

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN FARMACIA

TESI DI LAUREA

SINDROME DEL LONG COVID E POSSIBILI
TRATTAMENTI FARMACOLOGICI

RELATORE: CHIAR.MO PROF DALL'ACQUA STEFANO

LAUREANDO: DEANESI VALERIA

ANNO ACCADEMICO 2023-2024

INDICE

INTRODUZIONE	3
CAPITOLO 1: SARS-CoV-2 e la pandemia di COVID-19	6
1.1) <i>Origine di SARS-CoV-2 e sua diffusione mondiale</i>	6
1.2) <i>Il ciclo di vita e il meccanismo di infezione di SARS-CoV-2</i>	8
1.3) <i>Le varianti di SARS-CoV-2</i>	11
1.4) <i>Prevenzione e trattamento del COVID-19: il ruolo dei vaccini e degli antivirali orali</i>	12
1.4.1) I vaccini	12
1.4.2) Gli antivirali	16
CAPITOLO 2: IL LONG COVID	20
2.1) <i>Definizione di "long COVID"</i>	20
2.2) <i>I principali sintomi del "long COVID" e la prevalenza</i>	21
2.3) <i>Trattamento e gestione del "long COVID" secondo le linee guida internazionali</i>	25
2.3.1) Le complicanze psicologiche	29
CAPITOLO 3: I Danni d'organo	32
3.1) <i>Danni Cardiologici</i>	32
3.1.1) Trattamenti farmacologici dei danni cardiaci	33
3.2) <i>Danni polmonari</i>	38
3.2.1) Trattamenti farmacologici dei danni polmonari	39
3.3) <i>Danni neurologici</i>	41
3.3.1) Trattamenti farmacologici dei danni neurologici	42
CAPITOLO 4: danni da infiammazione persistente	46
4.1) <i>Danni gastrointestinali</i>	46
4.1.1) Trattamenti farmacologici dei danni gastrointestinali	49

4.2)	<i>Danni otorinolaringoiatrici</i>	50
4.2.1)	Trattamenti farmacologici dei danni otorinolaringoiatrici	52
4.3)	<i>Danni dermatologici</i>	54
4.3.1)	Trattamenti farmacologici dei danni dermatologici	55
	CAPITOLO 5: I Trattamenti emergenti	60
	CONCLUSIONI	65
	APPENDICE	68
	<i>Paragrafo 1: i sintomi del COVID-19</i>	68
	<i>Paragrafo 2: i principali sintomi del "long COVID"</i>	73
	BIBLIOGRAFIA	75
	SITOGRAFIA	90

INTRODUZIONE

Una parte consistente delle persone affette da COVID-19 manifesta successivamente alla fase acuta della malattia, sintomi duraturi, tra cui affaticamento, mancanza di respiro e disturbi neurologici, come la disfunzione cognitiva, che possono perdurare anche per molti mesi dopo la fase acuta. Diversi studi suggeriscono che questa condizione, potrebbe diventare una significativa questione sanitaria da tenere sotto controllo.

La pandemia di coronavirus 2019 ha richiesto risposte rapide sia da parte dei sistemi sanitari che dalla ricerca scientifica. Sebbene sia stata raccolta e analizzata una grande quantità di dati sui sintomi acuti e sulla gestione clinica, attualmente non sono univoche le descrizioni delle condizioni cliniche relative alla sintomatologia post fase acuta. In effetti, anche la terminologia della condizione è dibattuta, con termini e definizioni variabili per la condizione post-COVID-19, tra cui "long COVID", "long haulers", sequele post-acute dell'infezione da SARS-CoV-2 (PASC) o condizione post-COVID-19, il termine utilizzato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Con circa 700 milioni di casi confermati di COVID-19 a livello globale e 7 milioni di decessi (WHO, Dashboard 2024), il "long COVID" rischia di colpire milioni di persone in tutto il mondo, diventando una priorità della ricerca.

Il "long COVID" interessa oltre il sistema cardio-respiratorio, anche la maggior parte degli altri sistemi, sia anatomicamente che fisiologicamente (Chevinsky et al., 2021). Sebbene le cause di questa condizione non siano chiare, potrebbe essere coinvolta un'attivazione immunitaria persistente (Peluso et al., 2021). I fattori di rischio per le diverse sindromi di sequele post-acute di SARS-CoV-2 non sono stati caratterizzati, ma è stato ipotizzato che possano esistere diversi fenotipi di condizione post-COVID-19, sebbene la fisiopatologia, la gestione e gli esiti siano attualmente sconosciuti.

Le conseguenze a lungo termine del COVID-19 sulla salute rimangono sconosciute, ma i rapporti suggeriscono che la durata prolungata dei sintomi e le limitazioni nel funzionamento siano comuni tra gli adulti ospedalizzati e non (Munblit et al., 2021) e i bambini (Buonsenso et al., 2021). Lo spettro

dei sintomi di lunga durata è ampio e varia da un lieve disagio a gravi effetti negativi sulla salute fisica, cognitiva e psicosociale (Crispo et al., 2021), con implicazioni sulle attività quotidiane, tra cui l'attività lavorativa e la frequenza scolastica. Numerosi studi condotti in diversi Paesi hanno rilevato che molti individui presentano sintomi persistenti sei mesi dopo il COVID-19, con affaticamento o debolezza muscolare, difficoltà di sonno e ansia o depressione tra le sequele più comuni (Sigfrid et al., 2021). Tuttavia, non si sa se i sintomi persistenti e le anomalie associate si risolveranno completamente o se alcuni lasceranno disfunzioni per tutta la vita. Gli approcci si concentrano principalmente sulla riabilitazione e sulla gestione dei sintomi. Alcuni esperti suggeriscono che gli anticorpi e le cellule T in grado di riconoscere il SARS-CoV-2 indotti dal vaccino "possono aiutare il sistema immunitario a bloccare il virus durante le prime replicazioni, prima che possa stabilire serbatoi nascosti nell'organismo" (Ledford H, 2021); tuttavia, le prove relative all'efficacia dei vaccini SARS-CoV-2 nel trattamento della patologia post-COVID-19 sono in qualche modo contrastanti (Arnold et al., 2021). Uno dei principali ostacoli allo sviluppo di strategie di intervento per la condizione post-COVID-19 è la mancanza di risultati comuni da valutare negli studi clinici. La pandemia e le successive strategie di mitigazione hanno avuto anche un impatto sostanziale sul benessere psicosociale della popolazione generale in tutto il mondo, con molte persone che hanno sperimentato ansia e depressione, a causa dell'isolamento, dell'instabilità economica, dell'insicurezza del lavoro, della malattia/morte dei familiari infetti, dello stigma legato al COVID-19, della mancanza di fiducia nelle istituzioni e della costante attenzione dei media focalizzata sulle minacce della pandemia (Nekliudov et al., 2020).

È importante notare che attualmente non esiste un accordo su una definizione clinica, su quali esiti debbano essere misurati e su come debbano essere misurati. L'OMS ha recentemente completato un consenso Delphi per finalizzare una definizione di caso clinico di condizione post-COVID-19: "La condizione post-COVID-19 si verifica in individui con una storia di infezione da SARS CoV-2 probabile o confermata, di solito a 3 mesi dall'inizio del COVID-19 con sintomi e che durano per almeno 2 mesi e non possono essere spiegati da una diagnosi alternativa. I sintomi più comuni includono affaticamento, mancanza di respiro e disfunzioni cognitive, ma

anche altri e generalmente hanno un impatto sul funzionamento quotidiano. I sintomi possono essere di nuova insorgenza dopo il recupero iniziale da un episodio acuto di COVID-19 o persistere dalla malattia iniziale. I sintomi possono anche fluttuare o recidivare nel tempo" (WHO, 2021).

L'OMS ha inoltre evidenziato le "tre R" relative alla condizione post-COVID-19, ovvero il riconoscimento, la ricerca e la riabilitazione, e ha avviato gruppi di lavoro con l'obiettivo di fornire una definizione clinica della condizione post-COVID-19 (Wise J, 2021).

Scopo quindi del presente lavoro è un'indagine sui principali sintomi legati al "long COVID" e quali trattamenti farmacologici vengano utilizzati per curare/mitigare tali sintomi.

In particolare, nel primo capitolo verrà analizzato il COVID-19, per poi passare nel secondo capitolo e focalizzare l'attenzione sulle conseguenze patologiche legate al COVID-19 con particolare riferimento al "long COVID" e alla sintomatologia. Nei capitoli tre e quattro verranno analizzati i danni d'organo e i danni da infiammazione persistente in riferimento ai possibili trattamenti farmacologici ed infine nell'ultimo capitolo si focalizzerà l'attenzione sui trattamenti sperimentali attualmente in fase di sviluppo.

Un'ultima riflessione considererà infine i lavori più recenti che negli ultimi due anni hanno preso in considerazione questi aspetti.

CAPITOLO 1: SARS-CoV-2 e la pandemia di COVID-19

1.1) Origine di SARS-CoV-2 e diffusione mondiale

Alla fine del 2019, sono stati identificati a Wuhan, nella provincia di Hubei, Repubblica Popolare Cinese, i primi casi di polmonite di eziologia sconosciuta (World Health Organization, 2020a). Le autorità cinesi hanno identificato un nuovo tipo di coronavirus, causa della sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), che si è rapidamente diffuso in tutto il mondo, che causa la malattia nota come COVID-19, Corona Virus Disease 19 (Zhu et al., 2020). L'11 marzo 2020, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha dichiarato il COVID-19 una pandemia (World Health Organization, 2020b).

Tuttavia, il virus e le sue patologie erano presenti in Cina ben prima dell'esplosione epidemica di Wuhan come si può osservare dalla Figura 1 in cui viene mostrato come fin dal gennaio del 2019 vi è stato un aumento di casi di influenza di quattro volte superiori rispetto a quelli registrati nei quattro anni precedenti, con sintomi ricorrenti come tosse e dissenteria. Collegato a questo anche in altri Paesi come Italia e Francia, nello stesso periodo, è stato registrato un numero insolitamente elevato di polmoniti interstiziali anomale. Un evento particolarmente importante nella fase precedente all'esplosione della pandemia, riportato nella Figura 1, sono stati i Giochi militari mondiali che si sono svolti a Wuhan dal 18 ottobre al 27 ottobre 2019. I Giochi hanno portato a Wuhan più di 10.000 atleti provenienti da 110 Paesi, tra cui molti provenienti da diverse province cinesi. Un certo numero di atleti aveva sviluppato sintomi che sono stati riconosciuti come quelli dell'infezione da COVID-19 quando sono tornati in patria, ad esempio in Italia, Svezia e Francia.

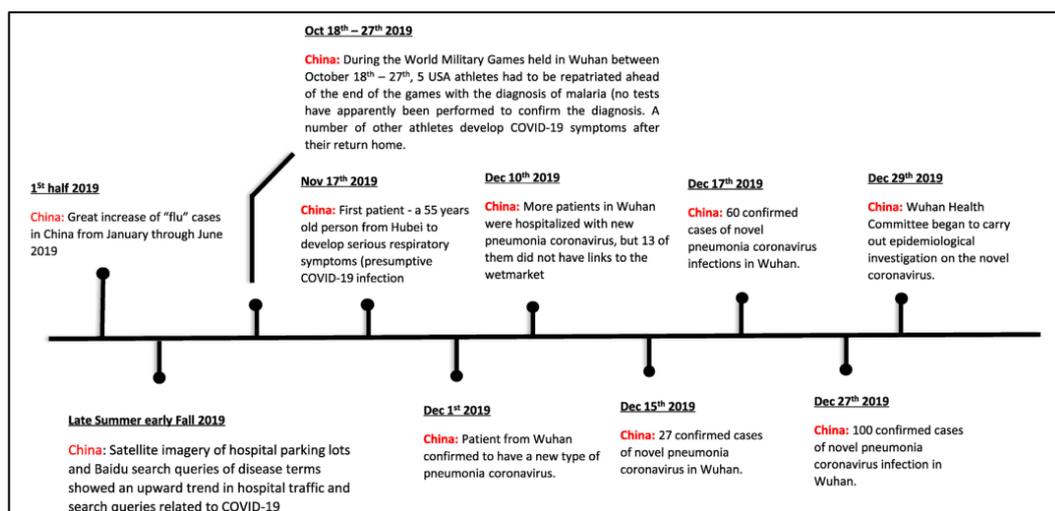


Figura 1: timeline della diffusione del COVID-19 in Cina (Platto et al., 2021a)

Se focalizziamo l'attenzione sull'esplosione della pandemia in Italia, possiamo affermare che, dal riconoscimento dei primi casi ufficiali risalenti al febbraio 2019, ad oggi ci sono state 26,723,249 persone infettate e 196,487 decessi a causa della malattia (worldometers aggiornato al giorno 23/09/2024).

La diffusione pandemica del SARS-CoV-2 è stata probabilmente dovuta anche alla perdita di biodiversità degli ultimi decenni che ha favorito le possibilità per tutti i tipi di agenti patogeni, compresi i virus come il SARS-CoV-2, di diventare pericolosi e persino letali per gli animali e gli esseri umani (Platto et al., 2021b). La perdita della biodiversità dell'ecosistema causata dalla conversione di habitat naturali in ecosistemi agricoli e/o urbani ha aumentato i contatti tra esseri umani e fauna selvatica, aumentando i serbatoi di potenziali zoonosi. La biodiversità riduce la trasmissione dei patogeni tramite un "effetto diluizione", che agisce quando in un ecosistema la grande varietà di specie presenti "tampona" la persistenza di patogeni. Le attività umane come le pratiche agricole, la caccia, l'urbanizzazione incontrollata, hanno disturbato gli ecosistemi interferendo con l'effetto diluizione, diminuendolo, e aumentando i rischi di patogeni di tutti i tipi, compresi i virus. Queste considerazioni sulla biodiversità hanno carattere generale e si applicano a tutti i tipi di zoonosi (Platto et al., 2021a). Nel

caso del COVID-19, l'alterazione dell'ecosistema che ha favorito la sua diffusione come un pericoloso patogeno per l'uomo, potrebbe essere legato ai pipistrelli come mediatori essenziali (Platto et al., 2021b). I pipistrelli sono i secondi mammiferi più numerosi dopo i roditori. Sono stati a lungo conosciuti come serbatoi di coronavirus e ospitano più virus zoonotici di qualsiasi altro ordine di mammiferi (Luis et al., 2013). Essi si adattano facilmente agli ambienti antropizzati. I cambiamenti dell'ecosistema hanno aumentato notevolmente la loro promiscuità con gli animali domestici e l'uomo. L'evoluzione ha gradualmente modellato il loro metabolismo e il loro sistema immunologico per renderli insensibili ai coronavirus patogeni, rendendoli importanti serbatoi di essi (Platto et al., 2021b).

1.2) Il ciclo vita e il meccanismo di infezione di SARS-CoV-2

Il SARS-CoV-2 appartiene alla sottofamiglia delle *Coronaviridae* (CoV) di virus a RNA. La sottofamiglia comprende i virus alfa, beta, gamma e delta coronavirus. Nel passato, altri due coronavirus hanno causato gravi malattie nell'uomo: il SARS-CoV responsabile l'epidemia di SARS del 2002/2003, e il MERS, che ha causato l'epidemia focolaio mediorientale di MERS CoV del 2012.

Per quanto riguarda in particolare il COVID-19 (i cui sintomi sono riportati nel paragrafo 1 dell'Appendice a questo elaborato), l'analisi filogenetica iniziale su 160 genomi completi di SARS-CoV-2 (Forster et al., 2020) ha rivelato 3 varianti centrali (A, B, e C), distinte da differenze nella composizione aminoacidica del DNA. La variante A è la più vicina a quella scoperta nei pipistrelli, con il 96,2% di somiglianza di sequenza con il virus umano (Zhou et al., 2020b), ed è stato quindi considerato il genoma originale del COVID-19. La variante B, è separata dalla variante A da due mutazioni, mentre la variante C differisce dalla sua variante B per un cambiamento G-V nella combinazione aminoacidica (Forster et al., 2020). In particolare, le varianti del COVID-19 hanno avuto una diffusione differente nelle diverse aree geografiche: il genoma A è stato trovato in americani che avevano vissuto a Wuhan e negli Stati Uniti e in Australia; il genoma predominante a Wuhan e in Asia orientale era la variante B, mentre

la variante C era il principale tipo europeo, inizialmente trovato in pazienti in Francia, Italia, Inghilterra e Svezia (Forster et al., 2020).

