli di tipo Th1, i quali inducono un aumento di secrezione di IFN- γ contro le proteine strutturali virali S, N, M e anche contro le proteine non strutturali sempre del virione. Per quanto riguarda i linfociti T citotossici invece, questi rispondono sia con un incremento di IFN- γ che di TNF- α , stimolati sempre dai linfociti T *helper* Th1. La risposta cellulo-mediata si manifesta soprattutto nelle prime 2 settimane dall'infezione ed è direttamente proporzionale alla gravità del COVID-19.

Una complicanza che può compromettere il funzionamento corretto di questo meccanismo di difesa è il fatto che il virus SARS-CoV-2 può indurre la linfopenia, un segno clinico di minor incidenza, la quale consiste nella diminuzione dei livelli di linfociti, sia *helper* che citotossici (Triggle *et al.*, 2021).

2.3 LONG COVID

I sintomi legati all'infezione da SARS-CoV-2 possono continuare a manifestarsi per molto tempo, anche dopo la negativizzazione, generando così quello che viene definito *Long Covid*. In questo paragrafo si andrà ad approfondire questa tematica evidenziando le possibili conseguenze a lungo termine che il COVID-19 può indurre, anche se la ricerca in questo ambito non è ancora molto chiara. Innanzitutto andiamo a vedere la definizione di *Long Covid*; con questo termine infatti vengono incluse due condizioni differenti:

- *Post-acute COVID-19*: si ha quando i sintomi persistono dalle 4 alle 12 settimane dopo l'infezione.

- *Post-COVID-19 syndrome*: si manifesta quando i sintomi persistono oltre le 12 settimane dall'inizio dell'infezione (Yan, Yang and Lai, 2021).

Questa manifestazione a lungo termine dei segni clinici si può verificare in tutti i soggetti sopravvissuti all'infezione del virus, dunque anche in soggetti con sintomi lievi durante la fase acuta della malattia. Sono stati individuati dei possibili fattori di rischio che potrebbero facilitare la cronicità dei segni clinici e questi sono: i) età maggiore dei 50 anni, ii) presenza di comorbidità, iii) la manifestazione di almeno 5 sintomi differenti durante la fase acuta dell'infezione, iv) livello elevato dei biomarkers infiammatori, v) livello elevato di D-dimero (un prodotto della degradazione della fibrina, la quale è responsabile della formazione di coaguli) nel sangue, vi) il ricovero in terapia intensiva del soggetto o comunque tempi di ricovero prolungato, (Yong, 2021) e vii) asma già prima dell'infezione (Crook *et al.*, 2021). Questi fattori di rischio sono ancora oggetto di ricerca.

I sintomi del *Long Covid* sono rappresentati più frequentemente dalla persistente sensazione di fatica, dispnea, tosse, oppressione toracica, disfunzioni cognitive, problemi cardiovascolari, perdita dell'olfatto e gusto e un possibile danno a reni, sistema gastrointestinale... (Yan, Yang and Lai, 2021). Un report italiano ha riportato che l'87% dei soggetti che erano stati ricoverati presentavano almeno un sintomo persistente 60 giorni dopo le dimissioni; tra questi il 55% aveva almeno tre sintomi. Questi soggetti lamentavano inoltre un peggioramento nella qualità di vita ed una maggior difficoltà nello svolgimento delle attività quotidiane (Raveendran, Jayadevan and Sashidharan, 2021). Sono state proposte diverse ipotesi per individuare le cause che sviluppano il *Long Covid*: un danno tissutale diretto indotto dal virus, ipercoagulabilità del sangue ed una mancata regolazione del sistema immunitario, infatti sono stati trovati linfociti T autoreattivi in autopsie di soggetti deceduti da Covid (Desai *et al.*, 2022). Ora andiamo a vedere nello specifico i vari segni clinici che possono persistere a lungo termine in seguito all'infezione acuta:

1. **Sistema Respiratorio**: successivamente alle dimissioni dall'ospedale, per i pazienti che erano stati ricoverati si è notata una compromissione della capacità funzionale polmonare; inoltre dopo 6 mesi dall'infezione acuta è stata registrata una diminuzione del 25% della distanza percorsa nel test di

camminata per 6 minuti, durante il quale bisogna percorrere la distanza maggiore. Sono stati evidenziati anche danni persistenti tissutali (fibrosi) a livello polmonare tramite delle radiografie o tomografie al petto. È stato visto anche che l'entità della lesione polmonare che si protrae nel tempo è direttamente correlata con il tempo trascorso dai pazienti in ospedale, specialmente in terapia intensiva, infatti coloro che non hanno avuto bisogno di ventilazione meccanica durante il loro ricovero erano meno propensi a sviluppare danni polmonari a lungo termine o anche problematiche cardiovascolari post dimissioni dall'ospedale (Yan, Yang and Lai, 2021). Queste complicanze respiratorie possono portare a dispnea, ovvero alla difficoltà nel respirare, e questa comporta una diminuzione della capacità di diffusione di CO₂, del FEV1 (volume espirato forzatamente in 1 secondo) e della CVF (capacità vitale forzata), sintomi persistenti anche un mese dopo la dimissione dall'ospedale. Le possibili cause di queste complicanze a lungo termine sono la presenza di ARDS, i tempi di ricovero lunghi, la presenza di comorbidità polmonari pre-esistenti, che possono indurre una fibrosi nel tessuto polmonare generata dal danno infiammatorio (Crook *et al.*, 2021).

2. **Sistema Cardiovascolare:** nel paragrafo relativo alla patofisiologia si è visto come il COVID-19 può provocare problemi sia cardiaci sia a livello della microcircolazione, favorendo la formazione di microtrombi, danno ai capillari ed ai periciti, importanti per l'integrità dei capillari. Queste complicanze sono collegate alle alterazioni a livello polmonare viste in precedenza, infatti una scarsa capacità di diffusione può essere collegata ad una occlusione dei capillari alveolari, che provoca ipossia tissutale (Yan, Yang and Lai, 2021). I sintomi principali sono infiammazione del miocardio, dolore al petto, alterazioni del battito cardiaco come tachicardia o fibrillazione atriale e sindrome da tachicardia ortostatica posturale (POTS). Un'indicazione di possibili danni cardiaci è il livello elevato di troponina sierica. Per quanto riguarda la POTS questa potrebbe essere correlata anche ad un danno persistente a livello nervoso, principalmente al sistema nervoso autonomo, dove è espresso ACE2. Un danno diretto del

virus ai cardiomiociti può portare a coagulopatie (Crook *et al.*, 2021). Per quanto riguarda l'infiammazione al miocardio è stata notata tramite risonanza magnetica tra gli 11 giorni e i 53 giorni post dimissioni dall'ospedale e sembra essere indipendente da comorbidità e durata e gravità del COVID, comunque nell'81% dei casi viene risolta (Yan, Yang and Lai, 2021).

3. **Sistema Ematologico:** i danni a lungo termine che possono essere presenti a livello del sangue riguardano il rischio aumentato di sviluppare tromboembolia. I segnali che segnalano il rischio della presenza di questa sono elevati livelli di D-dimero e di proteina C-reattiva nel sangue e questi sono stati trovati alti anche 54 giorni dopo le dimissioni dall'ospedale nel 30% dei pazienti sopravvissuti. Nel 90% dei casi dopo 80 giorni circa i loro livelli tornano alla normalità. Nel sangue inoltre si registrano anche valori elevati di citochine, di leucociti, mentre si abbassano i livelli di linfociti e questi dati possono indicare anche un danno ad altri organi, causato dalle alterazioni ematiche (Yan, Yang and Lai, 2021). Per quanto riguarda la linfopenia, presente anche come sintomo acuto dell'infezione, questa può favorire lo sviluppo del *Long Covid* dal momento che un ridotto numero di linfociti favorisce l'infezione e in questo modo i sintomi possono protrarsi più a lungo dato che non c'è una risposta immunitaria adeguata (Yong, 2021). Successivamente alle dimissioni comunque l'incidenza dello sviluppo di tromboembolie sembra lieve, infatti è stato registrato un rischio dell'1,55% di tromboembolie venose, l'1,71% di tromboembolie arteriose e l'1,73% di sanguinamenti eccessivi e ricorrenti (Desai *et al.*, 2022).
4. **Sistema Renale:** durante la manifestazione dell'infezione acuta il rene è un organo che può essere coinvolto nel danno tramite, come già visto, l'infiammazione sistemica. Dato che ACE2 è espresso anche in quest'organo il danno può prolungarsi anche successivamente alla guarigione provocando un'insufficienza renale e diminuendo la velocità di filtrazione glomerulare. Il 33% dei soggetti dimessi dall'ospedale che manifestavano un danno renale acuto necessitano ancora di una terapia

sostitutiva renale, la quale però nel 90% dei casi dopo quasi 60 giorni dalle dimissioni non è più necessaria(Yan, Yang and Lai, 2021).

5. **Sistema Digestivo:** essendo ricco di ACE2 e furina, la quale aiuta a tagliare S1 e S2 favorendo così l'entrata del virus, questa parte dell'organismo è soggetta sia a danno acuto sia a complicazioni a lungo termine, probabilmente causate da un danno diretto del virus, dall'ipossia oppure dall'infiammazione sistemica. Dopo 5 settimane dalla guarigione dall'infezione è stata registrata una replicazione virale nel tratto gastrointestinale, favorendo il prolungamento di sintomi come diarrea, nausea, vomito e dolore addominale(Desai *et al.*, 2022). Problematiche in questa regione possono colpire non solo l'intestino ma anche pancreas, milza e fegato. Gli enzimi epatici rimangono elevati fino a 14 giorni dopo la guarigione, e un'alterata funzionalità d'organo può persistere fino a 2 mesi(Yan, Yang and Lai, 2021). Il danno alla milza può essere anche la causa della diminuzione dei livelli di linfociti B e T (Crook *et al.*, 2021).
6. **Alterazioni Metaboliche:** il COVID-19 può indurre anche un'alterazione del metabolismo del glucosio e provocare un'endocrinopatia simile al diabete mellito. La causa di tutto ciò è la presenza di ACE2 nelle cellule β del pancreas: i macrofagi possono infettare anche queste cellule e provocare una risposta autoimmune che porta ad alterazioni dell'omeostasi del glucosio, favorendo lo sviluppo del diabete di tipo I (Yan, Yang and Lai, 2021). Un'altra spiegazione è lo sviluppo della resistenza all'insulina dovuta all'infiammazione (Desai *et al.*, 2022). Si necessitano ulteriori ricerche per chiarire meglio le complicazioni a lungo termine del COVID-19 sul pancreas.
7. **Sistema Nervoso:** i sintomi principali che si manifestano a lungo termine a livello cerebrale sono: mal di testa, deficit di attenzione, problemi di memoria, affaticamento, stato di confusione e perdita di gusto e/o olfatto(Yan, Yang and Lai, 2021), per questi ultimi però sembra più plausibile un danno diretto al tessuto della cavità orale (Desai *et al.*, 2022). Possono verificarsi anche disturbi della salute mentale come ansia, depressione e PTSD (*post-traumatic stress disorder*), i quali sono indotti

soprattutto dalle situazioni vissute dai singoli individui come ricoveri, isolamenti, distanziamento sociale. I possibili meccanismi che inducono queste problematiche al SNC sono un danno diretto del virus data la presenza di ACE2 nell'encefalo, risultando in un'inflammatione del SNC anche cronica, oppure un danno indiretto dovuto all'ipossia, oppure il virus può alterare la permeabilità della barriera ematoencefalica permettendo così l'entrata di citochine e altre sostanze nell'encefalo e generare una situazione di inflammatione (Crook *et al.*, 2021). Un danno a lungo termine del SNC, soprattutto a livello del tronco encefalico può anche danneggiare altri sistemi dell'organismo: ed es. il centro cardiorespiratorio, se danneggiato, può causare i danni al sistema respiratorio e cardiovascolare. Per quanto riguarda l'affaticamento anche questo sembra essere dovuto ad un danno al SNA e questo sintomo porta ad una perdita di energia, motivazione e anche concentrazione. Il più probabile meccanismo di danno sembra essere l'ipossia, la quale può indurre un danno mitocondriale che a sua volta impatta sulla funzionalità neuronale provocando disfunzioni cognitive. L'ipossia può anche danneggiare la sostanza bianca e generare un ipometabolismo del talamo provocando la perdita di memoria (Yan, Yang and Lai, 2021).

8. **Sistema Muscolare:** 4-7 mesi dall'inizio dei sintomi della fase acuta si possono ancora riscontrare affaticamento, dolore muscolare, debolezza muscolare e intolleranza all'esercizio, soprattutto nei soggetti che erano ricoverati con PASC (*post-acute sequelae of COVID-19*). I meccanismi che inducono la persistenza di questi sintomi non sono ancora del tutto chiari, quelli ipotizzati sono l'inflammatione sistemica lieve persistente, l'inattività fisica, la carica virale ancora presente e l'ipossia (Soares *et al.*, 2021).