Al fine di comprendere le azioni necessarie per suscitare l'immunità dell'ospite richiesta contro il ceppo originale di Wuhan della SARS-CoV-2, è necessario indagare il ciclo vita del virus, mostrato nella figura 2, come l'RNA virale viene replicato, le proteine strutturali vengono sintetizzate, e come i virus maturi vengono poi rilasciati e propagati (Noor et al., 2022).

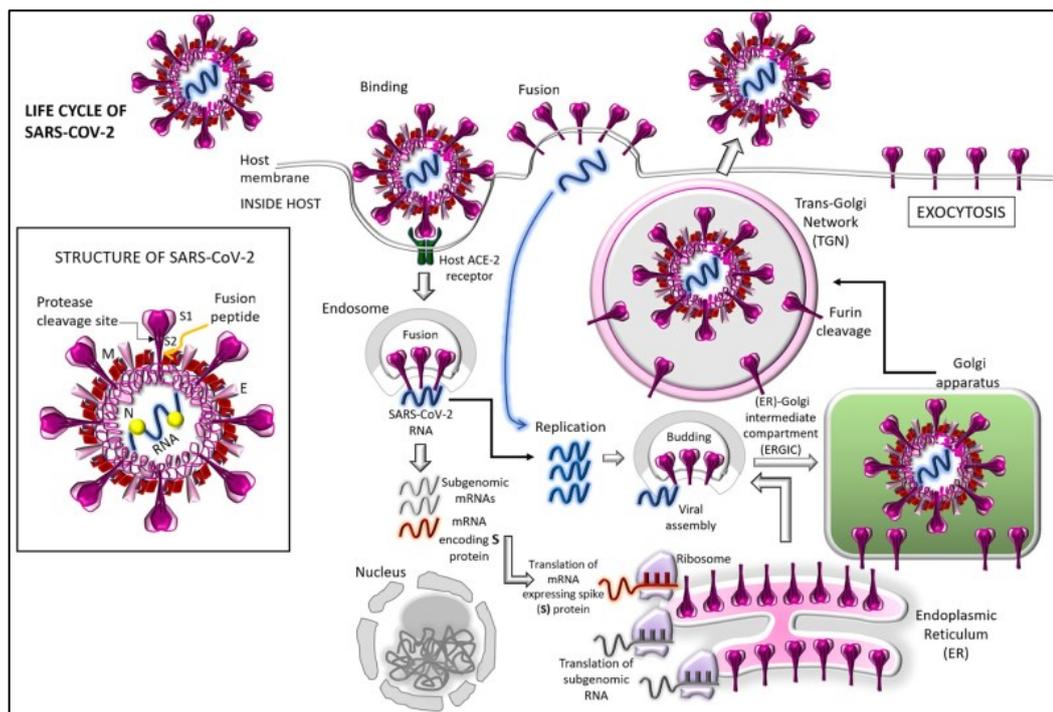


Figura 2: Rappresentazione grafica del ciclo di vita di SARS-CoV-2 (Noor et al., 2022)

SARS-CoV-2 è un virus a singolo filamento (ss) di RNA a senso positivo, ed è composto da diverse proteine strutturali necessarie per l'invasione e la successiva patogenesi nelle cellule ospiti. Una volta all'interno della cellula, l'RNA infettante del SARS-CoV-2 codifica (1) la proteina dell'involucro (E), la glicoproteina di punta o di superficie (S), la proteina di membrana (M) e la proteina del nucleocapside (N) che sono necessarie per costituire le particelle del virus; e (2) le proteine non strutturali (nsps) che facilitano l'assemblaggio del virus, la trascrizione, la replicazione e l'utilizzo delle

proteine accessorie (Noor e Maniha 2020; Asaduzzaman et al. 2020). La glicoproteina spike (S), che risiede all'esterno della particella virale, conferisce l'aspetto a corona del virus (Noor e Maniha 2020). La proteina spike (S) media l'adesione della particella virale e il successivo ingresso nella cellula ospite; ed è da notare che la proteina S è il bersaglio principale per lo sviluppo dell'azione del vaccino e per le terapie basate sugli anticorpi (Heinz e Stiasny 2021). Le proteine S sono rivestite da molecole di polisaccaridi che apparentemente le camuffano e quindi aiutano il virus a sfuggire alla sorveglianza del sistema immunitario dell'ospite (Huang et al., 2020). Il legame dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE-2) dell'ospite con la proteina S facilita l'ingresso del virus nell'ospite, attraverso la fusione della membrana come mostrato nella Figura 3, con conseguente rilascio dell'RNA virale nel citoplasma dell'ospite. Una volta che la proteina S si lega al recettore ACE-2, la serina proteasi 2 trans-membrana (TMPRSS2), nella membrana della cellula ospite facilita l'ingresso virale nel citosol dell'ospite attivando la proteina S (Huang et al., 2020). Rispetto a SARS-CoV-1 e MERS-CoV, SARS-CoV-2 ha un grado molto più alto di trasmissibilità, quindi un certo numero di vaccini sono stati utilizzati sotto l'autorizzazione di emergenza durante la pandemia (Forni e Mantovani 2021).

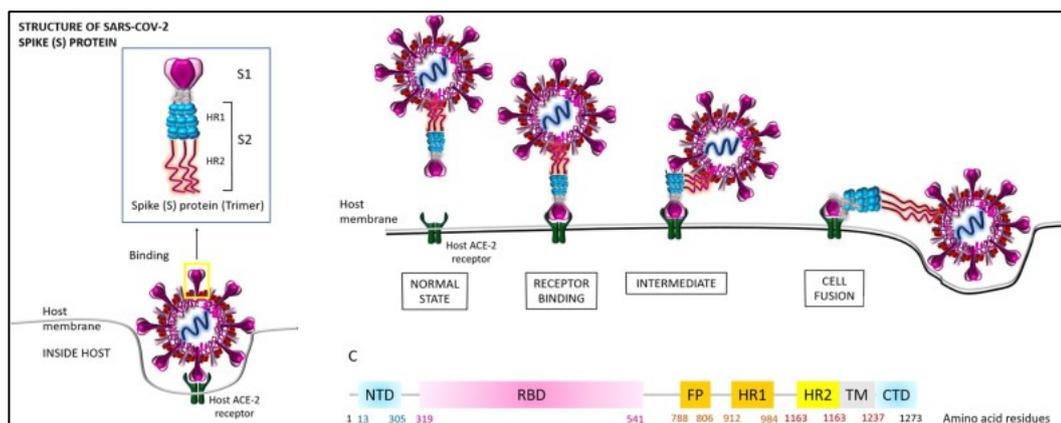


Figura 3: rappresentazione grafica del meccanismo di azione della proteina spike (S) che permette l'entrata del virus nella cellula ospite (Noor et al., 2022).

1.3) Le varianti

Dopo l'individuazione del ceppo di SARS-CoV-2 che ha dato origine probabilmente alla pandemia partendo dalla Cina, sono state identificate altre varianti classificate, secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, in due macrocategorie: varianti emergenti che destano preoccupazione (Variant Of Concern, VOC) e le varianti di interesse (Variant Of Interest, VOI) (<https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>).

- Per VOC si intende una variante SARS-CoV-2 associata a uno o più cambiamenti rilevanti per la salute pubblica globale: aumento della trasmissibilità o cambiamento dannoso nell'epidemiologia di COVID-19; aumento della virulenza o modifica della presentazione clinica della malattia; diminuzione dell'efficacia delle misure sanitarie e dei metodi diagnostici, vaccini e terapeutici disponibili. A questa categoria appartengono le varianti (Università degli Studi di Firenze, 20220):
 - ✓ Alpha ha avuto origine nel Regno Unito;
 - ✓ Beta originaria del Sudafrica;
 - ✓ Gamma in Brasile;
 - ✓ Delta in India;
 - ✓ Omicron in Sud Africa (Ferré et al. 2021).
- Per VOI si intende una variante SARS-CoV-2 con modifiche genetiche che possono influenzare le caratteristiche del virus, come la trasmissibilità, la gravità della malattia, e identificata come causa di una trasmissione comunitaria significativa o di cluster COVID-19 multipli, in più Paesi, con una prevalenza relativa in aumento e un numero crescente di casi nel tempo, o impatti epidemiologici evidenti che suggeriscono un rischio emergente per la salute pubblica globale. A questa categoria appartengono le varianti (Network Bibliotecario Sanitario Toscano):
 - ✓ Epsilon originaria USA
 - ✓ Zeta originaria del Brasile
 - ✓ Eta originaria degli Stati Uniti d'America (USA);
 - ✓ Teta originaria delle Filippine
 - ✓ Iota originaria USA;

- ✓ Kappa originaria dell'India;
- ✓ Lamba originaria del Perù;
- ✓ Mu originaria della Colombia;

In generale si può affermare che attualmente non sono in circolazione varianti VOI in quanto si sono esaurite tra marzo 2020 e gennaio 2021 e non sono mai circolate in Italia(<https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>).

I virus mutati hanno maggiori probabilità di adattarsi e di sopravvivere, modificandosi in fenotipi più aggressivi e trasmissibili tra la comunità umana (Mascellino et al. 2021; Ferré et al. 2021).

Poiché la proteina S serve come bersaglio principale per la maggior parte dei vaccini, e soprattutto le mutazioni chiave all'interno della proteina S generano le varianti, è importante capire le sue caratteristiche strutturali e la sua funzione per estrapolare la modalità di azione dei vaccini (Forni e Mantovani 2021; Tian et al. 2021). Le varianti emergenti SARS-CoV-2 e l'alta frequenza di mutazioni all'interno della proteina S possono provocare cambiamenti strutturali che ostacolano l'efficacia del vaccino (Ura et al. 2021; Mascellino et al. 2021; Chakraborty et al. 2021; Ferré et al. 2021).

1.4) Prevenzione e trattamento del COVID-19: il ruolo dei vaccini e degli antivirali orali

1.4.1) I vaccini

I vaccini anti COVID-19 attualmente in uso in tutto il mondo hanno come target principale la proteina S di SARS-CoV-2, con l'obiettivo di produrre anticorpi neutralizzanti e di suscitare l'immunità mediata dalle cellule (Gómez et al. 2021).

Finora sono stati prodotti vaccini che utilizzano diverse piattaforme tecnologiche:

- Vaccini a mRNA: contengono molecole di RNA messaggero (mRNA) in grado di replicare copie della proteina S del virus SARS-CoV-2 che stimolano la risposta immunitaria dell'ospite. In questo modo vengono prodotti anticorpi specifici contro il virus. I vaccini mRNA prodotti da

BioNTech (Mainz, Germania) /Pfizer (New York, USA) e sviluppato da Moderna (Cambridge, MA, USA) riportano il 94% di efficacia (Heinz e Stiasny 2021; Gómez et al. 2021).

- Vaccini a DNA: detti anche di terza generazione, utilizzano DNA sintetizzato in laboratorio per trasmettere le informazioni genetiche necessarie per produrre anticorpi contro la proteina S del virus. Un vaccino basato sulla tecnologia del DNA è stato messo a punto dalla Zydus Cadila con il nome di ZyCoV-D ed è stato autorizzato in INDIA per soggetti con età superiore ai 12 anni. Ha mostrato un'efficacia del 67%.
- Vaccino a vettore virale: utilizza come vettore l'adenovirus degli scimpanzè che provoca il raffreddore in questi mammiferi ma risulta innocuo per l'uomo. All'interno dell'adenovirus viene inserito il materiale genetico necessario alla replicazione della proteina S del virus SARS-CoV-2 che stimola la risposta immunitaria nell'ospite. Il vaccino adenovettore, prodotto dall'Università di Oxford/AstraZeneca (Cambridge, Regno Unito) ha mostrato circa il 70% di efficacia dopo la prima dose e l'81,3% dopo la seconda (Heinz e Stiasny 2021). Un altro vaccino adenovirus, Sputnik V, sviluppato dall'Istituto Gamaleya di Mosca, riporta il 92% di efficacia; e il vaccino della Janssen Pharmaceuticals di Johnson & Johnson (Belgio) riporta il 70% di efficacia (Heinz e Stiasny 2021).
- Vaccini virali inattivati o attenuati: il virus SARS-CoV-2 viene coltivato in laboratorio dove viene inattivato chimicamente o indebolito. Una volta iniettato non sarà in grado di infettare l'ospite ma stimolerà il sistema immunitario dell'ospite a produrre anticorpi contro la proteina S del SARS-CoV-2. Vaccini da virus intero inattivato sono: CoronaVac/PiCoVacc prodotto dalla Sinovac (Biotech, Pechino, Cina) e BBIBP-CorV prodotto dalla Sinopharm (Pechino, Cina) che hanno mostrato un'efficacia variabile tra il 91% e il 65%, e il Covaxin, sviluppato da Bharat Biotech (India) è stato autorizzato per la somministrazione in India nel gennaio 2021 (Heinz e Stiasny 2021; Corum e Zimmer 2021).
- Vaccini proteici ricombinanti (VLP): sono vaccini recentemente autorizzati contro il virus SARS-CoV-2. La loro tecnologia è stata utilizzata per decenni per la messa a punto di vaccini, come ad esempio il vaccino anti influenzale. Si basano sull'utilizzo di proteine del virus per stimolare la risposta immunitaria dell'ospite. Su questa tecnologia si basa

il vaccino Nuvaxovid prodotto dall'azienda farmaceutica Novavax che ha mostrato un'efficacia del 90% nel Regno Unito e del 60% in Sudafrica.

Un elenco dei vaccini COVID-19 attualmente disponibili è riportato nella Tabella 1 tratta da Noor (Noor et al., 2022). Nello specifico nella tabella vengono riportati dati di efficacia e vantaggi per ogni tipologia di vaccino sopra elencato

Tabella 1: Elenco dei vaccini attualmente disponibili (Noor et al., 2022), modificata

Piattaforma vaccinale	Nome del vaccino	Efficacia (%)	Vantaggi/svantaggi
Vaccini a mRNA	Pfizer	95	<u>Vantaggio:</u> efficacia elevata <u>Svantaggio:</u> conservazione tra -90°C e i -60°C
	Moderna	94,1	<u>Vantaggio:</u> efficacia elevata <u>Svantaggio:</u> conservazione tra -15°C e i -25°C
Vaccini a DNA	ZyCoV-D	67	<u>Vantaggio:</u> tecnologia più semplice rispetto ai vaccini mRNA, conservazione tra +2°C e +8°C <u>Svantaggio:</u> efficacia minore
Vaccini a vettore virale	AstraZeneca	70,4 dopo la 1a dose e 81,3 dopo la seconda dose	<u>Vantaggio:</u> conservazione tra +2°C e +8°C <u>Svantaggio:</u> efficacia minore
	Sputnik V	91,6	<u>Vantaggio:</u> efficacia elevata <u>Svantaggio:</u> conservazione tra a -18°C
	Janssen	66,9	<u>Vantaggio:</u> somministrazione in monodose <u>Svantaggio:</u> efficacia minore
Vaccino a virus intero inattivato	CoronaVac/Pi CoVacc, BBIBP-CorV	86 (Cina, Bahrein, Emirati Arabi Uniti); 78 (Brasile), 91,25 (Turchia), 65,3% (Indonesia)	Nessun dato disponibile Gli ultimi dati mostrano comunque un'efficacia globale intorno al 50%
	Covaxin	64%	<u>Vantaggio:</u> conservazione tra +2°C e +8°C <u>Svantaggio:</u> efficacia minore
Vaccini VLP	Novavax	89,1 nel Regno Unito) e 60,1 in Sudafrica.	<u>Vantaggio:</u> conservazione tra +2°C e +8°C <u>Svantaggio:</u> efficacia minore

L'efficacia dei vaccini sopra elencati dipende anche dall'emergere di nuove varianti che possono rendere meno efficace il vaccino stesso.

Nella Tabella 2 vengono riassunti i dati di efficacia dei vaccini attualmente in uso contro le diverse varianti.

Tabella 2: dati di efficacia dei vaccini attualmente in uso contro le varianti (Noor et al., 2022)

Varianti	Nome del vaccino	Efficacia %
Variante Alpha	Pfizer	95,0
	Moderna	94,1
	Novavax	85,6 nel Regno Unito e 60 in Sudafrica.
Variante Beta	Janssen	64,0 Brasile, 52,0 Sudafrica
	Novavax	49,0 Sudafrica
Variante Gamma e Delta	Pfizer	85,0(variante gamma), 64,0 (variante delta)
	Moderna	78,0
	Astrazeneca	<70,0
	Sinovac	<66,0
	Janssen	60,0
Variante Omicron	Pfizer	70,0

Secondo Gómez (Gómez et al. 2021), e come è possibile notare dai dati riportati nella Tabella 2, non è improbabile che i VOC possano resistere all'azione neutralizzante dei sieri immunitari indotti dai vaccini attualmente utilizzati, tra cui Pfizer, Moderna, AstraZeneca, Janssen, Sputnik, Novavax, Sinovac. In particolare:

- Nella variante Alpha è stata notata una riduzione di efficacia da 2,7-3,8 volte in caso di vaccini Moderna o Pfizer (Gómez et al. 2021; Muik et al. 2021; Wang et al. 2021).
- Nella variante Delta, il vaccino Pfizer ha diminuito la sua efficacia dal 94% al 64% (Mascellino et al. 2021).
- Nella variante Omicron il vaccino Pfizer ha diminuito l'efficacia dal 94% al 70% in Sudafrica. Questo ha rivelato la riduzione di efficacia del vaccino contro le varianti Omicron. Tale diminuzione dell'efficacia del vaccino può essere completata con la somministrazione di una dose di richiamo del vaccino (Barda et al. 2021). Inoltre, lo studio di Wang et al. (2021) ha mostrato che l'enorme numero di mutazioni all'interno della variante Omicron ha portato a una significativa riduzione della

neutralizzazione della proteina S virale contro sieri umani di pazienti convalescenti (Barda et al. 2021).

L'efficacia dei vaccini attuali è chiaramente visibile in tutto il mondo, e lo scopo dello sviluppo dei vaccini è quello di ridurre la gravità dei sintomi della malattia per ridurre il numero di ospedalizzazioni. I richiami vaccinali sono necessari poiché possono allungare la durata degli anticorpi neutralizzanti, come confermato anche dal recente lavoro di Ai et al. (2022) sulla vaccinazione post-booster che ha rivelato una neutralizzazione positiva delle varianti Omicron nel 100% dei campioni, indicando così che anche la variante Omicron può essere neutralizzata completamente dalla somministrazione della dose di richiamo.

1.4.2) Gli antivirali

Uno studio in Italia ha dimostrato che il vaccino contro il COVID-19 può ridurre efficacemente la mortalità dei pazienti infettati da COVID-19 (Rivasi et al., 2021). Tuttavia, gli studi hanno dimostrato che anche i vaccinati possono essere infettati da nuove varianti di coronavirus. Milioni di pazienti immunocompromessi potrebbero non essere completamente protetti dopo la vaccinazione, e i vaccini esistenti possono non essere efficaci contro le nuove varianti di coronavirus (Imran et al., 2021). Quindi allo scopo di ridurre la diffusione del virus vengono proposti e utilizzati anche farmaci antivirali, utilizzati per combattere la propagazione del virus. La loro importanza risiede nel fatto che possono agire nelle fasi iniziali della malattia, inibendo alcune fasi del ciclo vitale del virus limitandone la propagazione, o come medicinale preventivo.

Gli antivirali proposti e utilizzati contro il virus SARS-CoV-2 si possono classificare in tre macro categorie: repurposing, antivirali già approvati per il trattamento di altre patologie come HIV (virus dell'immunodeficienza umana), epatite B, epatite C, virus influenzali ed Ebola; antivirali sviluppati e studiati appositamente contro il COVID-19 e infine, anticorpi monoclonali (Anastassopoulou et al., 2022).

Fanno parte del repurposing gli antivirali:

- Remdesivir sviluppato contro Ebola, ha mostrato buoni effetti nella terapia antivirale (Vitiello et al., 2021a), sebbene alcuni studi clinici non hanno pienamente dimostrato i suoi effetti benefici sul virus SARS-COV-2. Inoltre, il farmaco è costoso e deve essere somministrato per via endovenosa in ambiente ospedaliero (Vitiello et al., 2021b).
- Molnupiravir, utilizzato come antinfluenzale, è un inibitore della RNA polimerasi virale attivo per via orale che ha ricevuto una notevole attenzione grazie alla sua capacità di inibire la replicazione del SARS-COV-2, e ridurre la carica virale. (Menendez-Arias, 2021). Inoltre, molnupiravir ha mostrato un'efficacia e una sicurezza promettenti negli studi clinici di fase I/II/III. Gli studi hanno dimostrato che Molnupiravir riduce il rischio di ospedalizzazione o morte di circa il 50% negli adulti non ospedalizzati con malattia da lieve a moderata (Mahase,2021).
- La Fluvoxamina, un altro farmaco orale e un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina e agonista del recettore α_1 (Calusic et al., 2021), ha mostrato un potenziale di trattamento ambulatoriale precoce di COVID-19 in studi precedenti e anche una buona sicurezza ed efficacia in pazienti in terapia intensiva (ICU) (Calusic et al., 2020). Reis et al. (2022) hanno dimostrato che nessuna ospedalizzazione si è verificata nel gruppo a cui è stata somministrata la Fluvoxamina, mentre sei pazienti su 48 nel gruppo controllo hanno richiesto il ricovero in ospedale. Inoltre, studi di coorte prospettici sulla Fluvoxamina in pazienti in terapia intensiva hanno mostrato un tasso di mortalità complessivo del 58,8% nel gruppo della Fluvoxamina rispetto al 76,5% nel gruppo controllo (Calusic et al., 2021).

Nella seconda categoria di antivirali, specificamente messi a punto contro il COVID-19 rientrano:

- il Paxlovid, una terapia antivirale orale combinazione di due principi attivi. Il primo, Nirmatrelvir (PF-07321332), agisce inibendo la replicazione virale del SARS-CoV-2 bloccando la proteasi SARS-CoV-2-3CL (Main proteasi Mpro); il secondo è Ritonavir, un antiretrovirale indicato per il trattamento dell'HIV, utilizzato per rallentare il metabolismo di Nirmatrelvir. Il farmaco antivirale deve essere somministrato entro 5

giorni dalla comparsa dei sintomi per arrestare lo sviluppo della malattia causata dall'infezione. Studi in vitro confermano che Nirmatrelvir è un potente inibitore della proteasi 3CL della variante Omicron, suggerendo che il farmaco dimostra una potenziale efficacia terapeutica anche contro questa variante (<https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-announces-additionalphase-23-study-results>). Il 22 dicembre 2021, Paxlovid ha ricevuto l'EUA (Emergency Use Authorization) dalla FDA (Food and Drug Administration) (<https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-receives-us-fdaemergency-use-authorization>). I risultati dello studio clinico hanno dimostrato una riduzione dell'89% del rischio di ospedalizzazione o mortalità per COVID-19 rispetto al placebo (<https://www.pfizer.com/news/press-release/press-releasedetail/pfizers-novel-COVID-19-oralantiviral-treatment-candidate>). Tuttavia, esiste un rischio di interazioni farmacologiche nei pazienti in politerapia a causa del componente Ritonavir di Paxlovid (Hsu et al. 1998).

Tra i primi Paesi al mondo ad aver utilizzato su larga scala i nuovi antivirali orali vi è lo Stato di Israele. Le autorità sanitarie hanno riferito che il 92% degli 850 pazienti che hanno assunto Paxlovid ha mostrato un netto miglioramento entro 3 giorni; quasi il 60% ha avuto un sollievo dai sintomi dell'infezione entro un giorno e, cosa più importante, nessuno è stato ricoverato in ospedale. Nei pazienti, Paxlovid ha portato a una rapida diminuzione di febbre, mal di testa e tosse. Gli effetti collaterali causati dal farmaco sono stati pochi e lievi. Ad oggi, i dati in letteratura sulla sicurezza dell'uso dei nuovi antivirali orali contro il COVID-19 sono ancora pochi; una recente meta-analisi ha preso in considerazione un totale di otto studi, dimostrando che i nuovi antivirali orali sono stati efficaci nel ridurre i tassi di mortalità e di ospedalizzazione nei pazienti affetti da COVID-19. Inoltre, gli antivirali non hanno aumentato gli eventi avversi, dimostrando quindi una buona sicurezza generale. (Wen Wen et al. 2022).

Infine per quanto riguarda gli anticorpi monoclonali, che possiedono un'elevata affinità nei confronti di un antigene specifico, in Italia tra novembre 2021 e aprile 2022 (<https://www.aifa.gov.it/uso-degli-anticorpi-monoclonali>) sono stati approvati i seguenti farmaci:

- Ronapreve (dell'azienda farmaceutica Regeneron/Roche): per il trattamento e la prevenzione da COVID-19 in pazienti con età superiore ai 12 anni;
- Regkirona (dell'azienda farmaceutica Celltrion Healthcare Hungary Kft) per il trattamento del COVID-19 in pazienti con età superiore ai 12 anni;
- Xevudy (dell'azienda GSK) per il trattamento di COVID-19 in pazienti con età superiore ai 12 anni;
- Evusheld (dell'azienda farmaceutica AstraZeneca) per la profilassi pre-esposizione di COVID-19:

È da sottolineare il fatto che i limiti legati all'utilizzo degli anticorpi monoclonali sono legati all'elevato costo di produzione e alla risposta immunitaria individuale che possono scatenare nell'individuo a cui vengono somministrati, dando origine anche ad importanti eventi avversi (come ad esempio, eventi cardiaci, infiammazioni polmonarie ed emorragie).

CAPITOLO 2: IL LONG COVID

2.1) Definizione di "long COVID"

L'infezione da SARS-CoV-2 (COVID-19), come precedentemente descritto comporta una notevole mortalità e morbilità in tutto il mondo. Diverse ricerche scientifiche hanno evidenziato che, alcuni di coloro che sono guariti da COVID-19 hanno sviluppato sintomi persistenti o nuovi che possono durare settimane o mesi anche dopo la scomparsa del virus. Questo fenomeno è chiamato "long COVID" o "Post COVID syndrome" (Aiyegbusi et al., 2021).

Il termine "long COVID", utilizzato per la prima volta da Perego nei social media (Perego E., 2020), viene usato per descrivere la presenza di vari sintomi, anche settimane o mesi dopo l'infezione da SARS-CoV-2 indipendentemente dalla rilevabilità del virus nel paziente (Geddes L., 2020); al pari del termine "Post COVID syndrome". Entrambi i termini si riferiscono al fatto che questo fenomeno patologico è caratterizzato da una natura continua o recidivante remittente, cioè con un'alternanza fra fasi acute, in cui si presentano nuovi sintomi, e fasi di remissione, in cui i sintomi scompaiono, ma con possibili conseguenze in termini di disabilità e con una progressione della malattia. (Nabavi N., 2020).

In questo elaborato ci riferiremo a tale fenomeno con il termine "long-COVID" in quanto è quello più comunemente utilizzato per descrivere sintomi, fisiopatologia e possibili trattamenti farmacologici.

Il decorso clinico del "long COVID" viene suddiviso in due fasi: COVID post acuto i cui sintomi si estendono oltre le 3 settimane, ma meno di 12 settimane, e COVID cronico in cui i sintomi si estendono oltre le 12 settimane (Raveendran et al., 2021), come descritto nella Figura 4.

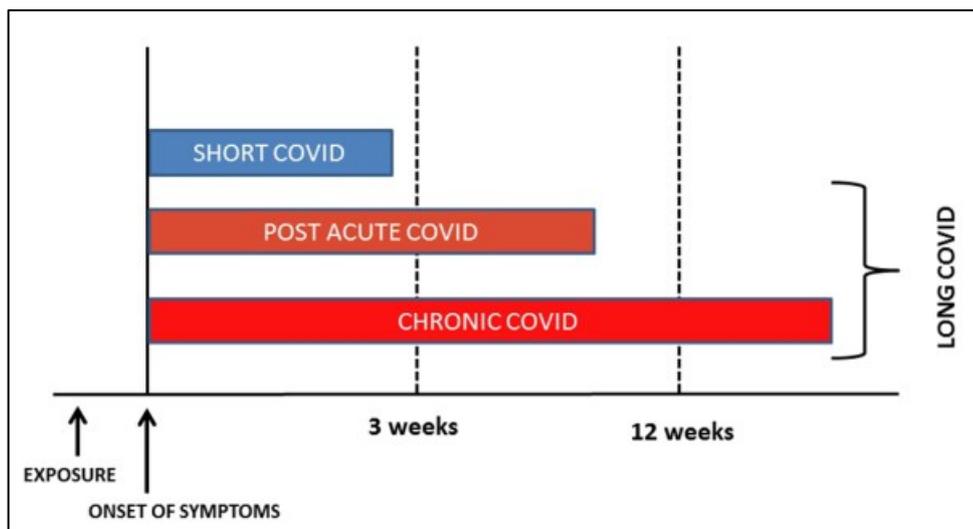


Figura 4: classificazione del “long COVID” (Raveendran et al., 2021) in funzione della durata dei sintomi, inferiore alle tre settimane (short COVID), tra le 3 e le 12 settimane (post acute COVID), superiore alle 12 settimane (chronic COVID).

Inizialmente la comunità scientifica ed in particolare i medici, hanno sottovalutato i sintomi di questo fenomeno, associandolo per lo più a preoccupazioni legate alla sfera sociale dei pazienti che si erano ammalati di COVID-19, ma nel tempo il fenomeno del “long COVID” ha iniziato a guadagnare riconoscimento nella comunità scientifica e medica (Raveendran et al., 2021). Questa malattia è poco compresa in quanto colpisce i sopravvissuti al COVID-19 a tutti i livelli di gravità della malattia, anche i giovani adulti, i bambini e i pazienti che non hanno subito un ricovero. Attualmente, c'è una limitata letteratura che discute la possibile fisiopatologia, i fattori di rischio e i trattamenti del “long COVID”, e questo ha portato il mio interesse ad indagare più a fondo questo fenomeno.

2.2) I principali sintomi del “long COVID” e la loro prevalenza

Un rapporto italiano ha rilevato che l'87% delle persone guarite e dimesse dagli ospedali hanno mostrato la persistenza di almeno un sintomo anche dopo 60 giorni (Carfi et al., 2020). Di questi il 32% aveva uno o due sintomi, mentre il 55% ne aveva tre o più.

Un altro studio ha rilevato che i pazienti COVID-19 dimessi dall'ospedale sperimentano affanno e fatica eccessiva anche dopo 3 mesi (Arnold et al., 2021). La prevalenza di sintomi residui è di circa il 35% nei pazienti trattati per COVID-19 su base ambulatoriale, ma circa l'87% tra le coorti di pazienti ospedalizzati (Tenforde et al., 2020).

La percentuale di persone che non sono riuscite a tornare al loro lavoro dopo 14 e 21 giorni dalla positività al COVID è stata del 35% secondo Tenforde (Tenforde et al., 2020). È più comune nei gruppi di età più avanzata (26% tra i 18 e i 34 anni, 32% tra i 35 e i 49 anni e 47% dai 50 anni in su), e tra quelli con co-morbidità (28% con nessuna o una comorbidità, 46% con due comorbidità e 57% con tre o più comorbidità). L'obesità (indice di massa corporea/body mass index, BMI>30) e la presenza di condizioni psichiatriche (disturbo d'ansia, depressione, disturbo post-traumatico da stress, paranoia, disturbo ossessivo-compulsivo e schizofrenia) sono associate a una previsione più che doppia di non tornare al lavoro entro 14 e 21 giorni dopo un risultato positivo.

Secondo un'altra metanalisi (Lopez-Leon, 2021), le manifestazioni più comuni di "long COVID" sono affaticamento (58%), mal di testa (44%), disturbi dell'attenzione (27%), perdita di capelli (25%), dispnea (24%), agusia (23%), anosmia (21%), perdita della memoria e nausea (16%), seguiti da altri numerosi sintomi come riportato nella Figura 5.