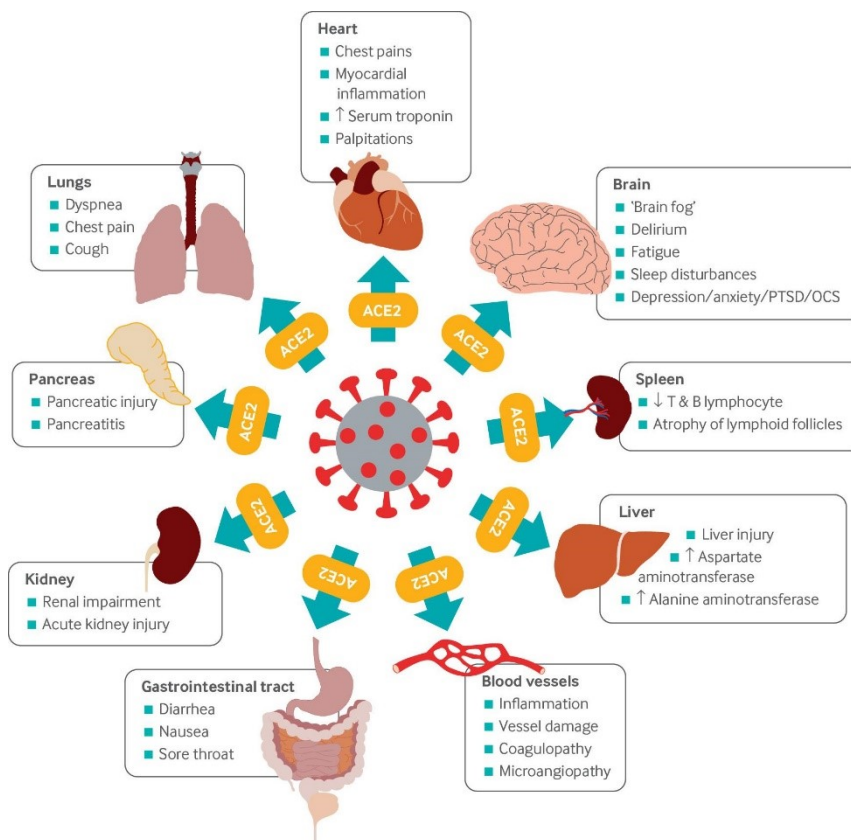


Figura 7: illustrazione dei sintomi del Long Covid

I bambini sembrano essere meno colpiti da sintomi persistenti, come per quelli durante la fase acuta, probabilmente perché sono anche meno soggetti ad un'infezione acuta di minor entità, come già visto. La complicazione peggiore che si può verificare in loro è la sindrome infiammatoria multisistemica (MIS), la quale può portare a una disfunzione di diversi organi e nel 75% dei casi necessita un ricovero in terapia intensiva; la mortalità è dell'1,9% e l'incidenza sembra essere di 316 casi su 1 milione (Desai *et al.*, 2022).

2.4 TERAPIE DISPONIBILI

Per i pazienti con forma grave della malattia COVID-19 sono stati proposti diversi trattamenti al fine di cercare di limitare e di eliminare l'infezione scatenata dal virus. Innanzitutto sono state attuate delle strategie di gestione dei ricoverati tramite l'utilizzo di terapie con O₂ in base alla gravità della malattia. Nei casi lievi, ovvero

quando il livello di saturazione di ossigeno del sangue era compreso tra il 94% e il 97%, tramite una cannula nasale oppure una maschera veniva somministrato ossigeno al soggetto non appena veniva ricoverato; nei casi di malattia moderata invece si ha una SpO₂ tra il 90% e il 94% e si ricorre all'utilizzo dell'HFNO (*high-flow nasal oxygen*) se i livelli di saturazione del sangue di O₂ non migliorano oltre il 92%; nei casi più gravi dove si ha SpO₂ minore del 90% si utilizza immediatamente terapia HFNO, però se i pazienti sono emodinamicamente instabili oppure non migliorano si ricorre all'intubazione, dunque si usa una ventilazione invasiva tramite via endotracheale (Parasher, 2021). In aggiunta ai trattamenti con la somministrazione di O₂ può essere abbinato l'uso combinato di due farmaci contemporaneamente; le principali combinazioni prevedono l'utilizzo del Remdesivir, un agente antivirale ad azione diretta che blocca la RNA polimerasi RNA-dipendente, con altri farmaci antivirali o anti-infiammatori, al fine di contrastare il virus durante la sua fase di replicazione e di limitare la risposta infiammatoria del nostro organismo contro l'infezione. Verranno riportate ora alcune terapie combinate con le informazioni relative a queste risalenti al 29 Marzo 2021:

- **Remdesivir + Baricitinib:** il secondo farmaco previene il rilascio di citochine pro-infiammatorie e dunque l'infiammazione sistemica. La terapia combinata di questi due porta ad una riduzione del periodo di ricovero ed ad un miglioramento dello stato clinico del paziente riducendo la necessità di ossigeno.
- **Remdesivir + Tocilizumab:** quest'ultimo farmaco agisce contro IL-6; l'utilizzo di questa terapia combinata però non ha dato i risultati sperati sia i termini di tempi di ricovero che di ricorso alla ventilazione assistita.
- **Remdesivir + Bamlanivimab:** questo secondo farmaco ha azione anti-infiammatoria, però anche questa terapia combinata non ha mostrato effetti positivi e di miglioramento della condizione di ricovero.
- **Remdesivir + Immunoglobulina iperimmune:** entrambi hanno azione antivirale. Non è stata però osservata una riduzione nella progressione della malattia.

- **Remdesivir + Interferone β 1a**: l'interferone ha attività sia antivirale sia anti-infiammatoria, ma l'uso combinato non ha portato a benefici additivi rispetto all'utilizzo del solo Remdesivir.
- **Bamlanivimab + Etesevimab**: sono entrambi anticorpi monoclonali (inattivano la proteina S virale impedendo così l'entrata del virus nella cellula ospite) e il loro utilizzo combinato dimostra una riduzione della carica virale, del tempo di ospedalizzazione e del rischio di assumere altre varianti del virus.
- **Baricitinib + Colchicine**: entrambi anti-infiammatori e la loro combinazione sembra migliorare le funzioni respiratorie dei pazienti e ridurre la produzione di citochine.

L'uso di farmaci antivirali è più efficace durante la prima fase della malattia, mentre i farmaci anti-infiammatori sono più efficaci nella fase sintomatica.

Al momento (29 Marzo 2021) solo tre terapie combinate sono state approvate: 1) Remdesivir + Baricitinib; 2) Casirivimab + Imdevimab e 3) Bamlanivimab + Etesevimab (Akinbolade *et al.*, 2022). Oltre a queste terapie combinate possono essere somministrati singolarmente altri farmaci come il dexametasone, un corticosteroide utilizzato come anti-infiammatorio che riduce il rischio di mortalità, soprattutto nei pazienti più gravi, e l'eparina, la quale ha un effetto anticoagulante, dunque evita lo sviluppo di trombi nei vasi. Un'altra strategia terapeutica possibile e studiata per rendere meno grave la condizione dei pazienti ricoverati è l'immunoterapia basata su anticorpi; questa comprende sia la plasmaterapia convalescente sia la terapia con anticorpi monoclonali. La prima delle due consiste nell'iniezione di plasma da un paziente ricoverato ad un altro infetto dal virus e questo trattamento dovrebbe riuscire a prevenire lo sviluppo della malattia e invertire il processo infiammatorio tramite l'azione diretta degli anticorpi contro il virus; su questo trattamento però ci sono riscontri contrastanti e non sono molto chiari gli effetti positivi come la riduzione della mortalità o la riduzione del rischio di ricevere una ventilazione assistita. La terapia con anticorpi monoclonali invece consiste nell'iniezione di anticorpi neosintetizzati in laboratorio oppure provenienti da un soggetto infetto; questo trattamento potrebbe essere molto utile soprattutto

per i pazienti anziani o per coloro che presentano un'alterazione del sistema immunitario, dunque sono maggiormente a rischio di sviluppare una forma più grave della malattia. L'azione degli anticorpi monoclonali consiste nel bloccare l'attività dei mediatori dell'infiammazione come IL-6, IL-2... Alcuni esempi di anticorpi monoclonali sono: il tocilizumab, antagonista dell'IL-6; l'Anakinra, antagonista dell'IL-1 e il suo utilizzo mostra una riduzione del rischio di essere ricoverati in terapia intensiva e del rischio di mortalità; il Secukinumab, il quale è antagonista di IL-17 e sembra migliorare soprattutto l'infiammazione ma non ha effetti sulla riduzione della mortalità; infine il Bamlanivimab e l'Etesevimab, visti in precedenza nella terapia combinata. Le ultime ricerche si stanno soffermando più che altro nella scoperta di anticorpi monoclonali che attacchino la proteina S del virus e in particolar modo il RBD. L'utilizzo di questa terapia però, nonostante sembri efficace, mostra qualche limitazione perché è molto costosa e necessita di un elevato tempo di lavoro, soprattutto se gli anticorpi devono essere sintetizzati in laboratorio.

Un ulteriore approccio alle terapie per il COVID-19 è quello dei trattamenti cellulari: la terapia con cellule staminali, la quale viene usata soprattutto nei casi gravi e nei pazienti con ARDS, e quella con cellule NK. Per quanto riguarda la prima, vengono prelevate cellule staminali da diversi tessuti del soggetto ed è ipotizzato che esse possano potenziare i linfociti, le cellule dendritiche e l'IL-10 che svolge un'azione anti-infiammatoria; gli effetti positivi di questa terapia sembrano essere la diminuzione del rischio di mortalità, la riduzione di eventi avversi dovuti al COVID, il miglioramento della funzione polmonare, la riduzione dei markers infiammatori e per ora non sono stati riscontrati gravi effetti collaterali. La terapia con cellule NK invece consiste nella trasfusione endovenosa di queste cellule isolate dal sangue di soggetti sani; la funzione delle cellule NK durante l'infezione virale è importante perché queste cellule agiscono direttamente contro le cellule infette andando ad eliminarle. Entrambe le terapie però sono ancora in fase sperimentale.

Infine l'ultimo approccio terapeutico contro l'infezione è rappresentato dall'uso di supplementi nutraceutici come la vitamina C e D, le quali potrebbero aiutare il sistema immunitario dei pazienti infetti. Infatti la vitamina D tende a regolare i

livelli dei markers infiammatori e la proteina C-reattiva; la vitamina C migliora le funzioni endoteliali e come lo zinco e la melatonina ha effetti favorevoli sulla proteina C-reattiva e IL-10. Anche per questa terapia sono necessari ulteriori studi per arrivare a stabilire con certezza se l'assunzione corretta di supplementi può aiutare realmente contro l'infezione da SARS-CoV-2 (Niknam *et al.*, 2022).

2.5 VACCINAZIONE CONTRO IL SARS-CoV-2

Successivamente allo scoppio della pandemia causata dal virus SARS-Cov-2 è cominciata la ricerca per lo sviluppo di un vaccino che riuscisse a neutralizzare l'azione del virione. La campagna vaccinale in diverse nazioni è cominciata alla fine del 2020 ed è stata eseguita utilizzando vaccini approvati prodotti da diverse case farmaceutiche. Andremo ora ad analizzarli e a valutare la loro efficacia. I vaccini principali che sono stati approvati possono essere divisi in 2 gruppi: i vaccini a mRNA ed i vaccini basati su adenovirus; al primo gruppo appartengono quello sviluppato da Pfizer e quello creato da Moderna. Il vaccino Pfizer è stato formulato con nanoparticelle lipidiche e modificato tramite nucleosidi; agisce creando una risposta anticorpale nell'organismo a cui viene iniettato contro la proteina strutturale S del virus, dunque viene impedito al virione di legarsi ad ACE2. Il vaccino Moderna ugualmente è stato formulato con particelle lipidiche e modificato con nucleosidi incapsulati e anch'esso induce lo sviluppo di anticorpi contro il virus, inoltre stimola anche la risposta dei linfociti T CD4+ e CD8+. Al gruppo dei vaccini adenovirus fanno parte quello sviluppato da AstraZeneca, quello formulato da Johnson & Johnson e il vaccino Sputnik V; i primi due differiscono tra loro perché il primo è stato sviluppato utilizzando un vettore virale di adenovirus dello scimpanzé mentre per il secondo è stato usato un vettore virale adenovirus ricombinante umano. Entrambi i vaccini comunque agiscono contro la proteina S del virus grazie alla produzione della stessa nell'organismo quando il vaccino viene iniettato, in questo modo quando tale proteina si ripresenterà il sistema immunitario sarà già in grado di affrontarla (Francis *et al.*, 2022). Lo Sputnik V invece contiene due vettori virali differenti adenovirus differenti dalla 1° dose alla 2°. Esiste anche un vaccino basato su proteine, dunque appartenente ad un gruppo diverso dai due

appena visti, il Novavax; codesto è formato da nanoparticelle proteiche della proteina S del virus. Infine c'è anche un'ultima categoria, ovvero quella dei vaccini inattivati a cui appartiene ad esempio il Covaxin, il quale è formato da un intero virione inattivato (Prakash, 2022).

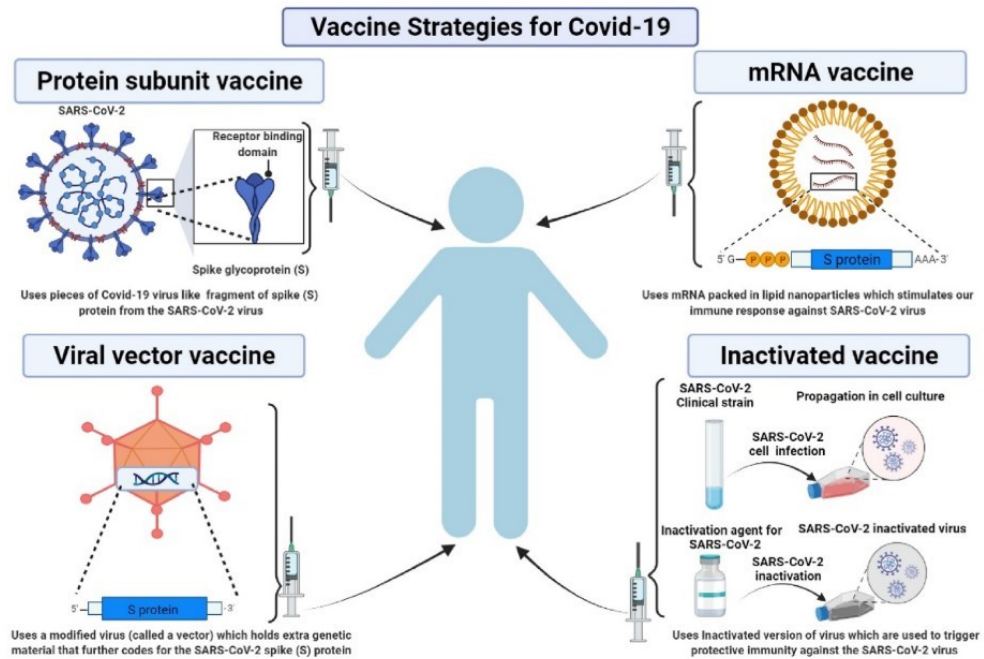


Figura 8: illustrazione delle diverse tipologie di vaccini (Prakash, 2022)

Dopo aver visto come sono composti i vaccini e come agiscono andiamo a valutare la loro efficacia sulla popolazione. Sono stati effettuati studi che analizzano la VE (*vaccine effectiveness*) dopo un ciclo vaccinale completo, dunque 2 dosi (si considerano tutte le tipologie di vaccino). I dati che verranno qui sotto presentati risalgono al periodo di tempo che intercorre tra il 6 Agosto 2020 e il 6 Ottobre 2021 e fanno riferimento agli effetti a breve termine dei vaccini. Per quanto riguarda il primo caso, ossia 2 dosi, è stata riscontrata una VE dell'89,1% contro il rischio di infezione; contro il rischio di ospedalizzazione invece è stata individuata una VE del 97,2%; una VE del 97,4% è stata calcolata contro il rischio di venire ricoverati in terapia intensiva; infine per la prevenzione contro il rischio di morte si è vista una VE del 99%(Zheng *et al.*, 2022).

Si sono svolte ricerche anche per valutare la VE dei diversi vaccini che sono stati sviluppati e approvati, vediamo i risultati che si sono ottenuti (dati sempre ottenuti tra il 6 Agosto 2020 e 6 Ottobre 2021): per quanto concerne il vaccino Pfizer questo ha fatto registrare una VE del 91,2% contro il rischio di contrarre l'infezione, del 97,6% contro il rischio di venire ricoverati e del 98,1% contro il rischio di andare incontro alla morte; per il resto dei vaccini sono stati considerati pochi studi dunque i risultati sono da considerare mantenendo delle precauzioni, comunque andiamo a vederli: il vaccino Moderna ha ottenuto una VE del 98,1% contro il rischio di infezione e l'AstraZeneca ha una VE dell'88,6% contro l'infezione (Zheng *et al.*, 2022). In un altro studio (Prakash, 2022) sono stati registrati risultati simili (vedi figura 9) per questi vaccini (sempre considerando 2 dosi), infatti Pfizer ha mostrato un'efficacia del 94,6% contro il rischio di infezione, Moderna del 94,1%, AstraZeneca del 90%, Johnson & Johnson del 66,1% (singola dose), Sputnik V del 91,6%, Novavax dell'89,7% e Covaxin del 77,8%. L'efficacia è stata misurata anche contro le varianti del virus (vedi figura 10); prima di andare a vedere i risultati ottenuti parliamo un po' di queste mutazioni che il virus originario subisce generando in questo modo delle varianti. Nel Settembre del 2020 è stata registrata nel Regno Unito la prima variazione del virus, denominata variante α , la quale contiene la maggior parte delle mutazioni nella proteina virale S che la rendono maggiormente affine al legame con il recettore di ACE2 (quindi maggior infettività) e riesce ad evitare le difese immunitarie in un modo migliore. La seconda variante è stata scoperta nell'Ottobre 2020 in Sud Africa ed è denominata come variante β ; anch'essa presenta la maggior parte delle mutazioni nella proteina S e queste le permettono di essere più facilmente trasmissibile, di evitare le difese immunitarie e di avere una minore sensibilità verso gli anticorpi. La terza variante, quella γ , è stata scoperta anch'essa alla fine del 2020 (in Novembre) in Brasile; presenta anche lei delle mutazioni che le permettono di avere una trasmissibilità maggiore di 1,4-2,2 volte rispetto al virus originale e una carica virale 10 volte maggiore rispetto sempre alla variante originale (Malik *et al.*, 2022). La quarta variante è stata scoperta in India nel Dicembre del 2020, viene chiamata δ e grazie alle mutazioni presenti sempre nella proteina S ha una maggior resistenza contro i linfociti T, ha una maggior patogenicità, una maggior resistenza agli anticorpi e una maggior

trasmissibilità(Hadj Hassine, 2022). Infine l'ultima variante, quella più recente, è la variante o (omicron) scoperta nel Novembre 2021; contiene un maggior numero di mutazioni rispetto alle altre varianti, comunque ne condivide molte. Grazie a queste riesce ad avere un'infettività maggiore (grazie alla maggiore affinità con recettore ACE2), sembra sia 2 volte maggiore rispetto a variante δ e un'augmentata evasione all'immunità, tutto questo grazie anche a un taglio della proteina S più frequente(Araf *et al.*, 2022). Dopo aver compiuto un piccolo excursus sulle diverse varianti andiamo a vedere i valori dell'efficacia dei vaccini contro queste mutazioni del virus originale: nei confronti della variante α AstraZeneca ha una VE del 74,5%, Pfizer del 93,7% e Novavax dell'85,6%; contro la variante β si ha una VE del 10% per quanto riguarda AstraZeneca, del 64%-66% per Johnson & Johnson, del 95% per Pfizer (ma questa è contro la mortalità e rischio di COVID-19 grave) e del 60,1% per Novavax; per la variante δ si è ottenuta una VE del 67% per AstraZeneca, del 71% per Johnson & Johnson (contro ospedalizzazione però), dell'88% per Pfizer, dell'83,1% per Sputnik V e del 65,2% per Covaxin; infine contro la variante γ si è registrata una VE del 69% per Johnson & Johnson e per Sputnik V tra il 78,6%-83,7%. Non tutti i vaccini sono stati menzionati per ciascuna variante perché non si hanno ancora dati certi sulla loro efficacia contro queste varianti (Prakash, 2022). Per quanto riguarda la variante o (omicron) sono presenti ancora pochi dati su questo tema; uno studio effettuato in USA (Lauring *et al.*,2022) ha analizzato l'efficacia dei vaccini mRNA contro quest'ultima variante: 2 dosi di questi vaccini (o Pfizer o Moderna) mostrano una VE del 65%, mentre l'aggiunta della dose booster porta la VE all'86%. Un altro studio eseguito in UK (Andrews *et al*, 2022) ha mostrato dei risultati leggermente diversi; infatti considerando 2 dosi di Pfizer si ha una VE del 65,5%, con 2 dosi di Moderna una VE del 75,1% mentre con 2 dosi di AstraZeneca non si nota nessuna protezione. La VE di 2 dosi AstraZeneca con 1 dose booster di Pfizer sale al 62,4% mentre se il booster è eseguito con Moderna allora la VE è del 70,1%; se si eseguono 3 dosi con Pfizer la VE è del 67,2%, se si effettuano 2 dosi Pfizer e 1 Moderna la VE è del 73,9%; se si somministrano 2 dosi Moderna e 1 Pfizer la VE risulta essere del 64,9%, infine se le 3 dosi vengono effettuate tutte con Moderna si ha una VE del 66,3%.

Ref	Name of Vaccines	Type of Vaccines	Vaccines Developer	Clinical dose regimen	Efficacy on original variants of SARS CoV2	Country
(Voysey et al., 2021) (Knoll and Wonodi, 2021) [23,24]	(University of Oxford/AstraZeneca) AZD1222	Viral vector (ChAdOx1-5)	University of Oxford/AstraZeneca	2 Doses (4 weeks apart)	Overall, 70.4% (95% CI 54.8–80.6) 2-standard dose: 62.1% (95% CI 41.0–75.7) Low dose + standard dose: 90.0% (95% CI 67.4–97.0)	UK
(Tehrani and Sajadi, 2021) [32]	(Johnson and Johnson) Ad26.COV2. S	Viral vector-based (Ad26)	Johnson and Johnson (J&J)	1 Dose	66.9% (95% CI 59.0–73.4) ≥60 years old (95% CI, 61.6–86.0)	USA
(Logunov et al., 2021) [41]	Gamaleya (Sputnik V)	Adeno based rAd26+rAd5 (Viral vector) (Genetically modified virus)	Gamaleya Research Institute, Russia	2 Doses (3 weeks apart)	91.6% (95% CI 85.6–95.2)	Russia
[45]	CanSino (Convidecia)	recombinant adenovirus type-5 (Ad5) vector	Beijing Institute of Biotech and CanSino Biological	1 Dose	65.7% (As per company own claim) Unpublished	China
(Polack et al., 2020) [48]	Pfizer (BNT162b2)	mRNA	Pfizer and BioNTech	2 Doses (3 weeks apart)	94.6% (95% CI 89.9–97.3)	USA and Germany
(Baden et al., 2021) [54]	Moderna (mRNA-1273)	Encapsulated mRNA (Part of virus genetic code)	Moderna and NIAID	2 Doses (4 weeks apart)	94.1% (95% CI 89.3–96.8; p < 0.001)	USA
(Heath et al., 2021) [60]	Novavax/ Covovax (NVX-CoV2373)	Protein subunit	Novavax (Gaithersburg, USA)	2 doses (3 weeks apart)	89.7% (95% CI 80.2–94.6)	USA
[64]	Corbevax	Protein subunit	Texas Children's Hospital and Baylor College of Medicine	2 Doses (4 weeks apart)	Over 90% effective (As per company own claim) Full data Unpublished	USA
(Ella et al., 2021) [68]	Covaxin	Inactivated	Bharat BioTech	2 Doses (4 weeks apart)	77.8% (95% CI 65.2–86.4)	India

Figura 9: tabella riassuntiva VE vaccini contro la variante originale di Wuhan di SARS-CoV-2 (Prakash, 2022)

DIFFERENT TIMES AND CIRCUMSTANCES. DATA ARE SHOWING THE EFFECTIVENESS OF VACCINES AND REAL FOR THE VACCINE EFFICACY.