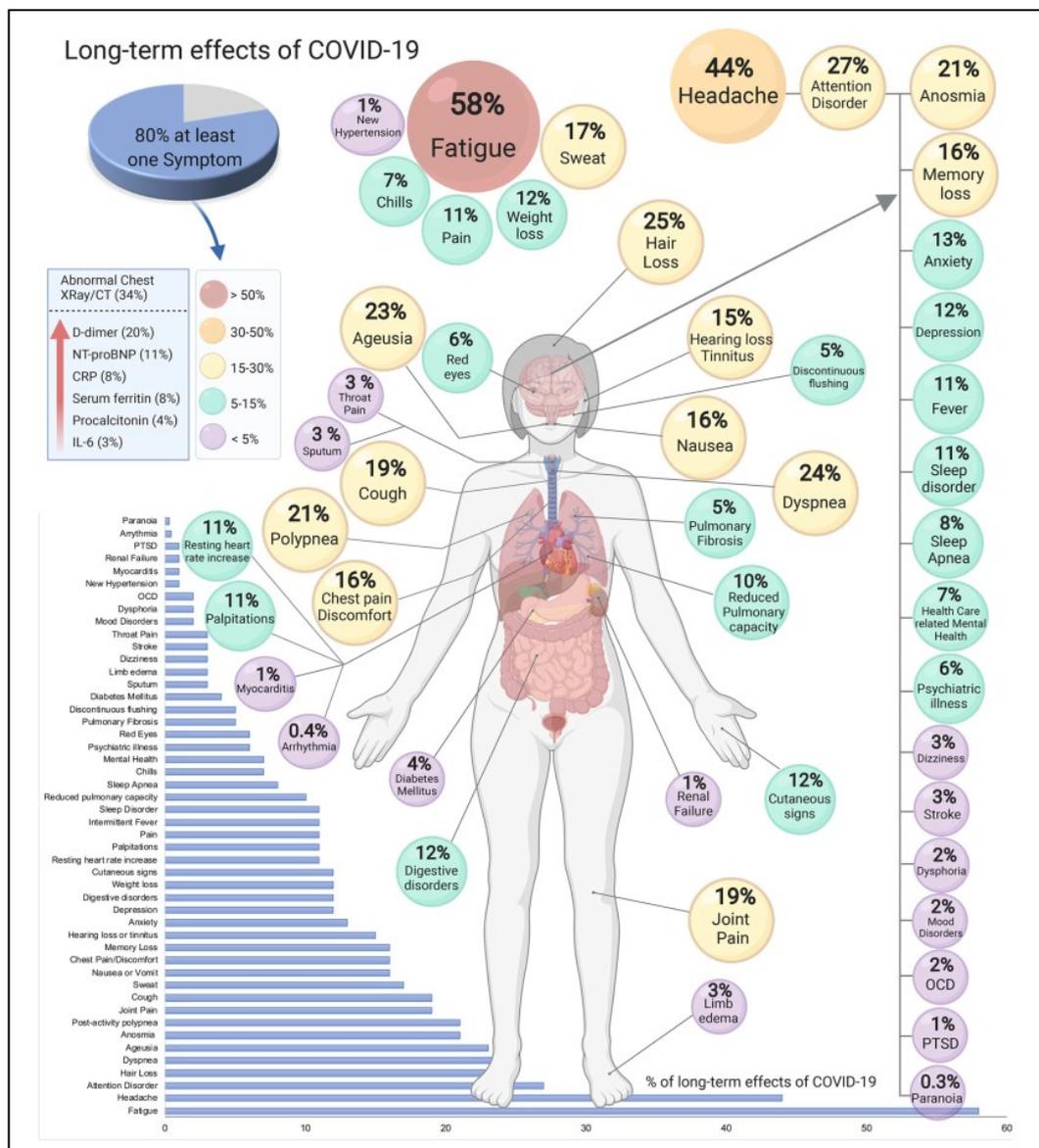


Figura 5: Schema riassuntivo dei sintomi associati al "long COVID". (Lopez-Leon, 2021). La meta-analisi degli studi riporta che l'80% dei pazienti con COVID-19 manifestano sintomi a lungo termine.

Il follow-up dei pazienti guariti dal COVID ha identificato alcuni fattori che sono comunemente associati allo sviluppo di "long COVID". Il rischio di sviluppare "long COVID" è due volte più frequente nelle donne rispetto agli uomini, inoltre, l'età è un ulteriore fattore di rischio, i pazienti con "long

COVID” hanno un’età media superiore di 4 anni rispetto ai pazienti infettati dal virus SARS-COV-2 e guariti. (Nabavi N., 2020).

La presenza di più di 5 sintomi nella fase acuta della malattia è associata ad un aumento del rischio di sviluppare “long COVID” (Sudre et al., 2021). Anche la presenza di comorbidità aumenta il rischio di sviluppare la sindrome post COVID. Inoltre anche i pazienti con sintomi lievi iniziali hanno sviluppato il “long COVID” (Raveendran et al., 2021).

Il meccanismo o i più meccanismi che causano la persistenza dei sintomi devono essere ancora identificati. La ragione della persistenza dei sintomi può essere legata alla variabilità dell'estensione della lesione (danno d'organo) e il tempo variabile richiesto per il recupero di ogni sistema d'organo, la persistenza dell'infiammazione cronica (fase di convalescenza) o la risposta immunitaria, la rara persistenza del virus nel corpo, l'effetto non specifico dell'ospedalizzazione, la sindrome post-intensiva, le complicanze legate alle comorbidità o effetti avversi dei farmaci usati (Colafrancesco et al., 2020) La persistenza dell'infezione può essere dovuta a viremia persistente in persone con alterazioni del sistema immunitario, reinfezione o ricaduta (Wu et al., 2022; Biehl M e Sese D, 2020). Anche i problemi psicologici come lo stress post-traumatico contribuiscono ai sintomi (Raveendran et al., 2021), come illustrato nella Figura 6.

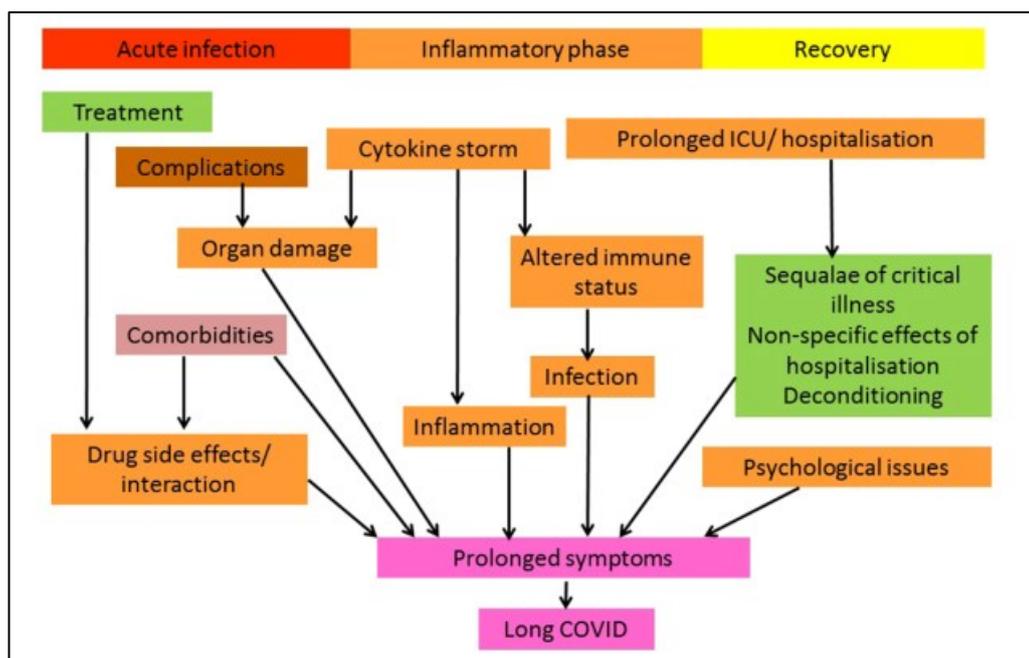


Figura 6: i meccanismi fisiopatologici del "long COVID" (Raveendran et al., 2021) che possono dipendere sia da complicanze dovute all'ospedalizzazione, sia ai trattamenti farmacologici ma anche a difficoltà della sfera cognitiva (danni psicologici).

Il presente elaborato ha lo scopo quindi di analizzare e valutare tramite revisione sistemica le diverse patologie associate al "long COVID", sulla prevalenza dei sintomi, delle complicazioni e la gestione del "long COVID". A tal fine ho inizialmente condotto una revisione dell'attuale letteratura scientifica secondo la metodologia PRISMA, che presenta le linee guida per le revisioni sistematiche e riporta i criteri di inclusione degli articoli selezionati (Moher et al., 2016).

2.3) *Trattamento e gestione del "long COVID" secondo le linee guida internazionali*

Gli organismi che si occupano di salute a livello nazionale europeo e internazionale hanno messo a punto linee guida per la gestione del "long COVID".

Le linee guida raccomandano come identificare, riferire, e trattare i pazienti affetti da tale patologia.

Nel gennaio 2021, l'OMS ha aggiornato le linee guida sul COVID-19 per includere un nuovo capitolo incentrato sulla cura per i pazienti dopo il COVID-19, (OMS, 2019) tuttavia entrano poco in dettaglio sulla sindrome del "long COVID".

Per quanto riguarda i sintomi polmonari, il National Institute for Care Excellence (NICE, 2020), organismo che fa capo al Ministero della Salute nel Regno Unito, ha incluso nelle proprie linee guida raccomandazioni per il trattamento della dispnea da "long COVID". Le linee guida suggeriscono che la dispnea possa essere valutata utilizzando un test di tolleranza all'esercizio e il trattamento e la gestione dovrebbe essere multidisciplinare, con consigli ed educazione sulla gestione della dispnea. Inoltre, le linee guida raccomandano di sottoporre i pazienti con sintomi respiratori persistenti a una radiografia del torace entro 12 settimane dall'infezione.

Le raccomandazioni della Mayo Clinic (Mayoclinic.org, 2020), un'organizzazione non-profit per la ricerca e la pratica medica statunitense, suggeriscono che la mancanza di respiro può essere autogestita limitando i fattori che esacerbano la dispnea, tra cui smettere di fumare, evitare le sostanze inquinanti, evitare temperature estreme e l'esercizio fisico (Lauhio A., 2017). Tuttavia, la mancanza cronica di respiro può richiedere un ulteriore intervento. Strategie non farmacologiche riconosciute per la gestione della dispnea sono la riabilitazione polmonare (McCarthy et al., 2015) e il mantenimento di un posizionamento ottimale del corpo per il sollievo posturale (O'Neill et al., 1983). Inoltre, una revisione sistemica ha messo in evidenza l'utilizzo degli oppioidi orali come trattamento per la dispnea (Jennings et al., 2002).

I pazienti con fibrosi polmonare derivante da COVID-19 dovrebbero essere gestiti, secondo le linee guida NICE sulla fibrosi polmonare idiopatica (National Institute for Health and Care Excellence, 2017) tramite antifibrotici (Torrise et al., 2020). Le esacerbazioni della bronchiectasia dovrebbero essere trattate con la prescrizione di antimicrobici, (NICE, 2018) ma possono essere prese in considerazione altre terapie, compresa la liberazione delle vie aeree (Bell et al., 2018).

In uno studio Zha et al. (Zha et al., 2020) hanno mostrato gli effetti a lungo termine sui sintomi respiratori nei pazienti con COVID-19 e come pratiche

di riabilitazione modificate, tra cui stretching, rotazioni del corpo, digitopressione e il massaggio siano efficaci nella risoluzione dei sintomi.

La Società Europea di Cardiologia ha pubblicato una guida completa per la diagnosi e la gestione delle malattie cardiovascolari durante la pandemia di COVID-19 (Escardio.org., 2020). La gamma di condizioni cardiovascolari che possono manifestarsi nel "long COVID" si traduce in una vasta gamma di potenziali opzioni terapeutiche, quindi, l'indagine continua e l'osservazione di biomarcatori cardiaci è importante. Le linee guida NICE raccomandano i β -bloccanti per diversi disturbi cardiaci, tra cui angina (NICE, 2016), aritmie cardiache (NICE, 2021) e sindromi coronariche acute (NICE, 2020).

La miocardite può risolversi naturalmente nel tempo; tuttavia, la terapia di supporto e/o immunomodulante può migliorare il recupero (Sinagra et al., 2016). Una revisione scientifica ha anche suggerito che gli anticoagulanti possono essere usati per ridurre i rischi associati all'ipercoagulabilità (Onishi et al., 2016). La fatica cronica è una manifestazione comune del "long COVID". Il NICE ha linee guida specifiche che delineano come trattare pazienti affetti da fatica cronica; queste includono la terapia cognitivo-comportamentale (CBT) e la terapia dell'esercizio graduato (GET) (NICE, 2007). Un'altra strategia di gestione della fatica è il "pacing" (fare meno di quanto le proprie forze consentono in quel momento. Il pacing significa utilizzare con parsimonia le risorse fisiche a disposizione), con cui i pazienti gestiscono compiti e attività per evitare il sovraffaticamento e l'esacerbazione della fatica (NICE, 2007).

La vitamina C può rivelarsi utile nel trattamento della fatica nei pazienti con "long COVID", come riportato in una revisione sistemica che ha messo in evidenza come la vitamina C ad alte dosi per via endovenosa, potrebbe essere un'opzione di trattamento (Vollbracht & Kraft, 2021).

Il deterioramento cognitivo in una lunga convalescenza viene chiamato "brain fog", o annebbiamento da chemio (Theoharides et al., 2021) e le raccomandazioni della Mayo Clinic suggeriscono strategie per gestire questo sintomo, che comprendono esercizi, tracciare ciò che influenza i deficit, e usare strategie per alleviare lo stress. Inoltre, possono essere utilizzati

farmaci tra cui metilfenidato, donepezil, modafinil, e memantina (Mayo Clinic, Chemo brain, 2021) per alleviare sintomi persistenti. Infine una ricerca scientifica ha messo in evidenza come l'utilizzo della luteolina, un flavonoide naturale, sia in grado di alleviare il deterioramento cognitivo inibendo l'attivazione dei mastociti e della microglia (Theoharides et al., 2021) ma sono necessari ulteriori studi clinici.

I disturbi del sonno possono essere gestiti seguendo linee guida sull'insonnia, (NICE, 2021).

Il COVID-19 può alterare il microbioma dell'intestino e portare ad infezioni opportunistiche (Zuo et al.,2020). La tiroidite distruttiva associata al COVID-19 può provocare ipertiroidismo incidente, che può essere trattato con corticosteroidi (Ruggeri et al., 2021). Nel complesso, dovrebbe essere eseguito uno stretto follow-up di pazienti con "long COVID" per diagnosticare accuratamente e trattare i sintomi specifici.

Gli antistaminici sono stati individuati come un possibile trattamento per il COVID-19, attraverso uno studio in vitro che ha evidenziato come gli antagonisti dell'istamina-1 siano in grado di ridurre il tasso di infezione da COVID-19 inibendo l'ingresso del SARS-CoV-2 nelle cellule che esprimono ACE2 (Ge et al., 2021). Revisioni sistemiche e studi molecolari hanno suggerito che gli antagonisti dell'istamina-1 e gli antagonisti dell'istamina-2 sono validi candidati per ulteriori studi clinici sul COVID-19 (Ishola et al., 2021). Sono necessarie ulteriori indagini per stabilire se gli antistaminici hanno un potenziale per il trattamento del "long COVID". Anche gli antidepressivi sono stati proposti per ridurre gli effetti del "long COVID". L'uso di antidepressivi è stato associato a un rischio ridotto di intubazione o morte nel COVID-19 (Hoertel et al., 2021), mentre una meta-analisi del trattamento farmacologico antidepressivo per il disturbo depressivo maggiore ha dimostrato che l'uso di antidepressivi, compresi gli inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina comporta una riduzione dei marcatori infiammatori periferici (Köhler et al., 2018).

Inoltre, fattori come la persistenza della viremia e l'insufficiente generazione di anticorpi (Wu et al., 2020), così come fattori psicologici tra cui il disordine da stress post-traumatico (PTSD) possono contribuire allo sviluppo del "long COVID" (Forte et al, 2020).

2.3.1) Le complicanze psicologiche

Oltre ai sintomi riportati nei paragrafi precedenti, il "long COVID" comporta anche conseguenze per la salute mentale, come sbalzi d'umore, depressione, sensazione di solitudine e isolamento, alti livelli di stress e ansia e disturbi del ciclo sonno-veglia (Garner, 2020). I sopravvissuti hanno una maggiore probabilità di sindrome da fatica cronica, depressione, disturbo da stress post-traumatico (PTSD), abuso di sostanze/droga e ansia (Del Rio et al., 2020). La diminuzione della qualità della vita legata ai problemi di salute è stata riportata in uno studio caso-controllo come una conseguenza significativa del "long COVID" (Fisher et al., 2020).

In uno studio qualitativo sui sintomi persistenti dopo il COVID, sono stati riportati molteplici sintomi, spesso recidivanti-remittenti. I pazienti hanno riportato un pesante senso di stigma, di non essere presi sul serio e di ottenere una diagnosi, l'impossibilità di accedere ai servizi degli specialisti, nonché criteri incoerenti per indagare o indirizzare i pazienti. Inoltre, sono stati riscontrati una notevole presenza di sentimenti come rabbia, frustrazione, paura e disperazione (Ladds et al., 2020).

Uno studio qualitativo implicava i seguenti temi: la gestione dei sintomi e l'accesso alle cure appropriate, vivere con incertezza, impotenza e paura, in particolare sul fatto che il recupero sia possibile o meno. Gli autori hanno anche menzionato l'importanza di trovare il "giusto" medico generico che presenti un adeguato livello di comprensione, empatia e sostegno (Kingstone et al., 2020).

Un altro studio ha stimato che il "long COVID" potrebbe causare disfunzioni cognitive inaspettate, equivalenti a una diminuzione di 10 anni delle prestazioni cognitive globali, nei pazienti di età compresa tra i 20 e i 70 anni (Mendelson et al., 2021).

Inoltre, Mazza et al. In uno studio di coorte svolto su di 402 adulti sopravvissuti al COVID-19 che sono stati sottoposti a screening per sintomi psichiatrici del disturbo post-traumatico da stress (PTSD), depressione, disturbo ossessivo-compulsivo (OCD), ansia e insonnia a 1 mese di follow up dopo il trattamento in ospedale hanno trovato che il 56% dei pazienti post-COVID aveva almeno un sintomo in corso, il 37% ne aveva due, il 21% ne aveva tre e il 10% aveva quattro delle suddette condizioni psicopatologiche. Gli autori hanno anche scoperto che le femmine, i pazienti con una diagnosi psichiatrica preesistente e quelli che erano gestiti ambulatorialmente riportavano un punteggio più alto per la maggior parte dei sintomi. I pazienti ambulatoriali soffrivano di ansia e disturbi del sonno, mentre la durata del ricovero aveva una correlazione negativa con il disturbo PTSD, depressione, ansia e sintomi OCD. Inoltre, i livelli più elevati di depressione e disturbi del sonno sono stati osservati tra i pazienti più giovani (Mazza et al., 2020).

I loro risultati erano in accordo con un'altra coorte di 238 sopravvissuti al COVID-19 studiati 4 mesi dopo la dimissione dall'ospedale, in cui i sintomi del PTSD erano riportati nel 43% di cui, il 26% aveva sintomi lievi, l'11% moderati e il 6% gravi (Bellan et al., 2021).

Xiong (Xiong et al., 2021), ha riferito di 538 sopravvissuti al COVID-19 (54,5% femminile, età mediana di 52,0 anni) dopo un follow-up a 97 giorni dalla dimissione dall'ospedale. Gli autori hanno evidenziato che i sintomi psichici erano presenti nel 22,7% dei pazienti, come segue: sonnolenza nel 17,7% (principalmente descritta come difficoltà addormentarsi o sonno breve e interrotto), depressione e mancanza di interesse nel 4,3%.

Le conseguenze legate ai problemi psicologici dovuti dal "long COVID" sono altamente associate all'esclusione sociale. Pertanto, la costruzione di speranza e resilienza, la connessione sociale e il supporto dei pari sono cruciali nella gestione dei problemi psicologici (Greenhalgh et al., 2020). In uno studio qualitativo su 43 professionisti della salute, Ladds (Ladds et al., 2020) ha sottolineato che i partecipanti hanno ripetutamente menzionato il ruolo dei social media nel sentirsi meglio e nel diminuire la loro ansia/stress e lo stigma quando comunicano con gli altri e con i loro colleghi sui sintomi.

Nei successivi capitoli verranno indagati nel dettaglio i danni d'organo e da infiammazione persistente, evidenziati dalla ricerca bibliografica, come i principali responsabili del "long-COVID" in relazione ai possibili trattamenti farmacologici per il loro trattamento.

CAPITOLO 3: I Danni d'organo

Osservazioni cliniche ricavate dalla letteratura indicano che il virus COVID-19 può causare disturbi multisistemici nel corpo umano, colpendo contemporaneamente diversi sistemi d'organo (Torabi et al., 2020). Per spiegare questo fatto si può considerare che l'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) individuato come recettore funzionale per il virus COVID-19, è stato identificato in diversi organi, inclusi polmoni, cuore, mucosa orale, reni, muscolo scheletrico, cellule respiratorie e il sistema nervoso centrale. Inoltre, una proteasi adescante TMPRSS2 facilita l'assorbimento virale (Sayin & Yazici, 2020) suggerendo il coinvolgimento in danni osservati nei differenti organi.

3.1) Danni cardiologici

Le lesioni cardiache e livelli elevati di troponina sono associati a un significativo aumento del rischio di mortalità nei pazienti ricoverati in ospedale con infezione acuta da COVID-19 (Zhou et al, 2020a). Uno studio di coorte ha mostrato coinvolgimento cardiaco, infiammazione miocardica e livelli elevati di troponina sierica in molte persone con COVID-19 a 71 giorni dalla diagnosi (Puntmann et al., 2020), mentre un'ampia serie di casi ha mostrato che il dolore toracico era una manifestazione comune nei pazienti a 60 giorni dopo l'esordio dei sintomi di COVID-19 (Carfi et al., 2020). Oltre ai disturbi cardiaci, gli studi hanno evidenziato una tendenza emergente nello sviluppo di sindrome da tachicardia posturale ortostatica (POTS) in individui dopo l'infezione da COVID-19, a causa di una disfunzione autonoma (Johansson et al., 2021).

I possibili meccanismi associati ai danni cardiaci sembrano essere correlati ai recettori ACE2, altamente espressi nel cuore (Zheng et al., 2020), fornendo una via di infezione diretta per il SARS-CoV-2. Gli studi hanno evidenziato l'interruzione e la frammentazione dei sarcomeri, enucleazione, cambiamenti trascrizionali e un'intensa risposta immunitaria locale nei cardiomiociti infettati dal virus SARS-CoV-2 (Tavazzi et al., 2020). Le risposte patologiche alla lesione cardiaca acuta e alla miocardite virale acuta, come il danno endoteliale e la microtrombosi, possono portare allo sviluppo di coagulopatia (Adeghate et al. 2021), mentre l'ipossia cronica e

un aumento della pressione arteriosa polmonare e della tensione ventricolare aumentano l'incidenza di lesioni cardiache nelle persone con COVID-19 (Agricola et al., 2020). Inoltre, una prolungata attivazione immunitaria può portare a cambiamenti fibrotici (Liu et al., 2020) e allo spostamento delle proteine desmosomiali (Siripanthong et al., 2020), che potrebbero essere aritmogene, come mostrato nella Figura 7.

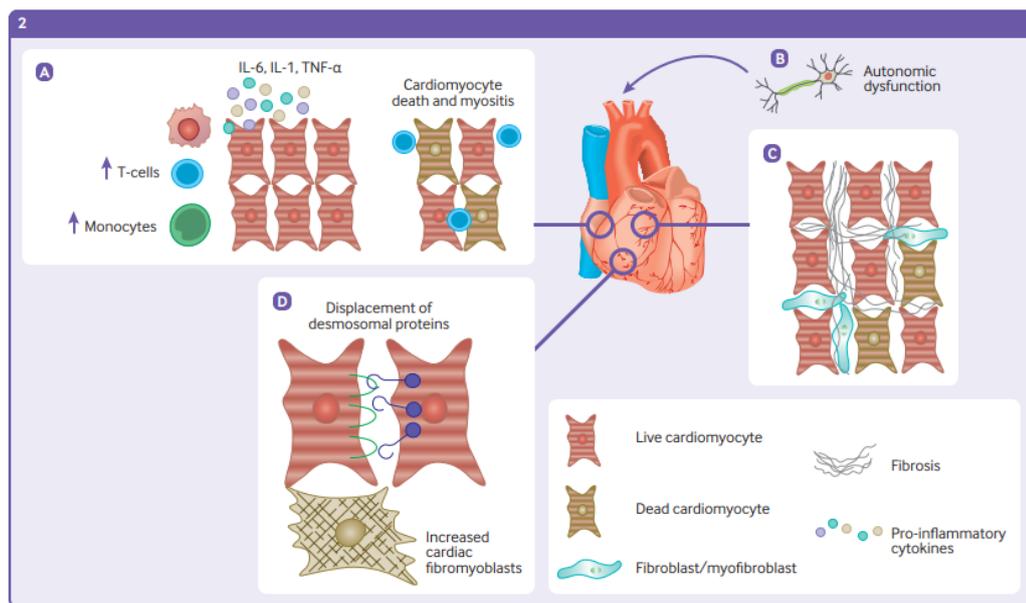


Figura 7: (A) L'infiammazione cronica dei cardiomiociti può provocare una miosite e causare la morte dei cardiomiociti. (B) La disfunzione del sistema nervoso autonomo può causare complicazioni come la sindrome da tachicardia posturale ortostatica. (C) L'infiammazione prolungata e il danno cellulare spingono i fibroblasti a secernere molecole di matrice extracellulare e collagene, con conseguente fibrosi. (D) I cambiamenti fibrotici sono accompagnati da un aumento dei fibroblasti cardiaci, mentre i danni alle proteine desmosomiali determinano una ridotta adesione cellula-cellula (Crook et al., 2021).

3.1.1) Trattamenti farmacologici dei danni cardiaci

Sebbene le conseguenze delle patologie cardiovascolari (CV) conseguenti al COVID-19 siano ancora in fase di studio, la prevalenza di sintomi cardiaci in questa fase sembra alta.

La Figura 8 mostra un possibile algoritmo utilizzato dai medici per il follow-up cardiologico e gli approcci di gestione.

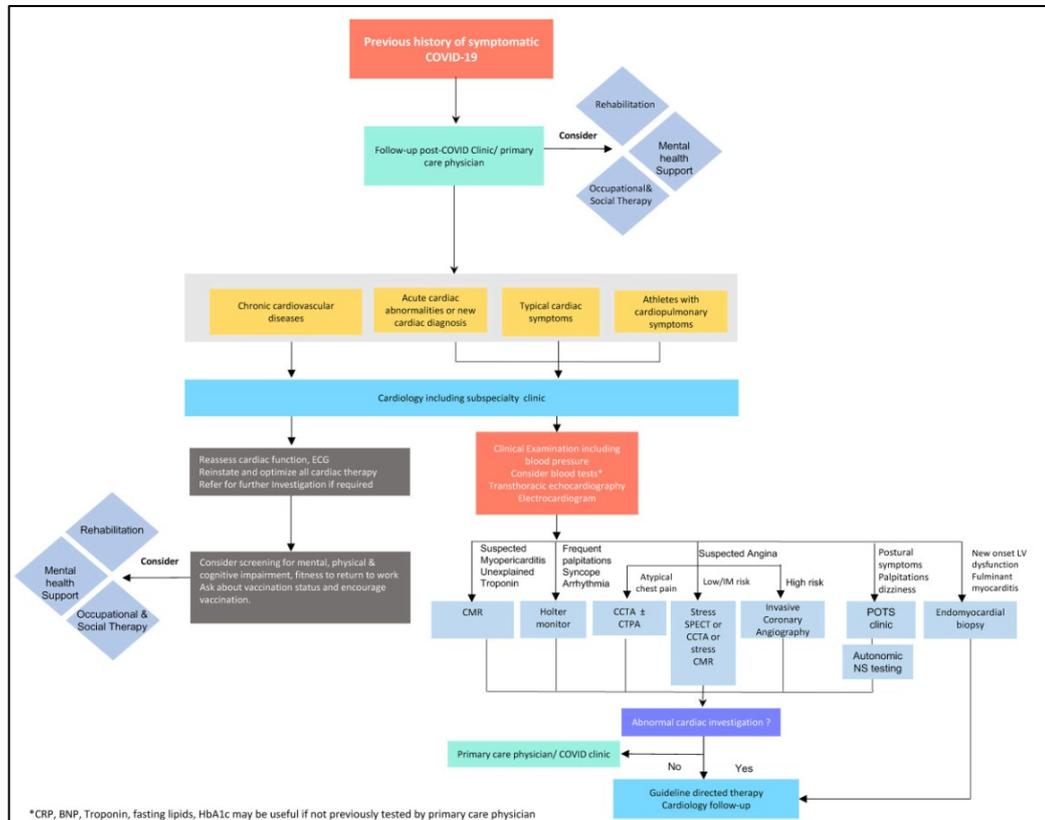


Figura 8: algoritmo suggerito per il follow-up e la gestione delle sequele cardiovascolari post-acute della COVID-19. Questa figura fornisce un quadro suggerito per l'invio di pazienti con "long COVID" ai servizi di cardiologia e il ruolo potenziale di indagini aggiuntive. Peptide natriuretico di tipo B (BNP), angiografia coronarica con tomografia computerizzata (CCTA); risonanza magnetica cardiaca (CMR); proteina C-reattiva (CRP); angiografia polmonare con tomografia computerizzata (CTPA); elettrocardiogramma (ECG); emoglobina glicata (HbA1c); sistema nervoso (NS); sindrome da tachicardia posturale ortostatica (POTS); troponina (Trop), (Raman et al., 2022).

Lo screening degli individui ad alto rischio comprende un'anamnesi approfondita, che include un esame clinico, esami del sangue (proteina C-reattiva, troponina, peptide natriuretico di tipo B/NT-proBNP, emoglobina

glicata, lipidi), ECG ed ecocardiografia transtoracica ad almeno 8-12 settimane dall'infezione.

La gestione della miocardite cronica legata al COVID-19 è oggetto di un considerevole dibattito. Negli individui con miocardite complicata non-COVID (cioè ventricolo sinistro inspiegabilmente dilatato e grave disfunzione, perdita di troponina in corso, bradicardia avanzata o tachiaritmie), l'European Society of Cardiology (ESC) (Bozkurt et al., 2016) e l'American Heart Association (AHA) (Ammirati et al., 2020) raccomandano una biopsia endomiocardica per determinare la tipologia di miocardite specifica e il conseguente trattamento farmacologico, es. terapia immunomodulante vs. antivirali (Caforio et al., 2013).

Attualmente, non esiste una guida specifica COVID-19 che tratti le patologie cardiache associate, anche se sono in corso diversi studi per valutare la strategia di gestione più efficace.

Per la gestione delle sindromi coronariche acute post-COVID-19, i pazienti sono tipicamente trattati in accordo con le linee guida ESC (Collet et al., 2021) e AHA (Ezra et al., 2014) pubblicate rispettivamente nel 2020 e nel 2014, analogamente a quanto accade per la gestione dell'insufficienza cardiaca (Yancy et al., 2017; Crespo-Leiro et al., 2018).

La maggioranza delle anomalie CV persistenti dopo COVID-19 è dovuta al danno tissutale subito durante la malattia acuta. L'impatto delle terapie acute sulla salute CV a lungo termine merita ulteriori indagini. Attualmente, i farmaci antinfiammatori come il desametasone, rappresentato nella Figura 9, antiinfiammatorio steroideo (Horby et al., 2021), e il tocilizumab (Stone et al., 2020), anticorpo monoclonale rappresentato nella Figura 10, (Belladonna et al., 2020), o gli antivirali come il remdesivir (Beigel et al., 2020) sono stati identificati come i principali trattamenti terapeutici contro il COVID-19 grave e sono attualmente studiati per il trattamento del "long COVID".