S. No	(Genetic Variants of SARS CoV2)	First Identified	Spike protein substitutions (Mutations)	(University of Oxford/AstraZeneca) AZD1222	(Johnson and Johnson) Ad26.COV2. S	Pfizer (BNT162b2)	Gamaleya (Sputnik V)	Novavax NVX-CoV2373	Covaxin (Bharat Biotech)
1	Original Wuhan reference strain	China, December 2019	References strain	55–81% (Voysey et al., 2021) [23]	66% (Tehrani and Sajadi, 2021) [32]	95% (Polack et al., 2020) [48]	91.6% (Logunov et al., 2021) [41]	89.7% (Heath et al., 2021) [60]	77.8% (Ella et al., 2021) [68]
2	B.1.1.7 (Detected in UK) 20I/501.Y.V1 (Alpha)	United Kingdom	69del,70del,144del, N501Y, A570D, D614G, S982A, D1118H, K1191 N, P681H, T716I	74.5% (Davies et al., 2021) [26]	Unknown	*93.7% effectiveness (Lopez Bernal et al., 2021) [30]	Unknown	85.6% efficacy (Heath et al., 2021) [60]	Unknown
3	B.1.351 (Detected in SA) 20H/501.V2 (Beta)	South Africa	D80A, D215G, 241del, 242del, 243del, N501Y, D614G, A701V, K417 N, E484K	10 (Madhi et al., 2021) % [28]	64–66% in USA (Shrestha, 2021) [33]	*95% effective against severe disease and death [34]	Virus-neutralizing activity with 3.1-fold (Gushchin et al., 2021) [42]	60.1% (Mahase, 2021b) [61]	Unknown
4	B.1.617.2 Delta Variants 21A/S:478K (Delta)	India	L452R, D614G, P681R, D950 N, T478K,	*67.0% effectiveness after two doses (Lopez Bernal et al., 2021) [30]	*71% effectiveness against hospitalization, 95% effective against death [34]	*On 2 dose 88% effectiveness (Lopez Bernal et al., 2021) [30]	*83.1% effective [43]	6-fold higher in cross-reactive functional antibodies [62]	65.2% (Ella et al., 2021) [68]
5	P.1 (Gamma) 20J/501Y.V3	Brazil/ Japan	E484K, K417T, N501Y D614G, H655Y, T1027I	Unknown	69% (Sadoff et al., 2021) [35]	Unknown	*Effectiveness of 78.6–83.7% after 2 doses [43]	Unknown	Unknown

Figura 10: tabella riassuntiva VE vaccini contro le diverse varianti del virus (Prakash, 2022)

L'efficacia dei vaccini comunque dipende da diversi fattori come lo stato del ciclo vaccinale, l'età, il genere... della popolazione e la severità dell'epidemia al momento della somministrazione dei vaccini (Zheng *et al.*, 2022). Per i risultati a

lungo termine della VE sono stati riscontrati valori differenti; per tutti i vaccini che sono stati presi in considerazione (Pfizer, Moderna, AstraZeneca e Johnson & Johnson) è stato registrato un calo dell'efficacia di questi nel periodo che va da 1 mese a 6 mesi dopo la somministrazione dell'ultima dose. Di media si è vista una diminuzione di circa 10 punti percentuali però questa varia in base al tipo di popolazione considerata; infatti è stato notato che nei soggetti che hanno avuto una forma di COVID-19 più grave l'efficacia del vaccino diminuisce in maniera minore rispetto alle manifestazioni meno gravi della malattia. Inoltre i vaccini sembrerebbero fornire una protezione più scarsa contro le diverse varianti del virione nel lungo termine. In termini numerici per i casi più gravi di COVID-19 l'efficacia del vaccino sembra rimanere oltre il 70% fino ai 6 mesi successivi all'ultima dose, mentre dopo questo periodo di tempo questo valore diminuisce del 10% circa; discorso diverso per i casi meno gravi per i quali si è registrato un calo di circa il 21% nell'efficacia però riguardo quest'ultimo risultato non si ha molta certezza perché i dati che sono stati raccolti erano eterogenei.

La protezione immunologica indotta dal vaccino cala dopo un periodo di tempo e questa osservazione è supportata anche dal fatto che in seguito alla somministrazione della dose booster viene registrato un nuovo aumento dell'efficacia del vaccino. Inoltre, le nuove varianti che si generano del virus possono superare le difese immunitarie dell'organismo. Non bisogna però escludere dei possibili bias che possono portare a sottostimare l'efficacia dei vaccini, come il fatto che le persone vaccinate, sentendosi al sicuro dal virus, prestano meno attenzione alle precauzioni che dovrebbero ancora essere rispettate (Feikin *et al.*, 2022).

Per cercare di aumentare l'azione protettiva dei vaccini in diversi stati è stata eseguita la prima dose con un tipo di vaccino mentre la seconda con un altro. Questa strategia è stata vista per la prima volta in Germania nel Marzo 2021, quando era stata momentaneamente vietata la somministrazione di AstraZeneca, di conseguenza coloro che avevano fatto la prima dose con questo vaccino sono stati sottoposti alla somministrazione di un altro vaccino al momento della seconda dose. Il mix di vaccini potrebbe essere utile per generare una risposta immunitaria maggiore, infatti questa strategia è stata incrementata quando si sono presentate le

diverse varianti del virus, e per risolvere la scarsità di alcuni vaccini nei paesi più poveri. Vediamo i risultati di alcuni studi al riguardo: utilizzando il mix di AstraZeneca e Pfizer si ha un maggior aumento di IgA e IgG (11,5 volte maggiore) e dell'immunità umorale con le 2 diverse dosi rispetto alla somministrazione dello stesso vaccino. Un altro studio conferma questo aumento della difesa immunitaria, infatti tramite la somministrazione come 1° dose di un vaccino a vettore virale e come 2° dose di un vaccino mRNA si è visto un aumento significativo di IgG, linfociti T CD4+, CD8+ e immunità umorale. I meccanismi che portano a questo risultato non sono ancora del tutto chiari, comunque è stata proposta una possibile spiegazione, la quale si basa sul fatto che diversi tipi di vaccini possono stimolare in modo differente il sistema immunitario dell'organismo e di conseguenza la risposta umorale e anticorpale sembra risultare maggiore (Rashedi *et al.*, 2022). In conclusione, nonostante alcuni risultati che sembrano scoraggianti vista la diminuzione dell'efficacia dei vaccini nel tempo, si può affermare che la difesa contro l'infezione attuata tramite il ciclo vaccinale completo è sicura ed efficace soprattutto contro il rischio di mortalità e di ospedalizzazione, anche se non elimina completamente il rischio di infezione.

CAPITOLO III

COVID-19: RELAZIONE CON L'ATTIVITÀ FISICA

3.1 GLI EFFETTI DEL LOCKDOWN SUL LIVELLO DI ATTIVITÀ FISICA DELLA POPOLAZIONE

All'inizio dell'anno 2020 l'infezione da SARS-CoV-2 si è diffusa in tutto il mondo dando vita ad una pandemia e ciascuna nazione ha dovuto adottare delle strategie per cercare di limitare la diffusione dell'infezione e salvaguardare in questo modo la salute della propria popolazione. Oltre ad invitare caldamente le persone a seguire le norme igieniche come lavarsi le mani, indossare le mascherine, etc., quasi tutti gli stati hanno indetto un periodo di lockdown durante il quale rimanevano aperte soltanto le attività essenziali come supermercati, farmacie, etc., mentre tutti gli altri luoghi di lavoro chiudevano e di conseguenza molti lavoratori sono stati costretti a stare a casa. Le persone quindi si sono viste private della possibilità di uscire di casa e di svolgere attività fisica (PA, *physical activity*), la quale è definita dalla WHO (*World Health Organization*) come qualsiasi movimento del corpo generato dai muscoli scheletrici che richiede un dispendio di energia, quindi include anche le attività svolte lavorando, giocando, dedicandosi alle faccende domestiche.... In questo paragrafo si vedrà come questo periodo di confinamento abbia influenzato le abitudini delle persone, in particolar modo il loro livello di PA. Parlando nello specifico dell'Italia ci sono stati degli studi che hanno analizzato le variazioni di PA della popolazione del nostro Paese durante il periodo di lockdown, che nello specifico è avvenuto dal 9 marzo 2020 al 3 maggio 2020. Si è visto che soprattutto per i soggetti a rischio, cioè coloro che presentano comorbidità, questo periodo ha provocato effetti negativi sulla loro salute che già non era in uno stato ottimale. I risultati di differenti ricerche sono a volte contrastanti, infatti in alcuni casi è stato registrato il mantenimento o addirittura un aumento di PA durante il periodo di confinamento, però bisogna analizzare il campione considerato, il quale era composto da persone attive già nel periodo precedente al lockdown, che avevano già consapevolezza dell'importanza della PA sulla salute fisica e mentale e l'hanno mantenuta anche in condizioni di quarantena. Considerando i soggetti diabetici

sono stati ottenuti risultati contrastanti perché alcuni mostravano una riduzione di PA e nonostante ciò un miglioramento nel controllo glicemico, probabilmente dovuto ad una routine quotidiana stabile e ad uno stile di vita regolare; altri hanno riscontrato un peggioramento del controllo glicemico forse dovuto proprio alla riduzione di PA associata ad una dieta non corretta. I soggetti con malattie neuromuscolari che hanno svolto PA durante il lockdown non hanno mostrato peggioramenti. Da sottolineare anche l'importanza della PA per il benessere mentale e non soltanto fisico, infatti durante il periodo di quarantena sono stati riscontrati stati di depressione, ansia... e questi possono essere migliorati con lo svolgimento di PA, d'altro canto questi stati psicologici alterati però possono anche influenzare negativamente lo svolgimento di PA inducendo una riduzione della motivazione (Zaccagni, Toselli and Barbieri, 2021). Un altro studio ha valutato il livello di PA in un campione della popolazione italiana composto da 317 partecipanti durante il periodo di confinamento tramite due questionari: l'IPAQ (*International Physical Activity Questionnaire*) e il PGWB-S (*Psychological General Well-Being index-short version*). Nel primo questionario veniva indagato il livello di PA svolto, diviso in attività lieve, moderata e vigorosa tramite il consumo dei MET (equivalente metabolico); con il secondo questionario si valutava l'aspetto psicologico dei soggetti e il punteggio era tanto maggiore quanto meglio si sentiva la persona. I risultati mostrano un livello di PA elevato soprattutto nei giovani da 18 a 30 anni, i quali costituiscono il 66% del campione, e il motivo sembra essere principalmente l'aumento delle attività casalinghe e il maggior tempo libero posseduto dalle persone, il quale viene impiegato attivamente. Questi risultati sono contrastanti rispetto a studi di altri Stati che riportavano invece una diminuzione di PA con il lockdown e questo potrebbe essere spiegato da alcune limitazioni di questo studio, ovvero il piccolo campione considerato, l'eterogeneità del campione e la mancanza di dati del livello di PA precedente al lockdown. Anche per quanto riguarda il secondo questionario sono stati ottenuti punteggi elevati, dunque lo stato di benessere psicologico del campione considerato era buono e questo è probabilmente dovuto alla correlazione con gli elevati livelli di PA e con il momento in cui è stato somministrato il questionario, ossia quando il momento delle riaperture era vicino e i soggetti positivi al COVID-19 cominciavano a

diminuire, di conseguenza le persone erano tornate ad uno stato psicologico positivo (Guidetti *et al.*, 2021). Per quanto riguarda altri Stati è stata eseguito un lavoro di revisione di 66 studi che includevano in totale 86981 partecipanti tra i 13 e gli 86 anni (Stockwell *et al.*, 2021), nei quali erano compresi sia adulti e bambini sani che adulti e bambini presentanti comorbidità. Analizzando tutti gli studi considerati si è constatata una diminuzione del livello di PA e un aumento dei SB (*sedentary behaviours*), ossia attività che consumano meno di 1,5 MET, nonostante le raccomandazioni fatte dai vari governi e dalla WHO (*World Health Organization*), quindi questi risultati sono contraddittori rispetto a quelli visti in Italia. In alcuni studi comunque è stato registrato un aumento delle attività quotidiane casalinghe, considerate anch'esse attività fisica dalla WHO, però probabilmente non sono sufficienti ad aumentare il livello complessivo di PA. In alcune ricerche è stata dimostrata una maggiore diminuzione di PA nei soggetti che erano maggiormente attivi nel periodo precedente al lockdown e questo può essere spiegato dal fatto che, essendo abituati ad attività di intensità elevate, queste erano difficilmente replicabili durante il confinamento a casa. L'aumento dei SB a discapito della PA è grave soprattutto per i soggetti con problemi di salute, per i quali lo svolgimento regolare di attività fisica è importante perché coadiuvare i trattamenti contro le diverse malattie, aiutando a migliorare la funzione del sistema immunitario, attraverso un effetto anti-infiammatorio, migliorando la sensibilità all'insulina... Oltre che apportare benefici dal punto di vista fisico, come già detto, la PA aiuta anche la salute mentale, la quale può essere stata alterata durante il periodo di lockdown con sviluppo di ansia, depressione e altri disturbi psicologici.

Le motivazioni del calo dei livelli di PA possono essere molteplici: innanzitutto la chiusura delle strutture da parte dei governi dove si può svolgere sport; la diminuzione delle possibilità da parte delle persone di muoversi (ad esempio camminare per andare a lavoro, muoversi per commissioni...); mancanza di motivazione per lo svolgimento di PA a casa; tempo libero impiegato preferibilmente in attività sedentarie. Alcune limitazioni sono comunque presenti in questi studi come ad esempio le differenti restrizioni tra Stato a Stato, l'utilizzo di questionari soggettivi per misurare il livello di PA e SB, l'incapacità delle persone di saper distinguere sport e PA perché magari alcuni non considerano le

attività casalinghe come PA, infine la limitata conoscenza delle informazioni demografiche (Stockwell *et al.*, 2021). In conclusione si può affermare che è di estrema importanza invertire i risultati qui sopra citati, ossia bisogna cercare di diminuire i SB e aumentare la PA sia per eventuali futuri lockdown (dove ci potrebbe essere un'ulteriore diminuzione dei livelli di PA) sia soprattutto perché l'attività fisica porta ad un miglioramento generale dello stato di salute degli individui (riduce il rischio di sviluppare ipertensione, infarto, diabete, obesità, migliora la sensibilità all'insulina, la salute mentale, la salute delle ossa...), in particolar modo per i soggetti che sono più a rischio dal punto di vista della salute fisica. Comunque bisognerebbe incentivare le persone ad aumentare i loro livelli di PA indipendentemente dalla presenza del lockdown, dal momento che essa porta benefici all'intero organismo ed è il primo strumento utile per vivere una vita in maggior salute. Da sottolineare anche che questo periodo di lockdown è stato istituito per combattere la pandemia ed esso può essere efficace nel breve periodo, ma nel lungo periodo può portare addirittura a conseguenze peggiori dal momento che, inducendo una diminuzione di PA, può causare severe conseguenze per la salute generale delle persone.

3.2 L'INFLUENZA DEL LOCKDOWN E DELL'INFEZIONE VIRALE NEGLI SPORTIVI

Dopo aver visto gli effetti del lockdown sulla popolazione generale vediamo invece gli effetti della pandemia su una particolare fetta della popolazione, ovvero su coloro che praticano sport ad alto livello. Si andranno a valutare sia le conseguenze indotte dall'infezione da SARS-CoV-2 sia gli effetti della quarantena forzata sulle loro prestazioni fisiche. Inizialmente verrà trattato il primo punto, dunque si vedrà se l'infezione virale abbia provocato un peggioramento nella prestazione degli atleti. Il primo studio considerato riguarda la valutazione della fitness cardiorespiratoria (CRF) di pallavolisti in seguito all'infezione; il campione era costituito da 16 atleti della prima divisione serba di pallavolo e tutti avevano contratto l'infezione recentemente e non manifestavano sintomi al momento del test (Milovancev *et al.*, 2021). Quest'ultimo era composto da più parti: dalla

misurazione della composizione corporea; dall'ECG; dalla misura della funzione respiratoria tramite FEV1 (volume d'aria espirato forzatamente in 1"), FVC (capacità vitale forzata) e MVV (massima ventilazione volontaria); dal test della CRF (*cardiorespiratory fitness*), consistente in una corsa incrementale su treadmill partendo da una velocità di 8 km/h e aumentandola di 1,5 km/h ogni 90". Durante il test della CRF sono state misurate diverse variabili come il VO₂max, la FC, il VO₂ (volume di O₂ inspirato al minuto), il VCO₂ (volume di CO₂ espirato al minuto), la VE (ventilazione respiratoria), il lavoro svolto (WE), il rapporto di scambio respiratorio (RER) e l'assorbimento di O₂ per battito cardiaco (*O₂ pulse*); tutte queste variabili sono state misurate a riposo, al picco dell'esaurimento, durante la prima e la seconda soglia ventilatoria e ad ogni minuto di recupero (3' in totale). Il tempo medio necessario al raggiungimento dell'esaurimento è stato di 9,4±1,4 minuti, un valore comunque normale, così come il VO₂max è rimasto nei valori normali; il raggiungimento delle due soglie ventilatorie (VT1 e VT2) invece è peggiorato, infatti nel test la VT1 era al 73% del VO₂max e la VT2 al 92,5% del VO₂max, mentre normalmente la prima si aggira tra il 40% e il 60% del VO₂max e la seconda si trova tra il 60% e il 90%. Per quanto riguarda le altre variabili si è registrato un peggioramento anche nella VE, VCO₂, RER e *O₂ pulse*. Dunque sembrerebbe che l'infezione da SARS-CoV-2 possa inficiare la prestazione sportiva peggiorando soprattutto i parametri cardiorespiratori.

Un altro studio che ha provato ad indagare gli effetti dell'infezione sulla performance sportiva ha considerato come campione dei calciatori professionisti (Savicevic *et al.*, 2021). L'obiettivo di tale studio era quello di confrontare la MRP (*match running performance*) del periodo pre-COVID con quella post-COVID tra atleti che hanno contratto l'infezione e compagni di squadra che non hanno contratto il virus. I partecipanti allo studio erano 47 giocatori della serie A croata divisi in 2 gruppi: 31 di questi hanno avuto il COVID-19 mentre 16 non sono stati infettati. I calciatori positivi al virus (74%) hanno seguito l'isolamento di 10-14 giorni in base alla gravità dei sintomi, dopodiché hanno seguito il protocollo RTP (*return to play*) che prevedeva un lavoro individuale per un minimo di 7 giorni fino a 4 settimane e delle visite mediche come ECG e CMR (risonanza magnetica cardiaca); i calciatori, in seguito all'infezione, non hanno partecipato a sedute di

allenamento con i compagni e non hanno giocato delle partite per un periodo medio di 7 giorni, uno scenario non ideale perché probabilmente necessitavano di maggior tempo per rientrare in forma. Per gli asintomatici (26%) è stato svolto un lavoro di forza ed uno aerobico a casa durante l'isolamento. La MRP viene calcolata tramite diverse componenti: la distanza totale percorsa, la distanza percorsa a differenti velocità (bassa intensità, corsa, corsa ad alta intensità, velocità, sprint), il numero di accelerazioni e decelerazioni totali e infine il numero di accelerazioni e decelerazioni ad alta intensità eseguite. I risultati ottenuti hanno mostrato una situazione invariata tra pre- e post- COVID-19 per quanto riguarda la distanza totale percorsa, la distanza percorsa a differenti velocità, il numero totale di accelerazioni e decelerazioni e il numero di decelerazioni ad alta intensità. C'è stato un peggioramento nelle accelerazioni ad alta intensità e questo potrebbe essere dovuto al fatto che nel RTP venga recuperata soltanto la condizione aerobica e non quella anaerobica, la quale viene allenata soprattutto in condizioni di gioco simulate che si ottengono allenandosi con il resto della squadra; da queste esercitazioni sono stati esclusi i giocatori asintomatici per almeno 3 settimane, mentre i sintomatici anche fino a 6 settimane (considerando l'isolamento e il RTP). Dunque il protocollo RTP dovrebbe essere leggermente modificato perché non include esercitazioni sport-specifiche, però per quanto riguarda la prestazione aerobica questo protocollo sembra funzionare.

Entrambi gli studi però presentano un problema, infatti il peggioramento di alcuni parametri misurati per valutare la performance potrebbe non essere dovuto all'infezione in sé ma più che altro dal periodo di inattività forzata causato dalla positività al virus. C'è da notare come i partecipanti agli studi, soprattutto al primo, abbiano manifestato soltanto dei sintomi lievi e non una forma grave della malattia; è importante quindi prendere qualche precauzione riguardo i risultati ottenuti da questi due studi.

Oltre alla valutazione della prestazione post infezione negli atleti è importante anche considerare altri effetti che il virus può indurre nell'organismo; come già detto nel capitolo precedente infatti, il SARS-CoV-2 può recare danno anche al miocardio, in particolar modo può provocare un'inflammatione miocardica, la quale è in grado di aumentare il rischio di mortalità. Gli sportivi sono a rischio di

sviluppare la miocardite? Probabilmente no perché essi sono soprattutto giovani e praticando PA regolarmente sono principalmente soggetti a sintomi lievi se vengono infettati, però non è da escludere il pericolo di sviluppare una miocardite anche se in presenza di sintomi leggeri o in casi asintomatici. È importante quindi prendere delle precauzioni per gli sportivi che, una volta guariti dal COVID-19, ritornano a praticare l'attività sportiva, ma come? Qui sotto nella figura 11 è riportato uno schema che si può utilizzare come linea guida del comportamento da seguire nei confronti degli atleti in seguito all'infezione (Schellhorn, Klingel and Burgstahler, 2020).

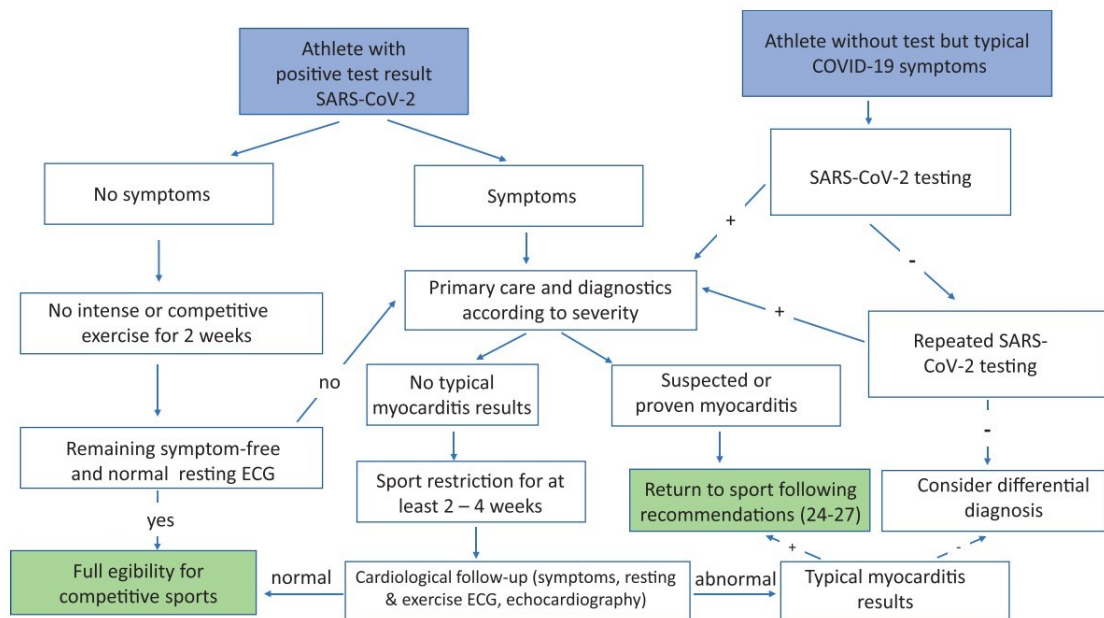


Figura 11: schema illustrativo delle indicazioni consigliate da seguire per il ritorno allo sport degli atleti post COVID-19 (Schellhorn, Klingel and Burgstahler, 2020)

Anche per quanto riguarda il *Long Covid*, il quale potrebbe essere presente anche negli atleti, è importante eseguire dei test su coloro che presentano dei sintomi persistenti anche dopo aver avuto esito negativo dal tampone. Segni clinici a lungo termine possono indurre un danno d'organo, il quale può coinvolgere il cuore, il rene, i polmoni, l'encefalo e l'intestino; il rischio maggiore per gli atleti è quello di presentare un danno al miocardio o ai polmoni. Se uno sportivo manifesta sintomi persistenti è consigliato sottoporlo a diversi test: innanzitutto un ECG e una MRI, per verificare la presenza o meno di miocardite; poi analisi del sangue per valutare

il livello di markers infiammatori che possono causare danno agli organi; eseguire la spirometria per analizzare i volumi respiratori; effettuare il test di esercizio cardiopolmonare (CPET); svolgere test neurologici (ad esempio quelli svolti per valutare le concussioni negli sport) e test muscoloscheletrici per evidenziare eventuali dolori o debolezze muscolari che impediscono il *return to play*; infine è importante eseguire test di valutazione psicologica per diagnosticare eventuali stati d'ansia, depressione... Se in tutti questi esami non vengono riscontrati problemi l'atleta è libero di ricominciare gli allenamenti, ovviamente con un basso volume e intensità iniziali e poi gradualmente incrementando inizialmente la frequenza e successivamente volume e intensità (Lindsay *et al.*, 2021). Proprio riguardo a questi ultimi temi c'è stato uno studio che ha analizzato i cambiamenti strutturali e funzionali cardiopolmonari in 8 atleti d'élite di pallamano della prima divisione tedesca, di cui 7 aventi sintomi lievi e 1 asintomatico, confrontandoli con 4 compagni di squadra che non hanno contratto l'infezione (Fikenzer *et al.*, 2021). I partecipanti positivi al virus sono stati sottoposti a 14 giorni di isolamento e successivamente ad ECG, MRI, TTE (ecocardiografia transtoracica); se non venivano riscontrati segni di miocardite allora gli atleti svolgevano il test CPET e una spirometria. Il CPET veniva eseguito su ergometro a velocità costante di 60-70 rpm con carico di lavoro iniziale di 50 W e, in seguito, ad ogni 3 minuti si incrementava di 50 W il carico di lavoro fino all'esaurimento. Questi esami sono stati svolti sia nell'estate 2020 (t0), durante la preparazione della stagione, sia dopo aver contratto l'infezione, ovvero nell'inverno 2020 (t1). I risultati relativi all'ECG e alla MRI non hanno mostrato miocarditi presenti negli atleti, però nel secondo di questi due test sono stati individuati valori maggiori di infiammazione ed edema nei soggetti che hanno contratto l'infezione. Per quanto riguarda la spirometria a riposo i valori della funzione respiratoria erano regolari. Nel CPET invece si è visto un peggioramento in t1 negli atleti che hanno avuto l'infezione nei seguenti parametri: la FC è aumentata a parità di intensità, il carico di lavoro massimo è diminuito, l'O2 *pulse* è calato, il VO2 si è ridotto e anche il volume respiratorio è calato. I risultati di quest'ultimo test mostrano come ci sia un peggioramento della performance cardiopolmonare in seguito all'infezione da SARS-CoV-2, mentre per quanto riguarda i test strutturali non sono state riscontrate modificazioni

morfologiche significative, anche se è presente uno stato maggiore di infiammazione. Come per i primi due studi citati in questo paragrafo, anche in questo si potrebbe affermare che il peggioramento dei valori nel CPET sia dovuto più all'inattività che all'infezione in sé, però questo non è detto dal momento che è stato dimostrato che con una pausa dagli allenamenti di 2-3 settimane i livelli cardiopolmonari vengono mantenuti; inoltre c'è da sottolineare che anche i partecipanti non positivi non si sono allenati per un periodo a causa della quarantena indotta dal contatto con i compagni di squadra positivi, e per loro i risultati del test sono rimasti invariati. Sebbene l'ipotesi che sia stata l'infezione ad indurre il peggioramento nel CPET è plausibile, questo tema richiede ulteriori indagini.