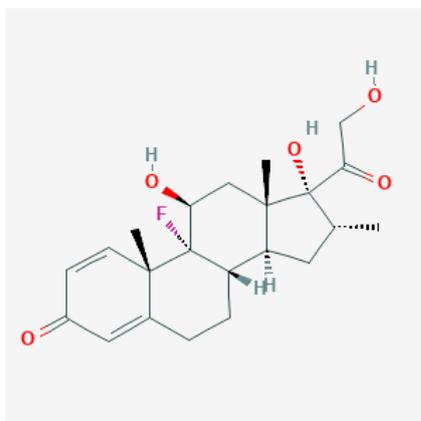


Figura 9: struttura chimica del desametasone (National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Dexamethasone, CID=5743, (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dexamethasone>)

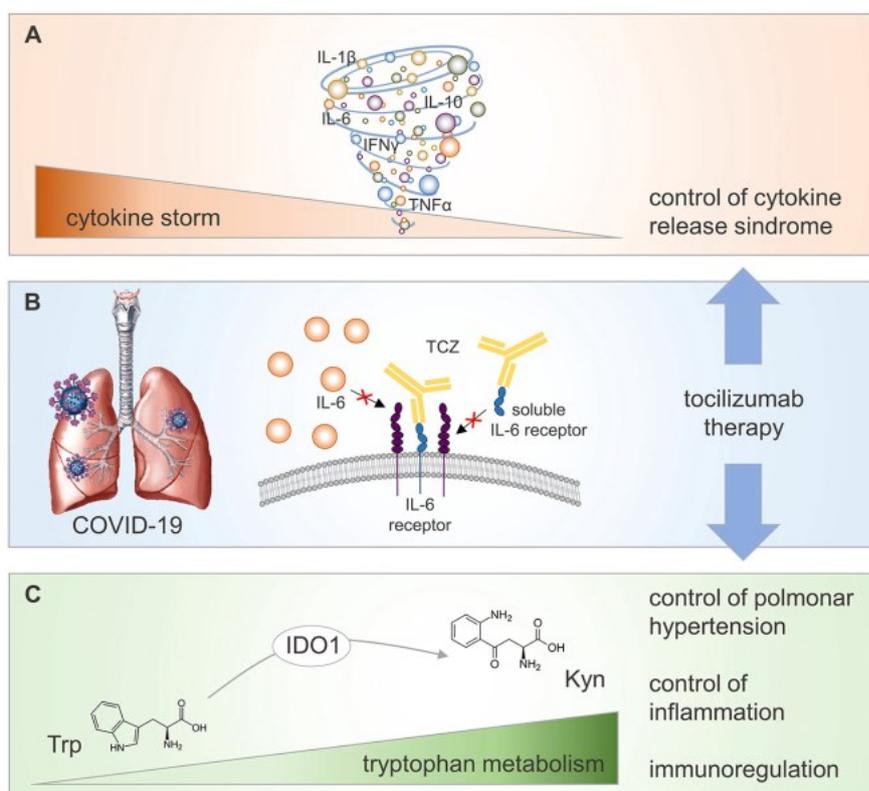


Figura 10: potenziali meccanismi regolatori attivati dalla terapia con tocilizumab (TCZ) nei pazienti con COVID-19. Il COVID-19 è associato a una "tempesta di citochine" (A), la cui riduzione a livello polmonare (il principale organo bersaglio dell'infezione virale da SARS-CoV2) può essere

ottenuta grazie alla terapia con TCZ che inibisce l'effetto proinfiammatorio dell'IL-6 (B) (Belladonna et al., 2020).

Tuttavia, la misura in cui questi farmaci influenzano il recupero cardiopolmonare a lungo termine e la possibilità dell'insorgenza dell'effetto rebound non è ancora chiaro in quanto i dati riguardanti i tassi di lesioni cardiache non sono ancora disponibili (Raman et al., 2022), necessitando quindi di ulteriori approfondimenti e studi.

Infine per quanto riguarda la POTS vengono riportati i risultati di un caso studio in cui una donna di 22 anni è stata trattata con ivabradina (O'Sullivan et al., 2021), la cui struttura chimica è presentata nella Figura 11, principio attivo utilizzato per il trattamento di angina pectoris e insufficienza cardiaca cronica.

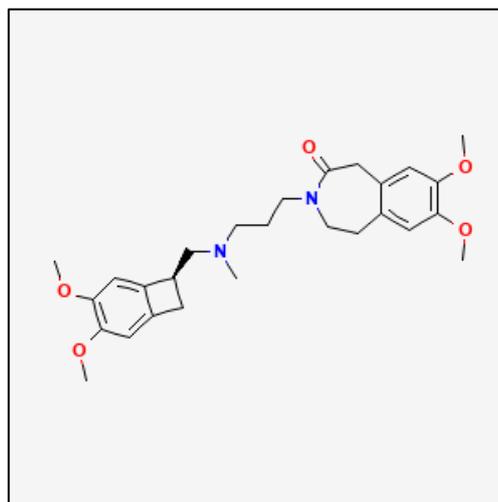


Figura 11: struttura chimica dell'ivabradina. L'ivabradina è un farmaco antianginoso e anti-ischemico il cui unico meccanismo d'azione è la riduzione della frequenza cardiaca attraverso l'inibizione dei canali ionici If del nodo seno-atriale, senza alcun effetto sugli altri paramenti cardiaci(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).

Interventi non farmacologici per il trattamento di POTS comprendono il consumo di 2-3 L di acqua al giorno e 10-12 g/giorno di sodio (Sheldon et al., 2015), calze di compressione per gli arti inferiori e un regolare esercizio fisico progressivo. Quando i sintomi non si sono risolti in seguito a questi

interventi, è stata somministrata ivabradina con una dose di 5 mg due volte al giorno. Entro 24 ore dal trattamento con ivabradina, i sintomi erano significativamente migliorati. Alla paziente inoltre è stato consigliato di esercizi fisici quotidiani, incrementando la tolleranza allo sforzo. Due settimane dopo l'inizio del trattamento, la paziente è stata visitata sia a riposo (supina) riportando una frequenza cardiaca di 82 bpm, che in piedi con frequenza cardiaca di 96 bpm. Due mesi dopo la diagnosi, la paziente ha riferito una risoluzione quasi completa dei sintomi con il ripristino della tolleranza all'esercizio a uno stato prossimo a quello premorboso. L'ivabradina è stata quindi abbassata a 2,5 mg due volte al giorno come prova ma la paziente ha nuovamente avvertito i sintomi, riportando quindi la dose a quella iniziale con ottimi risultati, sottolineandone l'efficacia come trattamento farmacologico in caso di POTS (O'Sullivan et al., 2021).

3.2) Danni polmonari

Le evidenze cliniche derivanti dalla limitata esperienza di COVID-19, ma anche da precedenti epidemie di Coronavirus con conseguente sindrome respiratoria acuta grave (SARS), hanno mostrato una riduzione della capacità di esercizio a lungo termine, nel contesto di una compromissione persistente della funzione polmonare: modello ventilatorio restrittivo, alterazione della capacità di diffusione nella membrana capillare alveolare, disfunzione dei muscoli respiratori (Fuschillo et al., 2021). Inoltre, la compromissione delle prestazioni cardiorespiratorie e muscoloscheletriche determina un'importante alterazione della qualità della vita, dopo il COVID-19 (Barker-Davies et al., 2020). La riabilitazione polmonare è un intervento personalizzato multidisciplinare, che fornisce un'assistenza completa, al fine di migliorare sia le condizioni fisiche che psicologiche dei pazienti con malattie respiratorie (Spruit et al., 2013). La riabilitazione polmonare è basata, ma non limitata all'allenamento all'esercizio fisico, infatti comprende anche il supporto psicosociale, e misure di educazione e modifica del comportamento. La riabilitazione polmonare aumenta la capacità funzionale, riduce i sintomi come dispnea e migliora la qualità della vita, anche in pazienti con anomalie organiche irreversibili del polmone. Anche se non ci sono abbastanza studi riguardanti i benefici della

riabilitazione polmonare in pazienti post-COVID-19, questo intervento dovrebbe essere considerato, poiché questi pazienti possono presentare un certo grado di limitazione funzionale, parzialmente dovuto alla disfunzione respiratoria (Barker-Davies et al., 2020). La dichiarazione di consenso di Stanford Hall per la riabilitazione post-COVID-19, raccomanda inizialmente un esercizio a bassa intensità, eseguito sotto l'attento monitoraggio dei segni vitali e dei parametri (pulsossimetria, frequenza cardiaca e pressione sanguigna), in particolare per i pazienti che hanno richiesto l'ossigenoterapia. L'intensità dell'esercizio deve essere aumentata gradualmente, in base ai sintomi e allo sforzo percepito (Barker-Davies et al., 2020). Allenamento con esercizi aerobici come camminare, fare jogging, nuotare, è raccomandato da 3 a 5 volte a settimana, con sessioni di 20 a 30 minuti. Nei pazienti con dispnea, respiro sibilante ed espettorato difficile viene raccomandato un allenamento della respirazione che deve includere sia il ritmo della respirazione che la mobilitazione del gruppo muscolare respiratorio. L'allenamento dell'espettorato dovrebbe mirare a diminuire la produzione di espettorato e a ridurre il consumo di energia dovuto alla tosse. Alcuni pazienti possono aver bisogno di assistenza attraverso la pressione espiratoria positiva o tecniche oscillatorie. L'allenamento della forza può anche essere associato all'allenamento aerobico, con un allenamento di resistenza progressivo, da 2 a 3 volte alla settimana, per un periodo di 6 settimane (Demeco et al., 2020).

3.2.1) Trattamenti farmacologici dei danni polmonari

Per quanto riguarda invece i possibili trattamenti farmacologici associati al trattamento di patologie polmonari vengono riportati i risultati di uno studio inerenti il trattamento con liquido amniotico derivato da vescicola extracellulare biologica come trattamento per la mancanza di respiro e un'insufficienza respiratoria (Mitrani et al., 2021).

Gli autori (Mitrani et al., 2021), hanno utilizzato Zofin (Organicell Regenerative Medicine, Inc), un prodotto biologico che deriva dalla frazione di nanoparticelle solubili e vescicole extracellulari del liquido amniotico umano, attualmente in fase di studio come un nuovo farmaco per COVID-19. Questo farmaco è un prodotto acellulare caratterizzato per contenere fattori di crescita, citochine e chemochine così come vescicole extracellulari

ed esosomi secreti dai tessuti perinatali. In questo case report, un maschio caucasico di 55 anni che presentava i seguenti sintomi: mancanza di respiro, febbre di origine sconosciuta, malessere totale, artropatie, vomito, diarrea, mal di testa e perdita dell'olfatto è risultato positivo al COVID-19.

Il paziente non è mai stato intubato, ma era sottoposto a ventilazione non invasiva (bilevel positive Airway pressure-BIPAP) per affrontare la mancanza di respiro. Mentre era ricoverato, il paziente è stato trattato con Zosym, eritromicina, Remdesavir, steroidi IV e un ciclo di 10 giorni di desametasone orale. Due mesi dopo il ricovero iniziale in ospedale, il paziente aveva ancora sintomi, in particolare, una sostenuta e prolungata mancanza di respiro. Questo ha portato ad un grave affaticamento che ha limitato la capacità del paziente di svolgere le attività della vita quotidiana. Di conseguenza, il medico curante ha diagnosticato nel paziente la sindrome da "long COVID" e ha richiesto una sperimentazione con utilizzo di Zofin. Prima dell'inizio del trattamento, il paziente ha sperimentato respiro corto mentre saliva le scale e non era in grado di scendere le scale. Questa mancanza di respiro ha anche portato il paziente a sensazione di estrema fame d'aria mentre mangiava o parlava.

Al paziente sono state somministrate tre dosi da 1ml di Zofin il giorno 0, 4 e 8 in un ambiente ambulatoriale. Il medico curante ha seguito il paziente quotidianamente durante il trattamento e ha continuato a monitorare i progressi nelle visite di follow-up a 14, 21, 28 e 60 giorni. Dopo l'infusione della prima dose e fino alla seconda dose (giorno 4), il paziente ha riferito di sentirsi molto meglio. Durante le sessioni di terapia fisica, la sua tolleranza all'esercizio è migliorata ed è stato in grado di salire due rampe di scale senza fermarsi. Dopo la seconda dose, il paziente ha sperimentato una diminuzione della fame d'aria ed era in grado di dormire senza difficoltà. Inoltre, la sua tolleranza all'esercizio fisico gli permetteva di esercitarsi fino alla fatica, senza desaturare. Il giorno 8, prima di ricevere la terza infusione di Zofin, il paziente ha riferito di "sentirsi tornato alla normalità per il 75%". Le visite di follow up sono continuate fino al giorno 60 in cui il paziente riferiva di sentirsi "forte, ottimista e felice". Quindi la somministrazione endovenosa e multi-dose di Zofin è risultata sicura e ben tollerata senza

segnalazione di alcun evento avverso grave, mostrandosi come potenziale opzione di trattamento terapeutico per i pazienti affetti da "long COVID".

3.3) *Danni neurologici*

Oltre ai gravi problemi respiratori e infiammatori, l'infezione da SARS-CoV-2 può anche contribuire a disturbi neurologici (Helms et al., 2020) e mentali (Ongur et al., 2020). Per questo motivo, il National Institutes of Health statunitense (NIH) ha tenuto un workshop sugli effetti del COVID-19 sul sistema nervoso centrale (CNS) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/search/research-news/11277/>) e recentemente ha lanciato un database per tracciare i sintomi neurologici associati al COVID-19 (<https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-launches-database-track-neurological-sintomi-associati-COVID-19>). L'importanza degli effetti del COVID-19 sul cervello è evidenziata dal blog pubblicato dal direttore del NIH su questo argomento (<https://directorsblog.nih.gov/2021/01/14/taking-a-closer-look-at-the-effects-of-COVID-19-on-the-brain/>).

I sintomi sperimentati dai pazienti con sindrome di "Long-COVID" sono molto simili a quelli presenti nei pazienti con encefalomielite mialgica/sindrome da fatica cronica (ME/CFS) (Natelson, 2019), sindrome da attivazione dei mastociti (MCAS) (Theoharides et al., 2019) o mastocitosi sistemica (SM) (Theoharides & Valent, 2015) in cui le uniche cellule immunitarie tissutali, i mastociti, sono stimolati da fattori ambientali, patogeni e di stress. Inoltre, IL-6 non solo è stato implicato nel COVID-19 (Herold et al., 2020) ma è anche elevata nella ME/CFS (Kazama, 2020) e nella SM (Mayado et al., 2015). Inoltre, IL-6 promuove un aumento del numero di mastociti (Desai et al., 2016), come mostrato nella Figura 12.

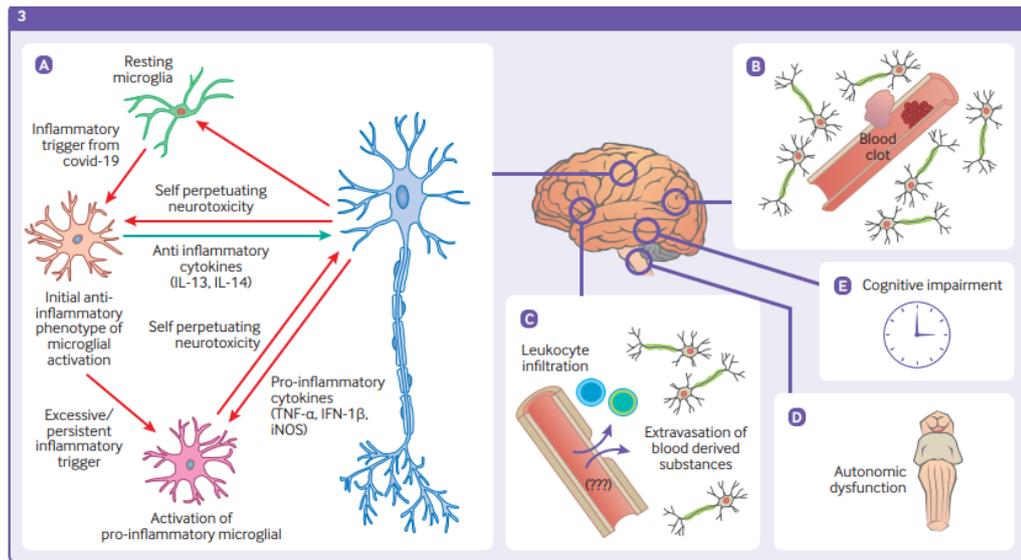


Figura 12: sistema nervoso centrale: (A) La risposta immunitaria a lungo termine attiva cellule gliali che danneggiano cronicamente i neuroni. (B) Gli stati iperinflammatori e di ipercoagulazione determinano un aumento del rischio di eventi trombotici. (C) Il danno e la disregolazione della barriera emato-encefalica cerebrale porta i leucociti ad infiltrarsi nel parenchima cerebrale. (D) L'infiammazione cronica nel tronco encefalico può causare una disfunzione autonoma. (E) Gli effetti del "long COVID" possono portare a un deterioramento cognitivo. (Crook et al., 2021).