Dopo aver analizzato gli effetti dell'infezione sulle prestazioni degli atleti andiamo a vedere le conseguenze dell'inattività fisica causata dal lockdown sempre sulla performance degli sportivi. Il primo studio che verrà analizzato riguarda il confronto tra i calciatori di prima divisione del campionato tedesco e di quello polacco (Radzimiński *et al.*, 2021). In Germania il lockdown ha imposto una sosta dalle partite di 66 giorni, mentre in Polonia si sono fermati per ben 81 giorni. Durante questo periodo di sospensione i giocatori del campionato tedesco hanno ricevuto un programma di allenamento individuale da svolgere a casa, il quale prevedeva 5-6 allenamenti a settimana comprendenti di esercizio aerobico e di forza; la stessa procedura è stata attuata anche per i calciatori del campionato polacco. Dopo questo periodo per entrambi i gruppi partecipanti allo studio è stato possibile ritornare ad allenarsi in campo in piccoli gruppi, dal 1° aprile in Germania e dal 5 Maggio in Polonia; le sedute di allenamento con l'intera squadra sono riprese da inizio maggio in Germania e dall'11 Maggio in Polonia. I parametri misurati per confrontare le prestazioni dei calciatori nei due diversi campionati sono stati: la distanza totale percorsa dai giocatori, la distanza percorsa a diverse velocità (corsa a bassa intensità, corsa a moderata intensità, corsa ad alta intensità, sprint), il numero totale di accelerazioni e corse ad alta intensità (HIAS); tutti questi parametri sono stati calcolati in base al tempo effettivo di gioco, dunque senza le pause. In Germania non sono state notate differenze significative tra i parametri delle partite pre-lockdown con quelle post-lockdown, mentre in Polonia si è notata una distanza totale percorsa minore, una distanza percorsa tramite corsa ad alta intensità minore

e un numero di HIAS minore. Ci sono possibili spiegazioni a questa differenza nei risultati tra i due diversi campionati: innanzitutto la durata del periodo di lockdown è stata minore in Germania rispetto alla Polonia; in Germania prima di iniziare nuovamente il campionato i calciatori hanno avuto la possibilità di allenarsi in piccoli gruppi e poi con l'intera squadra per quasi 2 mesi, mentre in Polonia questo periodo di tempo è stato soltanto di circa 40 giorni. Proprio la capacità di esprimere potenza, eseguire forti accelerazioni e sprint si perde con il periodo di quarantena, mentre la capacità aerobica sembra si possa mantenere abbastanza facilmente. Restando sempre nell'ambito calcistico è stato effettuato uno studio, sempre per analizzare gli effetti del lockdown sulle prestazioni, su giocatori d'élite di futsal (calcio a 5) (Spyrou *et al.*, 2021). Questo è uno sport indoor caratterizzato da sprint e brevi recuperi tra questi, dunque le capacità maggiormente coinvolte sono quelle neuromuscolari che permettano di esprimere ottimi livelli di potenza. La valutazione della performance dei giocatori viene eseguita tramite test di sprint e di salto durante il periodo di preparazione, inoltre viene anche valutata la composizione corporea. Il campione di giocatori di futsal considerato proviene dalla prima divisione spagnola, la quale si è fermata dalle competizioni per 70 giorni, dal 3 Marzo 2020 al 13 Maggio 2020. Tutti i giocatori hanno eseguito lo stesso riscaldamento prima dei test e questi erano composti da: test 10 metri di sprint (si misura il tempo), test di salto orizzontale (si misura la distanza raggiunta) e il test di salto verticale (si misura altezza raggiunta), ovvero il *counter movement jump* (CMJ). I risultati ottenuti hanno evidenziato un peggioramento significativo nel sprint test, una situazione invariata nel salto orizzontale, mentre nel CMJ l'altezza raggiunta era pressoché uguale però sono variati dei parametri cinetici in varie fasi del salto; infatti durante la fase di *downward* (di discesa) c'è un decremento di RFD (*rate of force development*), del picco di potenza e di quello di velocità, inoltre anche nella fase di atterraggio si è registrato un minor picco di forza. Per quanto riguarda il test della composizione corporea non sono state evidenziate differenze significative sulla massa totale, quella magra e quella grassa. Anche in questo studio, come in quello precedente, si nota un peggioramento nelle attività ad alta intensità, le quali sono le più difficili da allenare durante il periodo di lockdown, e questo si vede soprattutto con il test sullo sprint. Per quanto riguarda il CMJ è

presente un decremento dei parametri cinetici durante la fase eccentrica del movimento, quindi i fattori neuromuscolari vengono influenzati dal periodo di riduzione degli allenamenti anche se gli esercizi di salto sono stati eseguiti durante il lockdown. Possibili spiegazioni a queste modifiche sono: una variazione delle proprietà muscolo-tendinee, un'alterazione del ciclo allungamento-accorciamento, una diminuzione delle fibre di tipo II dovuto a pochi stimoli ad alta intensità.

Per concludere questo argomento si analizzerà l'ultimo studio riguardante l'effetto del lockdown sulla prestazione degli atleti, il quale ha preso come campione dei ciclisti d'élite under 23 provenienti da Italia, Austria e Germania, sottoposti a norme sul lockdown differenti (Leo, Mujika and Lawley, 2021). I parametri calcolati per valutare la prestazione prima e dopo il periodo di quarantena erano: il VO₂max, la potenza massima nello sprint (P_{max} Sprint), la potenza massima nel test da sforzo incrementale (P_{max} GXT). Questi parametri sono stati misurati tramite due test eseguiti sulla bici dei partecipanti e consistevano in uno sprint di 15" e un test da sforzo incrementale. Quest'ultimo iniziava con un carico di lavoro iniziale di 150 W e veniva aumentato di 20 W ogni minuto fino all'esaurimento; durante il test veniva valutata anche la FC e il rapporto tra VE e VO₂ (quando ventilazione aumentava rispetto a VO₂) e tra VE e VCO₂ (iperventilazione). I risultati ottenuti non hanno mostrato differenze significative in tutti i test e parametri tra il periodo pre-lockdown e post-lockdown. Una spiegazione di ciò potrebbe essere data dal breve periodo di quarantena (4 settimane soltanto) e dagli allenamenti svolti dai ciclisti durante questo periodo, che hanno consentito di preservarne le capacità fisiche. In un altro studio su ciclisti (Muriel *et al.*, 2020) sono state riscontrate delle differenze, ma in questi casi il lockdown era di almeno 7 settimane. Da specificare però che i ciclisti italiani partecipanti allo studio di Leo, Mujika e Lawley hanno mostrato delle differenze tra pre- e post- quarantena rispetto agli austriaci e tedeschi, probabilmente perché in Italia non si poteva nemmeno allenarsi outdoor mentre negli altri stati sì. Considerando però l'intero campione i risultati relativi agli italiani non portano a modifiche dell'intero gruppo.

In conclusione si può affermare che il periodo di allontanamento dalle competizioni causato dalla pandemia provoca una riduzione nel volume e intensità degli allenamenti degli sportivi e questa diminuzione si riflette in un peggioramento delle

loro prestazioni fisiche, soprattutto quelle anaerobiche; dunque da questi studi si può dedurre che durante il lockdown si riesce a mantenere il livello di capacità aerobica però bisognerebbe dare maggiore enfasi anche alle capacità anaerobiche, ad esempio sprint e attività ad alta intensità, ovviamente negli sport che includono questa capacità nel loro modello prestativo.

3.3 IL RUOLO DELLA RIABILITAZIONE NEL RECUPERO POST-INFEZIONE

Il COVID-19 può manifestarsi in diverse forme in base alla gravità dei sintomi e quando questi inducono gravi condizioni nei soggetti può essere necessario un ricovero in ospedale, anche in terapia intensiva. Il paziente, se riesce a guarire, avrà trascorso un periodo di tempo disteso a letto senza compiere sforzi fisici per un periodo di tempo sufficiente a fargli perdere massa e forza muscolare, ed è proprio qui che entra in gioco il ruolo dell'esercizio fisico, il quale può essere d'aiuto per ripristinare la condizione fisica dei soggetti che sono stati ricoverati e aiutarli nel completo recupero della funzionalità polmonare (se alterata in seguito all'infezione). Sono stati eseguiti già diversi studi riguardanti l'effetto di un programma riabilitativo sui pazienti ricoverati e ora si andrà a vederne qualcuno per capire quali proposte di esercizio potrebbero essere adeguate al fine di ottenere una riabilitazione migliore. La limitazione maggiore di questo argomento è il poco tempo che è passato dall'inizio della pandemia, dunque le conoscenze relative a questo tema sono ancora limitate, di conseguenza alcune ricerche propongono soltanto delle raccomandazioni basandosi sulla tipologia di sintomi che si manifestano durante la malattia. Prima di vedere ciò è giusto chiedersi: perché l'esercizio viene raccomandato sia durante la fase acuta dell'infezione (se non si hanno sintomi troppo gravi) sia in seguito alla guarigione? Perché lo svolgimento di esercizio fisico può aiutare sia a prevenire un ricovero in ospedale sia a ridurre la durata dell'infezione, dunque può evitare lo sviluppo in forma grave del COVID-19, e questo per diversi motivi:

- L'esercizio fisico può migliorare direttamente la funzione polmonare: il COVID-19 può causare dispnea, debolezza... e tramite esercizi di respirazione (quando è sicuro svolgerli) si può rafforzare la muscolatura respiratoria e di conseguenza il funzionamento dei polmoni, contrastando i sintomi e migliorando la situazione del soggetto infetto.
- L'esercizio fisico può migliorare il sistema immunitario: questo tramite un aumento delle risposte dei linfociti T, delle cellule NK e un'inibizione della tempesta citochinica, infatti dopo aver svolto un'attività moderata/intensa il livello di citochine anti-infiammatorie aumenta andando così a contrastare l'infiammazione. Tramite questi meccanismi il soggetto può rispondere meglio all'infezione oppure recuperare più facilmente da essa.
- L'esercizio fisico può contrastare lo stress ossidativo: la tempesta citochinica porta anche alla liberazione di ROS, i quali vengono ridotti da enzimi antiossidanti che aumentano grazie all'esercizio fisico.
- L'esercizio fisico può migliorare i sintomi gastrointestinali: la flora intestinale presente all'interno di ognuno di noi può essere modificata aumentando il numero di microrganismi benefici grazie all'esercizio fisico regolare e a lungo termine.

La somministrazione dell'esercizio deve essere comunque fatta in modo molto precauzionale perché se si eccede con il volume o l'intensità si può anche aggravare la situazione del soggetto infetto, dunque la scelta degli esercizi dev'essere personalizzata in base alle condizioni e ai sintomi che il soggetto manifesta (Bo, Xi and Tian, 2021). Proprio riguardo quest'ultimo aspetto sono stati pubblicati diversi articoli scientifici che hanno proposto delle raccomandazioni da seguire per sviluppare un programma riabilitativo specifico in base alla situazione dei pazienti ricoverati in ospedale a causa del virus SARS-CoV-2. Innanzitutto le prime indicazioni dicono che gli esercizi che possono essere svolti dovrebbero mirare a mobilitare l'intero corpo e non singoli distretti, inoltre oltre a proposte che puntano a migliorare la forza muscolare sono altrettanto importanti le esercitazioni sulla respirazione e anche un supporto psicologico, dal momento che un periodo prolungato di ricovero può portare ad alterazioni della salute mentale; inoltre è

suggerito seguire il principio delle 4 S nel programma riabilitativo, ossia *simple, safe, satisfy, save*, dunque importante proporre delle esercitazioni soltanto quando il paziente è in condizioni stabili e l'esercizio non deve andare a peggiorare il suo stato di salute. Le raccomandazioni vengono ovviamente divise in base alla gravità delle condizioni dei soggetti: per coloro che presentano sintomi lievi o moderati si può procedere con una pulizia delle vie aeree, con esercitazioni di controllo respiratorio, di potenziamento neuromuscolare e anche un po' di esercizio aerobico, il tutto accompagnato da supporto psicologico. Si possono effettuare allenamenti anche ogni giorno della durata di 45 minuti (Agostini *et al.*, 2021). Per i pazienti che manifestano segni clinici più gravi (solitamente i più anziani o/e con comorbidità) la riabilitazione va svolta quando si hanno delle condizioni cliniche stabili ed essa dovrebbe includere esercizi di mobilità passiva a letto (o attiva se si riesce), allenamento per controllare l'espettorato, esercizi per allenare i muscoli respiratori (soprattutto per coloro che hanno ricevuto la ventilazione meccanica durante il ricovero), il tutto sempre accompagnato da un sostegno psicologico per i pazienti. Nei soggetti che ricevono la ventilazione meccanica e trascorrono un lungo periodo di tempo a letto si è registrata atrofia muscolare e una disfunzione del diaframma e per questi casi potrebbe essere utile l'utilizzo dell'elettrostimolazione dato che i pazienti difficilmente riescono a compiere esercizi attivamente (Sun *et al.*, 2020). Per questi pazienti è importante quindi iniziare con degli esercizi già a letto e man mano che le loro condizioni migliorano si cerca di svolgerli con una postura che contrasta sempre di più la gravità (prima si inclina maggiormente il letto e dopo si passa in piedi). Una volta che il paziente sta bene e viene dimesso è importante che continui a svolgere esercizi aerobici, di forza e di respirazione anche a casa, aumentando gradualmente la frequenza di allenamento e la durata di esso (Agostini *et al.*, 2021). Oltre a raccomandazioni sulla tipologia di esercizi da somministrare ai pazienti sono stati proposti anche dei test che si possono utilizzare per compiere una valutazione funzionale dei soggetti in seguito al periodo di infezione, e questi sono:

- *6' walk test* (6MWT): è un test con sforzo sub-massimale che valuta la capacità aerobica del soggetto in modo indiretto tramite la misura della distanza percorsa. Può essere svolto con persone di tutte le età.

- *Chair stand test*: misura la forza degli arti inferiori in modo indiretto e anche l'equilibrio e il rischio di caduta negli anziani tramite il calcolo del tempo impiegato per alzarsi dalla sedia.
- *Step test*: viene utilizzato per valutare la fitness cardiocircolatoria e aerobica monitorando la FC durante lo svolgimento del test e anche durante la fase di recupero per vedere quanto tempo impiega a tornare ai valori normali. Il test dura 5' e viene eseguito su un box di altezza proporzionata al livello del soggetto che svolge il test.
- *Timed up and go test*: questo test consiste nel partire seduti su una sedia, alzarsi e camminare per 3 metri; si misura il tempo che si impiega a fare tutto ciò. Anche questo test valuta la forza degli arti inferiori, l'equilibrio e il rischio di caduta e viene eseguito soprattutto con soggetti anziani (Liska and Andreansky, 2021).

Questi test possono essere molto utili non soltanto per capire la situazione iniziale da cui un soggetto parte in seguito al periodo di infezione, ma anche per valutare se il programma riabilitativo è efficace e sta migliorando la condizione del soggetto. Dopo aver visto dei suggerimenti per scegliere in modo corretto la tipologia di esercizi da inserire nella riabilitazione si andrà a vedere se effettivamente quest'ultima è efficace oppure no per aiutare i soggetti a recuperare dall'infezione. Il primo studio che si andrà ad analizzare ha l'obiettivo di valutare se il programma riabilitativo attuato può essere efficace per migliorare la forza muscolare, il ROM articolare, la qualità della vita dopo le dimissioni, per diminuire la durata del periodo di ricovero e la durata dell'utilizzo della ventilazione meccanica. Questo studio è stato svolto in Turchia e ha confrontato un gruppo di 18 pazienti che sono stati riabilitati con un gruppo di 17 pazienti non sottoposti a riabilitazione (Ozyemisci Taskiran *et al.*, 2021). Il programma riabilitativo iniziava 5 giorni dopo l'ammissione in terapia intensiva e almeno dopo 10 giorni dall'inizio della manifestazione dei sintomi, ovviamente se le condizioni cliniche del paziente erano stabili, e queste venivano valutate tramite appositi test medici (ECG, misura dei livelli di interleuchine infiammatorie, proteina C-reattiva...). Gli esercizi svolti dai pazienti durante il loro periodo di ricovero erano: esercizi di mobilità passiva (per

pazienti con ventilazione meccanica) per 15' al giorno con 10/15 ripetizioni per ciascuna articolazione; mobilità attiva per i pazienti che non erano sottoposti a ventilazione meccanica; esercizi di camminata, alzarsi da seduti, stare in piedi senza supporto con coloro che erano in grado di farlo (di solito erano pazienti clinicamente stabili per più di 24h venivano passati al ricovero normale); infine veniva eseguita l'elettrostimolazione su muscoli degli arti inferiori. In seguito al periodo di ricovero i pazienti venivano sottoposti al test per valutare la forza muscolare, l'*hand grip test*, il quale si svolge con i soggetti seduti e il gomito flesso di 90°, omero adeso al fianco e mano in posizione neutra; si deve cercare di chiudere la mano afferrando un dinamometro che rileva la forza applicata. Oltre a questo si eseguiva un test per valutare il ROM delle articolazioni e veniva compilato un questionario per capire se la qualità della vita era migliorata. Non sono state purtroppo riscontrate differenze sostanziali tra il gruppo che ha eseguito la riabilitazione e il gruppo che invece non l'ha eseguita. Possibili spiegazioni sono che i pazienti del gruppo che è stato riabilitato presentavano anche delle comorbidità (malattie polmonari), che hanno portato ad un allungamento dei tempi di ricovero e una maggior difficoltà ad effettuare le sedute di riabilitazione; inoltre il totale di queste sedute è stato di 84 (per 18 pazienti), dunque un numero abbastanza basso e magari non sufficiente ad indurre un miglioramento delle condizioni dei pazienti. Comunque questo protocollo riabilitativo non ha indotto danni ai ricoverati e i risultati sono da considerare con qualche riserva dal momento che il campione considerato è di piccole dimensioni.

Tra le raccomandazioni da seguire per impostare un programma riabilitativo per i pazienti che hanno avuto il COVID-19, sono inclusi esercizi per ripristinare la corretta funzione respiratoria, e su questo argomento troviamo diversi studi. Uno di questi ha considerato un campione di 72 soggetti anziani (>65 anni) che sono stati ricoverati per il COVID-19 e non presentavano altre malattie respiratorie (Liu *et al.*, 2020). Il programma riabilitativo prevedeva: esercizi per rinforzare i muscoli respiratori utilizzando un *device* che imponeva una resistenza nell'espiazione; esercizio di colpi di tosse attivi (per l'espettorato); esercizi di contrazione volontaria del diaframma da supini; stretching dei muscoli respiratori ed esercizi a casa sempre di respirazione e tosse. I risultati di questo programma riabilitativo sono stati

misurati tramite uno spirometro (il quale misura il FEV1, FVC, %DLCO cioè la percentuale della capacità di diffusione del monossido di carbonio, ossia la capacità dei gas di passare dagli alveoli ai globuli rossi attraversando l'epitelio alveolare e quello capillare), tramite il 6MWT e attraverso dei questionari in cui si valutava la qualità della vita e lo stato psicologico dei pazienti (ansia e depressione). Dei 72 pazienti 36 hanno completato la riabilitazione e gli altri 36 hanno composto il gruppo di controllo; la durata della riabilitazione è stata di 6 settimane. I risultati ottenuti nei test sono stati migliori per il gruppo che ha eseguito gli esercizi riabilitativi, infatti si sono visti parametri migliori di FEV1, FVC, %DLCO nella spirometria, una maggior distanza percorsa nel 6MWT, punteggi maggiori nel questionario della qualità della vita e anche per quanto riguarda ansia e depressione. Questi test sono stati eseguiti anche prima del periodo di riabilitazione e i risultati che sono stati ottenuti nei test post riabilitazione sono migliori rispetto a quelli ottenuti in precedenza, e questo delinea una differenza non solo tra i 2 gruppi considerati, ma anche all'interno del gruppo composto dai pazienti riabilitati. L'unica limitazione di questo studio è il basso numero del campione.

A sostegno di questi risultati ci sono altri studi, come quello che confronta l'esito della riabilitazione polmonare in 99 pazienti ricoverati con COVID-19 (PG, *post-COVID-19 group*) con un gruppo di pazienti (419) che erano stati ricoverati con malattie polmonari nel 2019 (LG, *lung disease group*) (Spielmanns *et al.*, 2021). La riabilitazione nel gruppo PG è cominciata non appena i soggetti erano clinicamente stabili ed essa aveva una durata di 3 settimane con sedute di allenamento 5/6 volte a settimana composte da 4 esercizi tra forza e resistenza scelti in base alle condizioni del soggetto. Questi esercizi erano: allenamento di endurance con bici, il quale poteva essere svolto a bassa, media, alta intensità per un totale di 5'-10', poi con il passare del tempo si poteva arrivare anche a 30'; esercizio di camminata outdoor con la velocità del passo che poteva essere lento, medio o veloce; esercizi di sintesi di equilibrio, coordinazione, mobilità e forza; esercizi di forza individualizzati che prevedevano 3 serie da 8-12 ripetizioni per ciascun grande gruppo muscolare (inclusi anche muscoli respiratori). Ogni esercizio era monitorato con la scala di Borg (RPE) e per gli esercizi di endurance (bici e camminata) il livello di intensità veniva scelto in base ai risultati del 6MWT

eseguito prima dell'inizio del programma riabilitativo. Inoltre non appena i pazienti sono stati dimessi sono stati sottoposti a dei raggi-x al torace che mostravano la presenza di infiltrazione causata dall'infezione, e attraverso un test della funzione polmonare sono state registrate restrizioni ventilatorie e incapacità di diffusione in 69 pazienti. Dopo questi esami sono cominciate le 3 settimane di riabilitazione, e al termine di queste sono stati eseguiti diversi test: il 6MWT, la spirometria e dei questionari che valutavano lo stato di benessere del paziente, la sua qualità di vita e i livelli di ansia e depressione. I risultati riportati da questi test hanno mostrato un miglioramento significativo sia dal punto di vista fisico (6MWT) sia dal punto di vista del benessere personale e dello stato psicologico dei pazienti, dunque il programma riabilitativo sembra aver avuto un ottimo effetto. I miglioramenti si sono visti sia tra pre- e post- riabilitazione all'interno dello stesso gruppo, sia tra i due gruppi, quindi il gruppo PG ha ottenuto maggiori miglioramenti rispetto al gruppo LG. Questo potrebbe essere dovuto dal fatto che nel gruppo LG le malattie polmonari erano croniche, dunque una durata limitata della riabilitazione potrebbe non aver portato a grossi miglioramenti come è successo per i soggetti con COVID-19. Comunque anche al termine di queste 3 settimane di riabilitazione, nel gruppo PG, sono stati evidenziati ancora residui dei danni indotti dal virus, come infiltrazione e capacità di diffusione limitata.

Un ultimo studio riguarda sempre l'utilizzo della riabilitazione polmonare su pazienti con COVID-19 che sono stati dimessi dalla terapia intensiva; questo gruppo era composto da 21 partecipanti, mentre era presente anche un secondo gruppo composto sempre da pazienti che erano stati in terapia intensiva ma non per COVID-19 (avevano principalmente malattie polmonari croniche) e che hanno ricevuto anch'essi la riabilitazione una volta dimessi (Al Chikhanie *et al.*, 2021). Il programma di riabilitazione consisteva in esercizi di respirazione, di forza muscolare, di equilibrio, di cammino e ciclismo quando possibile. Prima di iniziare questo percorso e in seguito alla sua conclusione sono stati eseguiti dei test: 6MWT, test della funzione polmonare, una valutazione psicosociale, un test sull'equilibrio e uno sulla forza muscolare (anche se solo i primi 2 sono stati eseguiti per entrambi i gruppi). Il ricovero in terapia intensiva ovviamente porta sia a disfunzioni muscolari e respiratorie sia ad una bassa qualità di vita e una scarsa capacità di

esercizio, dunque tutti questi fattori dovrebbero essere migliorati tramite la riabilitazione, cosa che sembrerebbe succedere tramite il programma riabilitativo svolto in questo studio. Infatti il gruppo composto dai pazienti con COVID-19 hanno riportato un incremento maggiore nella distanza percorsa nel 6MWT tra il periodo pre-riabilitazione e quello post- rispetto all'altro gruppo. La motivazione è simile a quella dello studio precedente, ossia che il secondo gruppo non ha ottenuto miglioramenti sostanziali come il gruppo COVID-19 perché essi hanno malattie polmonari croniche, mentre per i pazienti con COVID-19 si ha anche una guarigione normale dall'infezione.

Si può affermare dunque che l'utilizzo di un programma riabilitativo che coinvolga principalmente esercizi sulla respirazione o sul rinforzo dei muscoli respiratori sia molto utile per ottenere un miglioramento più rapido delle condizioni dei soggetti che hanno contratto una forma grave del virus SARS-CoV-2. In letteratura al momento non si hanno moltissimi riscontri però quelli attualmente presenti sembrano essere promettenti, inoltre un programma di riabilitazione potrebbe essere impostato grazie anche alle indicazioni pubblicate e provenienti anche da protocolli riabilitativi di altre malattie polmonari o dal SARS-CoV che si è manifestato all'inizio degli anni 2000. Comunque ulteriori ricerche sono sicuramente necessarie per approfondire questo tema ed arrivare ad una conoscenza più completa in quest'ambito, anche perché, come abbiamo visto negli ultimi due studi, non c'è un confronto tra due gruppi con COVID-19 in cui soltanto uno dei due viene riabilitato, però da queste prime informazioni raccolte sembra che si possa affermare che anche in questo caso l'esercizio può rappresentare una terapia molto efficace.