Rimedi semplici come gli antiossidanti, in grado di controllare lo stress ossidativo potrebbero rivelarsi utili per migliorare la vita dei pazienti ME/CFS, così come quelli che soffrono dalla malattia post-virale come risultato delle infezioni da SARS-CoV2 prima che siano disponibili altre terapie. Ad oggi questi approcci necessitano ulteriori studi.

3.3.1) Trattamenti farmacologici dei danni neurologici

Teitelbaum (Teitelbaum et al., 2006) ha studiato l'effetto del D-ribosio, sui sintomi della encefalomielite mialgica/sindrome da fatica cronica (ME/CFS). Gli autori hanno trovato un miglioramento significativo nella fatica misurata dalle scale analogiche visive. I pazienti con ME/CFS che assumevano metilfenidato (Ritalin®) con vitamine e minerali che supportano la funzione mitocondriale, hanno riportato miglioramenti nei punteggi di fatica, anche

se questi non erano significativi rispetto al placebo (Montoya et al., 2018). In un altro studio, il 45% dei partecipanti aveva una riduzione dell'affaticamento quando trattati con sodio dicloroacetato, un inibitore della piruvato deidrogenasi/glicolisi (Comhaire, 2018). Questi studi possono essere rilevanti per i pazienti in convalescenza di SARS-CoV-2 e per il possibile utilizzo di questi farmaci per il trattamento della patologia.

Sfortunatamente, non ci sono interventi clinicamente efficaci per la sindrome da "long COVID" (Iannaccone et al., 2020), la nebbia cerebrale associata a chemioterapia, ME/CFS (Richman et al., 2019), o MCAS (Theoharides et al., 2019). È anche difficile decidere se sia meglio stimolare o sopprimere il sistema immunitario (Ronconi et al. 2020), poiché gli anticorpi e le cellule T sembrano essere protettive, mentre le citochine pro infiammatorie sono distruttive (Gomez-Lopez et al. 2014). Un approccio ragionevole soprattutto per la nebbia cerebrale associata a sindrome di "long COVID", ME/CFS, MCAS e chemioterapia sarebbe l'inibizione della neuroinfiammazione associata ai mastociti. Anche se l'inibizione dei mastociti potrebbe essere benefica nel COVID-19 o nella sindrome da "long COVID" (Kazama, 2020), non esistono inibitori dei mastociti efficaci (Theoharides, 2020a). Invece, i mastociti potrebbero essere inibiti con i flavonoidi naturali come la luteolina e la quercetina (Leyva-Lopez et al., 2016), che sono facilmente disponibili e sono generalmente considerati sicuri (Harwood et al., 2007) come rappresentato in Figura 13.

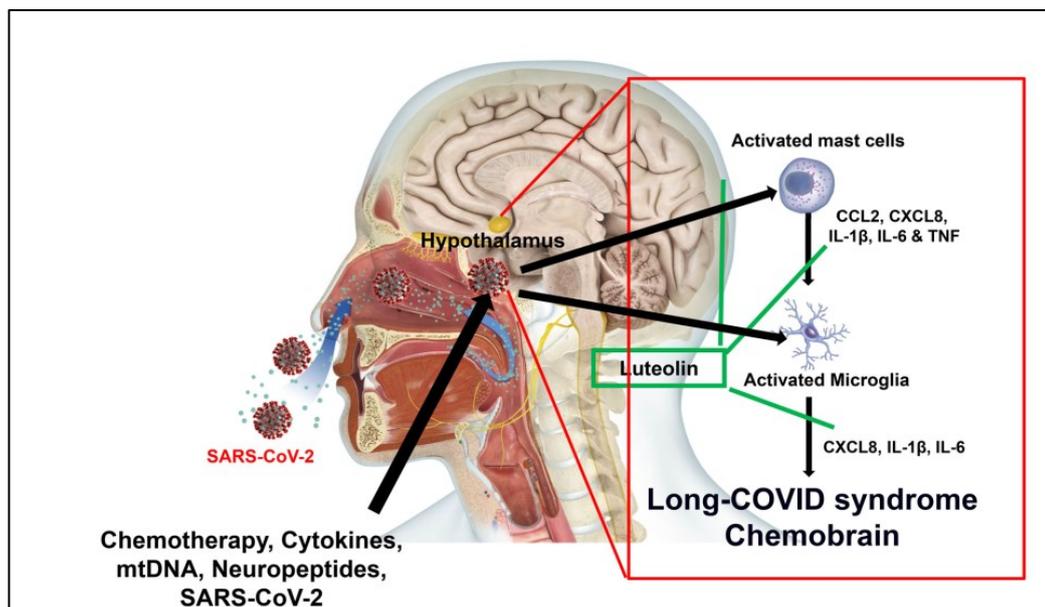


Figura 13: Rappresentazione diagrammatica di come il SARS-CoV-2 possa stimolare i mastociti e le microglia nell'ipotalamo, inibiti dalla luteolina. Il SARS-CoV-2 potrebbe entrare nel cervello attraverso il tratto del nervo olfattivo e raggiungere l'ipotalamo, dove potrebbe attivare i mastociti e la microglia del cervello e rilasciare molecole pro-infiammatorie, contribuendo così all'infiammazione e alla nebbia cerebrale. L'effetto del SARS-CoV-2 potrebbe essere esacerbato dalla chemioterapia, così come dalle citochine e dal mtDNA, o dai neuropeptidi rilasciati in condizioni di stress.

Ad entrambi i flavonoidi (luteolina e quercetina) sono attribuiti proprietà antivirali, inibiscono l'ingresso del virus nelle cellule ospiti (Marshall et al., 2019), la neuroinfiammazione (Calis et al., 2020), e riducono il declino cognitivo (Devi & Chamoli, 2020). Inoltre, la luteolina penetrando nel cervello, inibisce sia la microglia (Patel et al., 2016) che i mastociti (Patel et al., 2017), ed è stato riportato che riduce la neuro infiammazione (Kempuraj et al., 2020) e la disfunzione cognitiva (Theoharides et al., 2015b), compreso il morbo di Alzheimer nell'uomo (Delgado et al., 2021) e in modelli murini (Wang et al., 2016). La luteolina e la quercetina sono difficili da assorbire dopo somministrazione orale (Fu et al., 2014), ma la loro farmacocinetica è notevolmente migliorata nelle preparazioni liposomiali

con olio di sansa d'oliva (Theoharides, 2020). Infatti, una formulazione di luteolina in olio di sansa d'oliva (NeuroProtek®) è stata usata efficacemente per migliorare il disturbo dello spettro autistico (Tsilioni et al., 2015), mentre un'altra (BrainGain®) ha ridotto sintomi del CNS (Theoharides et al., 2015b). Queste formulazioni liposomiali non solo migliorano l'assorbimento orale e la disponibilità della luteina, ma forniscono anche ulteriori azioni neuro protettive (Khalatbary, 2013) e antinfiammatorie (Hornedo-Ortega et al., 2018), dei polifenoli dell'olio di sansa di oliva, così come l'aumento della memoria fornito dall'idrossitirosole di oliva (Bertelli et al., 2020) presente nel nell'integratore BrainGain®. Questi processi quindi potrebbero essere mitigati da formulazione fitosomica (in olio di sansa di oliva) del flavonoide naturale luteolina. Ad oggi non ci sono stati risultati conclusivi.

CAPITOLO 4: danni da infiammazione persistente

Il virus SARS-COV-2 invade molti tessuti e ha un impatto multiorgano e multi sistemico (Wade, 2020). Per quanto riguarda la fisiopatologia e i meccanismi coinvolti nel "long COVID", Baig (Baig, 2020) ha suggerito che lo stress ossidativo e l'infiammazione portano a una debole risposta immunologica e all'eradicazione incompleta del virus.

4.1) Danni gastrointestinali

A causa della forte espressione dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 sul bordo a spazzola della mucosa dell'intestino tenue, il COVID-19 è associato a sintomi gastrointestinali, quali nausea, vomito, diarrea e dolore addominale. Nei pazienti con "long COVID", la sintomatologia gastrointestinale comprende perdita di appetito, nausea, perdita di peso, dolore addominale, bruciore di stomaco, disfagia, alterazione della motilità intestinale e sindrome dell'intestino irritabile (Mehandru & Merad, 2022). La frequenza dei sintomi gastrointestinali non è ancora chiaramente definita. In una coorte prospettica di 1.783 sopravvissuti a COVID-19 (con 749 rispondenti ai questionari di indagine), 220 pazienti (29%) hanno riferito sintomi gastrointestinali a 6 mesi, tra cui diarrea (10%), costipazione (11%), dolore addominale (9%), nausea e/o vomito (7%) e bruciore di stomaco (16%). In un altro studio condotto su 73.435 utenti della Veterans Health Administration, sono stati notati disturbi della motilità intestinale (tra cui stipsi e diarrea), disturbi esofagei, disfagia e dolore addominale che includevano un aumento del rischio di elevati livelli sierici di alanina aminotransferasi (Al-Aly et al., 2021). Inoltre, ulteriori prove emergenti hanno mostrato sintomi come l'infiammazione persistente e l'induzione dell'autoimmunità in un sottogruppo di pazienti con "long COVID" (Mehandru & Merad, 2022). Nella Figura 14 viene riportata una spiegazione della fisiopatologia gastrointestinale in pazienti "long COVID".

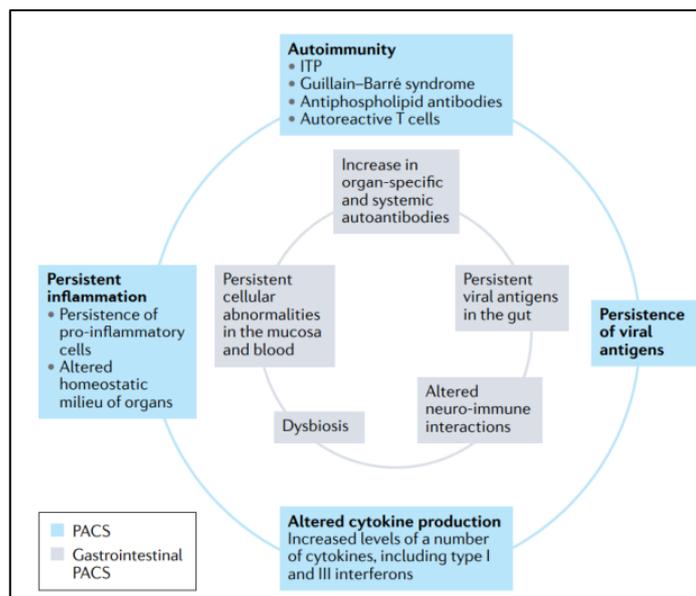


Figura 14: fisiopatologia gastrointestinale in pazienti "long COVID". Il cerchio blu esterno rappresenta i meccanismi fisiopatologici principali individuati in pazienti "long COVID". Il cerchio grigio interno rappresenta i meccanismi fisiopatologici specifici dei sintomi gastrointestinali del "long COVID". (Meringer & Mehandru, 2022).

La persistenza virale oltre la fase acuta del COVID-19 è stata documentata in più organi, tra cui il tratto gastro-intestinale e il sistema nervoso centrale (Mehandru & Merad, 2022). Tuttavia, prove conclusive che collegano la persistenza virale al "long COVID" non sono state ancora riportate. Uno studio prospettico, caso-controllo, su 31 individui con "long COVID" ha rilevato livelli sierici elevati di IFN β , IFN λ 1, IFN γ , CXCL9, CXCL10, IL-8 e immunoglobuline solubili delle cellule T e della proteina contenente il dominio della mucina (TIM3) 4 mesi dopo l'infezione da COVID-19 (Phetsouphanh et al., 2022). Tuttavia, nei pazienti con "long COVID" i livelli circolanti di IFN β e IFN λ 1 e di cellule T erano elevati anche 8 mesi dopo l'infezione (Phetsouphanh et al., 2022).

Questi dati suggeriscono una risposta infiammatoria nel "long COVID", indipendentemente dalla gravità dell'infezione acuta. La patogenesi del "long COVID" è stata ulteriormente studiata in una coorte di 309 pazienti con COVID-19 valutati dalla diagnosi alla convalescenza (2-3 mesi dopo l'infezione) (Su et al., 2022). Specifiche condizioni preesistenti, tra cui il

diabete mellito di tipo 2, RNAemia iniziale della SARS- CoV-2, riattivazione di virus latenti e la presenza di autoanticorpi specifici che potrebbero essere presenti o precedere il COVID-19 hanno anticipato lo sviluppo di "long COVID" (Su et al., 2022). L'inibizione dell'IFN α 2 è stata collegata all'aumento delle citochine infiammatorie che caratterizzano il "long COVID". Inoltre, molti fenotipi di cellule immunitarie sono aumentati nei pazienti con "long COVID", compresi i linfociti T CD4+ citotossici, le cellule T esaurite e le cellule soppressorie di derivazione mieloide, il che è indicativo di una disregolazione immunitaria nel "long COVID" (Su et al., 2022). Meccanismi specifici che potrebbero contribuire al "long COVID" gastrointestinale includono disbiosi intestinale e interazioni neuro-immunitarie disadattive, oltre alla persistenza virale e attivazione immunitaria nel tratto gastrointestinale.

Come prova della persistenza di anomalie immunitarie, Su e coll. (Su et al., 2022) hanno riportato un sostanziale arricchimento del pool di cellule T citotossiche in pazienti con "long COVID" gastrointestinale, associato principalmente all'attivazione di cellule T specifiche per il citomegalovirus. Questi dati suggeriscono che il "long COVID" gastrointestinale sia associato a dinamiche clonali e del trascrittoma delle cellule T uniche. Gli studi hanno anche considerato l'associazione tra microbioma intestinale e "long COVID". Liu et al. (Liu et al., 2022) hanno determinato la composizione del microbioma fecale in una coorte prospettica di 106 pazienti con COVID-19, seguiti dal ricovero fino a 6 mesi. Sebbene questo studio potrebbe essere limitato, vista l'alta rappresentazione di COVID-19 da moderata a grave (73,5%) e l'alta prevalenza di "long COVID" (73,5%), la ridotta diversità microbica e profili specifici del microbioma intestinale sono stati associati al "long COVID". Data l'alta frequenza di disturbi legati alla motilità, associati al "long COVID" gastrointestinale, i disturbi post-infettivi neuro-immunitari dovrebbero essere considerati nella patogenesi della malattia. Precedentemente noti come disturbi gastrointestinali post- infettivi funzionali, questi includono la sindrome dell'intestino irritabile di nuova insorgenza o la dispepsia funzionale dopo un episodio di infezione acuta (Barbara et al., 2019).

4.1.1) Trattamenti farmacologici dei danni gastrointestinali

Una nuova miscela è stata sviluppata da un ricercatore della Rutgers ed ha dimostrato effetti positivi nell'alleviare la sindrome gastrointestinale in un paziente long COVID grazie a modifiche del microbiota intestinale (Wang et al., 2022).

La formula per la modulazione nutrizionale del microbiota intestinale ad alto contenuto di fibre -NBT-NM108- ha dimostrato il miglioramento dei sintomi gastrointestinali del paziente. Questo studio è stato il primo a dimostrare la potenziale efficacia del trattamento del "long COVID" agendo sul microbiota intestinale. La paziente, durante l'infezione da COVID-19, ha sviluppato una sindrome gastrointestinale molto grave, con nausea, vomito e dolori addominali. Non riusciva a mangiare e non poteva tornare al lavoro. La paziente è stata infettata da COVID-19 all'inizio del 2020, ma i sintomi gastrointestinali che ha sviluppato sono persistiti per oltre un anno. La paziente e gli autori dello studio hanno convenuto che avrebbe potuto trarre beneficio dalla modulazione del proprio microbiota intestinale ed è stata trattata per due mesi con la formula ad alto contenuto di fibre messa a punto dal team di ricerca. Oltre alla sindrome gastrointestinale, la paziente soffriva anche di palpitazioni e ansia, condizioni che sono state alleviate al termine dell'intervento nutrizionale mirato al microbiota.