CONCLUSIONI

È così concluso questo excursus sul virus SARS-CoV-2 e la malattia generata da esso, il COVID-19, la quale ha cambiato il mondo negli ultimi 3 anni. È stata analizzata la struttura del virus, come esso agisce nei confronti del nostro organismo, come può essere combattuto e curato, che effetti ha provocato e può ancora provocare sulla popolazione normale e sugli atleti per quanto riguarda la sfera dell'attività fisica, e infine si è visto come l'esercizio fisico possa ricoprire un ruolo di primaria importanza anche in questo ambito, come in molte altre problematiche di salute. Riassumendo si può affermare che lo svolgimento di esercizio fisico sia di sicura utilità soprattutto per coloro che hanno contratto una forma grave del virus e che sono stati costretti al ricovero in ospedale e dunque devono ritornare alla loro condizione di salute regolare; inoltre negli studi riportati riguardanti gli effetti dell'infezione sugli sportivi di alto livello, il fatto che essi non abbiano mostrato sintomi gravi del COVID-19 può essere una dimostrazione che l'attività fisica svolta regolarmente potenzi il sistema immunitario degli individui, un fattore fondamentale per prevenire il ricovero in ospedale o lo sviluppo del COVID-19 in forma grave. Questo discorso vale ovviamente anche per la popolazione normale: un aumento dei livelli di attività fisica può non solo aumentare le difese immunitarie ed aiutare così a prevenire le conseguenze più gravi dell'infezione, ma anche contrastare gli effetti deleteri del lockdown (vedi paragrafo 3.3). Sono necessari sicuramente più studi per ottenere una conoscenza ancora più completa e vasta concernente il virus SARS-CoV-2, soprattutto per quanto riguarda gli argomenti che includono aspetti a lungo termine come il Long Covid o la riabilitazione. Le domande che mi hanno spinto ad analizzare in modo più approfondito questo tema per la mia Tesi ritengo siano state soddisfatte e ora ho sicuramente una maggior chiarezza e conoscenza sul COVID-19, e attraverso questo mio elaborato spero di aver aiutato anche coloro che lo leggeranno se mai avessero avuto dei dubbi.

BIBLIOGRAFIA

Andrews N, S *et al* (2022) ‘Covid-19 vaccine effectiveness against the Omicron (b.1.1.529) variant’, *The New England journal of medicine. U.S. National Library of Medicine*. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35249272/> ‘(No Title)’ (2022). doi: 10.1056/NEJMoa2119451.

Agostini, F. *et al.* (2021) ‘REHABILITATION SETTINGS DURING AND AFTER COVID-19: AN OVERVIEW OF RECOMMENDATIONS’, *Journal of Rehabilitation Medicine*, 53(1), p. 141. doi: 10.2340/16501977-2776.

Akinbolade, S. *et al.* (2022) ‘Combination therapies for COVID-19: An overview of the clinical trials landscape’, *British journal of clinical pharmacology*, 88(4), pp. 1590–1597. doi: 10.1111/BCP.15089.

Araf, Y. *et al.* (2022) ‘Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines’, *Journal of Medical Virology*, 94(5), pp. 1825–1832. doi: 10.1002/jmv.27588.

Bo, W., Xi, Y. and Tian, Z. (2021) ‘The role of exercise in rehabilitation of discharged COVID-19 patients’, *Sports Medicine and Health Science*, 3(4), p. 194. doi: 10.1016/J.SMHS.2021.09.001.

Bourgonje, A. R. *et al.* (2020) ‘Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19)’, *The Journal of Pathology*, 251(3), pp. 228–248. doi: 10.1002/PATH.5471.

Cheung, K. S. *et al.* (2020) ‘Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis’, *Gastroenterology*, 159(1), pp. 81–95. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065.

Al Chikhanie, Y. *et al.* (2021) ‘Effectiveness of pulmonary rehabilitation in COVID-19 respiratory failure patients post-ICU’, *Respiratory physiology & neurobiology*, 287. doi: 10.1016/J.RESP.2021.103639.

Chilamakuri, R. and Agarwal, S. (2021) ‘COVID-19: Characteristics and Therapeutics’. doi: 10.3390/cells10020206.

- Crook, H. *et al.* (2021) ‘Long covid-mechanisms, risk factors, and management’, *BMJ (Clinical research ed.)*, 374. doi: 10.1136/BMJ.N1648.
- Desai, A. D. *et al.* (2022) ‘Long-term complications of COVID-19’. doi: 10.1152/ajpcell.00375.2021.
- Durvasula, R. *et al.* (2020) ‘COVID-19 and Kidney Failure in the Acute Care Setting: Our Experience From Seattle’, *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 76(1), pp. 4–6. doi: 10.1053/J.AJKD.2020.04.001.
- Feikin, D. R. *et al.* (2022) ‘Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression’, *Lancet (London, England)*, 399(10328), pp. 924–944. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00152-0.
- Fikenzer, S. *et al.* (2021) ‘SARS-CoV2 infection: functional and morphological cardiopulmonary changes in elite handball players’, *Scientific Reports 2021 11:1*, 11(1), pp. 1–9. doi: 10.1038/s41598-021-97120-x.
- Francis, A. I. *et al.* (2022) ‘Review of COVID-19 vaccine subtypes, efficacy and geographical distributions’, *Postgraduate medical journal*, 98(1159). doi: 10.1136/POSTGRADMEDJ-2021-140654.
- Guidetti, M. *et al.* (2021) ‘Physical Activity during COVID-19 Lockdown: Data from An Italian Survey’, *Healthcare (Basel, Switzerland)*, 9(5). doi: 10.3390/HEALTHCARE9050513.
- Hadj Hassine, I. (2022) ‘Covid-19 vaccines and variants of concern: A review’, *Reviews in medical virology*, 32(4). doi: 10.1002/RMV.2313.
- Klok, F. A. *et al.* (2020) ‘Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19’, *Thrombosis research*, 191, pp. 145–147. doi: 10.1016/J.THROMRES.2020.04.013.

Lauring, A. S. *et al.* (no date) ‘Clinical severity of, and effectiveness of mRNA vaccines against, covid-19 from omicron, delta, and alpha SARS-CoV-2 variants in the United States: prospective observational study on behalf of the Influenza and Other Viruses in the Acutely Ill (IVY) Netwo’. doi: 10.1136/bmj-2021-069761.

Leo, P., Mujika, I. and Lawley, J. (2021) ‘Influence of COVID-19 Restrictions on Training and Physiological Characteristics in U23 Elite Cyclists’, *Journal of functional morphology and kinesiology*, 7(1). doi: 10.3390/JFMK7010001.

Lindsay, R. K. *et al.* (2021) ‘What are the recommendations for returning athletes who have experienced long term COVID-19 symptoms?’, <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1992496>, 53(1), pp. 1935–1944. doi: 10.1080/07853890.2021.1992496.

Liska, D. and Andreansky, M. (2021) ‘Rehabilitation and physical activity for COVID-19 patients in the post infection period’, *Bratislavske lekarske listy*, 122(5), pp. 310–314. doi: 10.4149/BLL_2021_052.

Liu, K. *et al.* (2020) ‘Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study’, *Complementary therapies in clinical practice*, 39. doi: 10.1016/J.CTCP.2020.101166.

Malik, J. A. *et al.* (2022) ‘The SARS-CoV-2 mutations versus vaccine effectiveness: New opportunities to new challenges’, *Journal of infection and public health*, 15(2), pp. 228–240. doi: 10.1016/J.JIPH.2021.12.014.

Marei, H. E. *et al.* (2021) ‘Pandemic COVID-19 caused by SARS-CoV-2: genetic structure, vaccination, and therapeutic approaches’, *Molecular biology reports*, 48(9), pp. 6513–6524. doi: 10.1007/S11033-021-06630-4.

Milovancev, A. *et al.* (2021) ‘Cardiorespiratory Fitness in Volleyball Athletes Following a COVID-19 Infection: A Cross-Sectional Study’, *International journal of environmental research and public health*, 18(8). doi: 10.3390/IJERPH18084059.

Mittal, A. *et al.* (2020) ‘COVID-19 pandemic: Insights into structure, function, and hACE2 receptor recognition by SARS-CoV-2’. doi: 10.1371/journal.ppat.1008762.

Mohamadian, M. *et al.* (2021) ‘COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis’, *The journal of gene medicine*, 23(2). doi: 10.1002/JGM.3303.

Niknam, Z. *et al.* (2022) ‘Potential therapeutic options for COVID-19: an update on current evidence’, *European journal of medical research*, 27(1). doi: 10.1186/S40001-021-00626-3.

Ozyemisci Taskiran, O. *et al.* (2021) ‘Physical rehabilitation in intensive care unit in acute respiratory distress syndrome patients with COVID-19’, *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 57(3), pp. 434–442. doi: 10.23736/S1973-9087.21.06551-5.

Parasher, A. (2021) ‘COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment’, *Postgraduate Medical Journal*, 97(1147), pp. 312–320. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138577.

Prakash, S. (2022) ‘Development of COVID 19 vaccine: A summarized review on global trials, efficacy, and effectiveness on variants’, *Diabetes & metabolic syndrome*, 16(4), p. 102482. doi: 10.1016/J.DSX.2022.102482.

Radzimiński, Ł. *et al.* (2021) ‘The Influence of COVID-19 Pandemic Lockdown on the Physical Performance of Professional Soccer Players: An Example of German and Polish Leagues’, *International journal of environmental research and public health*, 18(16). doi: 10.3390/IJERPH18168796.

Rashedi, R. *et al.* (2022) ‘COVID-19 vaccines mix-and-match: The concept, the efficacy and the doubts’, *Journal of medical virology*, 94(4), pp. 1294–1299. doi: 10.1002/JMV.27463.

Raveendran, A. V., Jayadevan, R. and Sashidharan, S. (2021) ‘Long COVID: An overview’, *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 15(3), pp. 869–875. doi: 10.1016/J.DSX.2021.04.007.

Savicevic, A. J. *et al.* (2021) ‘Performance of professional soccer players before and after covid-19 infection; observational study with an emphasis on graduated return to play’, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(21). doi: 10.3390/ijerph182111688.

- Schellhorn, P., Klingel, K. and Burgstahler, C. (2020) 'Return to sports after COVID-19 infection', *European Heart Journal*, 41(46), pp. 4382–4384. doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHAA448.
- Shi, Y. *et al.* (2020) 'An overview of COVID-19', *Journal of Zhejiang University. Science. B*, 21(5), pp. 343–360. doi: 10.1631/JZUS.B2000083.
- Soares, M. N. *et al.* (2021) 'Skeletal muscle alterations in patients with acute Covid-19 and post-acute sequelae of Covid-19'. doi: 10.1002/jcsm.12896.
- Spielmanns, M. *et al.* (2021) 'Effects of a Comprehensive Pulmonary Rehabilitation in Severe Post-COVID-19 Patients', *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2021, Vol. 18, Page 2695, 18(5), p. 2695. doi: 10.3390/IJERPH18052695.
- Spyrou, K. *et al.* (2021) 'Effects of the COVID-19 lockdown on neuromuscular performance and body composition in elite futsal players', *Journal of Strength and Conditioning Research*, 35(8), pp. 2309–2315. doi: 10.1519/JSC.0000000000004028.
- Stockwell, S. *et al.* (2021) 'Changes in physical activity and sedentary behaviours from before to during the COVID-19 pandemic lockdown: a systematic review', *BMJ open sport & exercise medicine*, 7(1). doi: 10.1136/BMJSEM-2020-000960.
- Sun, T. *et al.* (2020) 'Rehabilitation of patients with COVID-19', <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1811687>, 14(12), pp. 1249–1256. doi: 10.1080/17476348.2020.1811687.
- Triggle, C. R. *et al.* (2021) 'A Comprehensive Review of Viral Characteristics, Transmission, Pathophysiology, Immune Response, and Management of SARS-CoV-2 and COVID-19 as a Basis for Controlling the Pandemic', *Frontiers in Immunology*, 12(February), pp. 1–23. doi: 10.3389/fimmu.2021.631139.
- Trougakos, I. P. *et al.* (2021) 'Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications', *Journal of biomedical science*, 28(1). doi: 10.1186/S12929-020-00703-5.

Wang, M.-Y. *et al.* (no date) ‘SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development’. doi: 10.3389/fcimb.2020.587269.

Wiersinga, W. J. *et al.* (2020) ‘Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review’, *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 324(8), pp. 782–793. doi: 10.1001/jama.2020.12839.

Yan, Z., Yang, M. and Lai, C. L. (2021) ‘Long COVID-19 Syndrome: A Comprehensive Review of Its Effect on Various Organ Systems and Recommendation on Rehabilitation Plans’, *Biomedicines 2021, Vol. 9, Page 966*, 9(8), p. 966. doi: 10.3390/BIOMEDICINES9080966.

Yong, S. J. (2021) ‘Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments’, *Infectious Diseases*, 53(10), pp. 737–754. doi: 10.1080/23744235.2021.1924397/SUPPL_FILE/INFD_A_1924397_SM4019.DOCX.

Yuki, K., Fujiogi, M. and Koutsogiannaki, S. (2020) ‘COVID-19 pathophysiology: A review’, *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*, 215. doi: 10.1016/J.CLIM.2020.108427.

Zaccagni, L., Toselli, S. and Barbieri, D. (2021) ‘Physical Activity during COVID-19 Lockdown in Italy: A Systematic Review’, *International journal of environmental research and public health*, 18(12). doi: 10.3390/IJERPH18126416.

Zheng, C. *et al.* (2022) ‘Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis’, *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 114, pp. 252–260. doi: 10.1016/J.IJID.2021.11.009.