Gli autori rilevano che i pazienti affetti da COVID-19 hanno riportato sintomi come dolore addominale, perdita di appetito, nausea, vomito e diarrea che potrebbero essere causati dal legame del virus con i recettori ACE2 nelle cellule epiteliali intestinali, infettando, danneggiando e causando infiammazione nell'intestino.

I pazienti con un microbiota intestinale disbiotico e con un maggior numero di patogeni opportunisti nell'intestino potrebbero essere a rischio di sviluppare complicazioni gastrointestinali. La formulazione NBT-NM108 combina fibre selettive con diverse strutture fisiche e chimiche per fornire energia a un gruppo di batteri intestinali benefici che potrebbero ridurre le popolazioni di patogeni opportunisti, aiutando a recuperare e stabilizzare un ecosistema intestinale sano.

Durante lo studio, il trattamento della paziente ha mostrato una rapida risposta già nella prima settimana. Quando la paziente ha iniziato a

mangiare, la sua dose è stata adattata. La paziente è stata monitorata per quanto riguarda i sintomi quotidiani, l'assunzione di farmaci attraverso campioni di sangue e feci. I risultati sono stati confrontati con i dati raccolti quattro mesi prima dell'intervento con la formula ad alto contenuto di fibre. I risultati pubblicati, stabiliscono che l'assunzione della formula NBT-NM108 ha alleviato in modo significativo i sintomi gastrointestinali e altri problemi di salute.

L'analisi dell'idrogeno nel respiro attraverso "breath test" ha mostrato che la paziente soffriva di una condizione chiamata sovracrescita batterica dell'intestino tenue, o SIBO. I pazienti affetti da SIBO producono una grande quantità di gas a causa della fermentazione batterica nelle ore successive al pasto, quando gli alimenti entrano nell'intestino tenue. L'alta pressione accumulata può provocare sintomi come nausea, vomito e dolore addominale. La SIBO si è attenuata dopo alcune settimane di assunzione della formula NBT-NM108, come indicato dalla scarsissima produzione di idrogeno nelle prime 4 ore dopo il pasto".

La formula NBT-NM108 è in fase di sperimentazione anche in altri studi clinici, tra cui pazienti affetti da morbo di Parkinson, sclerosi multipla e pazienti sottoposti a chemioterapia per il cancro del colon (Wang et al., 2022).

4.2) Danni otorinolaringoiatrici

Il sistema olfattivo, rappresentato nella Figura 15, fornisce informazioni provenienti dall'ambiente circostante; pertanto, il circuito neurale è impegnato per l'elaborazione dell'olfatto.

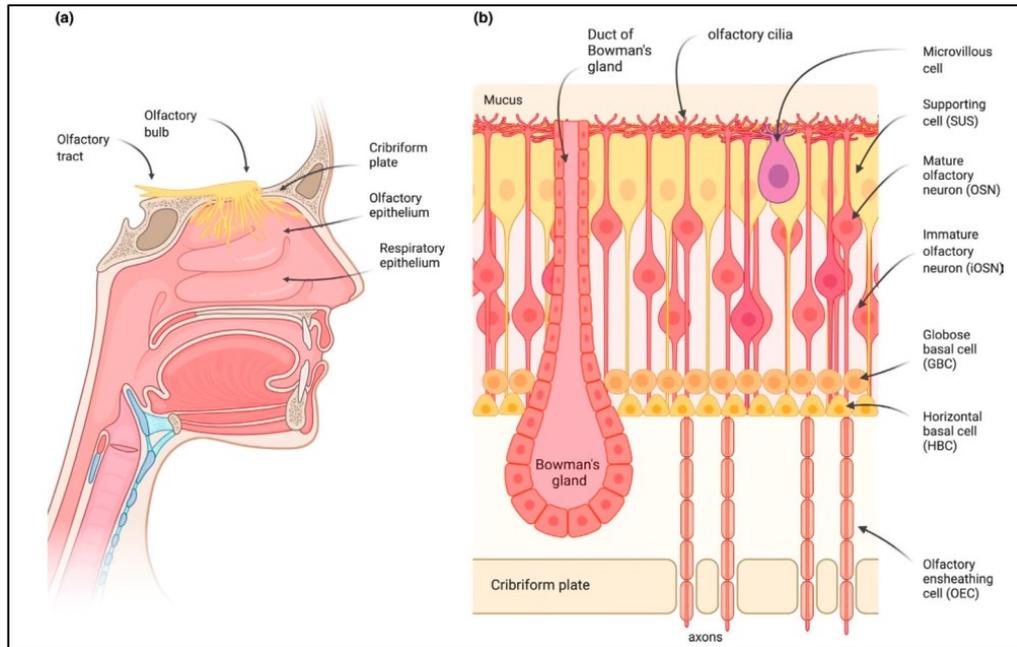


Figura 15: Schema del sistema olfattivo. (a) La percezione degli odori inizia nell'OE. Le ciglia dell'OSN sono dotate di recettori correlati (accoppiati a proteine G) per la rilevazione degli odori; le sinapsi dell'OSN con il bulbo olfattivo proiettano ai glomeruli e le cellule del bulbo hanno assoni assegnati a varie aree olfattive del SNC. (b) Differenti tipi di cellule dell'OE, tra cui le cellule sustentali, le OSN, le cellule microvillari, le cellule basali e le cellule della ghiandola olfattiva (Najafloo et al., 2021).

L'epitelio del sistema respiratorio è il sito primario del coronavirus che impatta anche sul senso dell'olfatto e del gusto (Aragão et al., 2020). Diversi meccanismi sono stati proposti per spiegare l'anosmia in COVID-19. I possibili meccanismi sono: sindrome della fessura olfattiva, infiammazione locale nell'epitelio nasale, apoptosi precoce delle cellule olfattive, cambiamenti nelle ciglia olfattive e nella trasmissione degli odori, effetto sui bulbi olfattivi, danno epiteliale olfattivo, danni ai neuroni olfattivi e alle cellule staminali (Bilinska & Butowt, 2020).

Gli studi epidemiologici relativi all'anosmia derivata dal COVID-19 hanno dimostrato un minore coinvolgimento olfattivo nei pazienti con una infezione da moderata a grave (Yan et al., 2020). Disturbi dell'orecchio, del naso e della gola sono stati meno segnalati nei pazienti con infezione grave rispetto all'infezione lieve (Lechien et al., 2020). L'infezione causa una

reazione infiammatoria nelle regioni dell'epitelio olfattivo (EO) e del bulbo provocando patologie otorinolaringoiatriche (Saussez et al., 2021). Inoltre, l'analisi immunoistologica ha trovato l'espressione del recettore ACE2 nelle vie aeree, con una maggiore espressione nelle vie aeree superiori rispetto a quelle inferiori; quindi, le vie aeree superiori sono il sito iniziale dell'infezione da COVID-19 (Chen et al., 2020).

4.2.1) Trattamenti farmacologici dei danni otorinolaringoiatrici

L'anosmia legata al COVID-19 se è persistente per più di due settimane giustifica la considerazione di un trattamento medico. Attualmente, l'efficacia delle opzioni terapeutiche disponibili per l'anosmia legata al COVID-19 non è nota, ma alcuni trattamenti mostrano un potenziale nel curare la disfunzione (Whitcroft & Hummel, 2020). La Tabella 3 mostra gli studi che indagano le terapie per l'anosmia persistente legata al COVID-19.

Tabella 3: terapie per l'anosmia persistente derivante da COVID 19 (Najafloo et al., 2021)

year	treatment	no. of pts plus related details	outcome
2021 ⁶²	nasal betamethasone drops	276, PCR-confirmed COVID-19 patients with anosmia	nasal application of betamethasone drops has no significant effect on the recovery time of anosmia
2021 ⁶³	fluticasone nasal sprays	120, mean age for all cases is 51 ± 16 years	statistically significant improvement in recognizing all the odors
2021 ⁶⁴	corticosteroid nasal spray	100, received mometasone furoate nasal spray	no statistically significant differences between both groups
2020 ⁶⁵	coffee	doses of 15–20 mg for nonunderlying patients and 25–30 mg for underlying patients	caffeine in coffee reduced the reversibility of the sense of smell of people with COVID-19
2020 ⁶⁶	intranasal platelet-rich plasma (PRP)	7, olfactory loss >6 months, no evidence of sinonasal inflammation and no improvement with olfactory training pts received a single intranasal injection of PRP into the mucosa of the olfactory cleft	all patients reported a subjective improvement of their smell shortly after injection but then stabilized
2020 ⁶⁷	oral corticosteroid	A 35-year-old woman presented with anosmia after recovery from COVID-19	after 6 days, her anosmia reversed
2020 ⁶⁸	prescribed systemic prednisone and nasal irrigation with betamethasone	18 (with COVID-19-related anosmia) nasal irrigation with betamethasone, ambroxol and rinazina for 15 days	a mix of drugs including steroids could represent a useful specific therapy to reduce the prevalence of this long-term morbidity

^aKey: no., number; pts, patients.

Esercizi olfattivi, che consistono nello sniffing di odori, tra cui limone, rosa, chiodi di garofano ed eucalipto, hanno dimostrato il miglioramento della disfunzione (Whitcroft & Hummel, 2019). I corticosteroidi orali e intranasali sono stati proposti per il trattamento dell'anosmia post-infezione. Tuttavia, in assenza di infiammazione dimostrabile, osservata con endoscopia o

imaging, è improbabile che il trattamento con corticosteroidi possa giovare. Il trattamento con corticosteroidi può gestire la fase iniziale della malattia e prevenire l'infiammazione nel sistema olfattivo. La nanotecnologia fornisce un sistema di consegna dei farmaci sicuro e controllato per il trattamento dell'anosmia legata al COVID-19. Uno studio è stato in grado di produrre liposomi sensibili al pH per identificare le aree di infiammazione (Mota et al., 2015). Questa tecnica può essere usata per rilevare l'infiammazione nel sistema olfattivo e rilasciare farmaci antinfiammatori, come corticosteroidi, per prevenire ulteriori infiammazioni e trattare l'anosmia a lungo termine.

Un lavoro precedente aveva considerato la terapia insulinica locale per il trattamento dell'anosmia e dell'iposmia ma non correlate a COVID-19, e diversi studi hanno esaminato gli effetti intranasali dell'insulina con risultati positivi (Schopf et al., 2015). La ricerca ha dimostrato che l'insulina intranasale, formulata in film a dissoluzione rapida, può essere utilizzata per il trattamento dell'anosmia nei pazienti dopo l'infezione da COVID-19, mostrando un miglioramento statisticamente significativo nei punteggi di rilevamento olfattivo nei pazienti trattati (Mohamad et al., 2021).

La terapia con cellule staminali fornirebbe un nuovo approccio per il trattamento dell'anosmia legata al COVID-19. Cellule staminali mesenchimali di derivazione adiposa (ASCs) sono state studiate per il ripristino della funzione olfattiva in un modello murino e i risultati hanno mostrato rigenerazione del neuroepitelio olfattivo (Khademi et al., 2019). Quando i fattori infiammatori vengono rilasciati dai tessuti danneggiati, le cellule staminali mesenchimali (MSC) li percepiscono e migrano verso i segnali infiammatori ed esprimono recettori per le chemochine. La ricerca attuale si dimostra promettente per la terapia con cellule staminali come potenziale approccio terapeutico per l'anosmia COVID-19-correlata.

La terapia genica potrebbe essere una strategia di trattamento promettente nel trattamento dell'anosmia legata al COVID-19. La proteina Ym2 simil chitinasi ha dimostrato di supportare le cellule che potenziano la rigenerazione dell'epitelio olfattivo (EO), con l'aumento dell'espressione di questa proteina dopo la lesione. La progettazione di RNA interferenti (siRNA), un tipo di RNA non codificante a doppio filamento che controlla l'espressione dei geni, che può upregolare l'espressione di Ym2,

incoraggerebbe la rigenerazione dell'EO (Reynolds et al., 2004). Quindi una formulazione di siRNA inalata può essere una promettente opzione di trattamento (Ghosh et al., 2020).

4.3) Danni dermatologici

Mentre manifestazioni cutanee associate a COVID-19 sono state notate sempre più spesso, la loro esatta incidenza non è stata ancora stimata, i loro meccanismi patofisiologici sono in gran parte sconosciuti e il ruolo, diretto o indiretto, del SARS-CoV-2 nella loro patogenesi è ancora dibattuto. Inoltre, le manifestazioni cutanee associate al COVID-19 sono estremamente polimorfiche (Matar et al., 2020). A questo proposito in un articolo di revisione pubblicato recentemente, sono stati proposti i seguenti sei modelli clinici principali di manifestazioni cutanee associate a COVID-19, come mostrato nella Figura 16: (i) rash orticarioide /eruzione cutanea, (ii) eruzione eritematosa/maculopapulare/morbillizzata confluyente, (iii) esantema papulovesicolare, (iv) pattern acrale simile al gelone, (v) pattern livedo reticularis/racemosa-like, (vi) pattern "vasculitico" purpurico (Marzano et al., 2020b).



Figura 16: patologie dermatologiche associate al COVID-19 (Genovese et al., 2021)

Distinguere le entità nosologiche realmente associate a COVID-19 dalle reazioni cutanee ai farmaci o esantemi dovuti a virus diversi dalla SARS-

CoV-2 rimane complesso. I medesimi problemi dermatologici sono stati anche associati a "long COVID" (Rapporto ISS, 2021) e i trattamenti farmacologici di seguito descritti sono gli stessi utilizzati per i pazienti affetti da COVID-19.

4.3.1) Trattamenti farmacologici per i danni dermatologici

Sono state riconosciute alcune manifestazioni cutanee tipiche che qui vengono descritte in dettaglio.

Esantema orticarioide

È noto che l'orticaria e l'angioedema possono derivare da agenti virali e batterici, come citomegalovirus, herpesvirus, virus di Epstein-Barr e micoplasma. Tuttavia, stabilire una relazione di causa-effetto può essere difficile nei singoli casi (Yong et al., 2019). Le eruzioni orticarioidi associate a COVID-19 sono state segnalate per la prima volta da Recalcati (Recalcati, 2020) nella sua coorte di pazienti ospedalizzati, mentre Galván Casas (Galván Casas et al., 2020) hanno notato che l'eruzione orticarioide si è verificata nel 19% della loro coorte, tendeva a comparire con sintomi sistemici, durava circa 1 settimana ed era associato a una gravità medio-alta del COVID-19. Inoltre, il prurito era quasi sempre presente. Freeman (Freeman et al., 2020) ha riscontrato una prevalenza simile di orticaria (16%) nella loro serie di 716 casi, in cui le lesioni orticarioidi coinvolgevano prevalentemente il tronco e gli arti, risparmiando relativamente i siti acrali. L'orticaria legata al COVID-19 si è verificata anche in un cluster familiare, che ha coinvolto 2 pazienti appartenenti a una famiglia messicana di 5 persone, tutte infettate da SARS-CoV-2 e affette anche da anosmia, ageusia, brividi e vertigini (Cepeda-Valdes et al., 2020). L'angioedema può accompagnare l'orticaria correlata al COVID-19, come dimostra il caso pubblicato nel giugno 2020 di un uomo anziano che presentava orticaria, angioedema, malessere generale, affaticamento, febbre e faringodinia (Najafzadeh et al., 2020). La vasculite orticaria è stata descritta anche in associazione a COVID-19 in 2 pazienti (de Perosanz-Lobo et al., 2020).

Shanshal (Shanshal, 2020) ha suggerito l'uso di corticosteroidi sistemici a basso dosaggio come opzione terapeutica per l'eruzione orticaria associata a COVID-19. L'autore ha infatti ipotizzato che i corticosteroidi sistemici a basso dosaggio, combinati con antistaminici non sedativi, possano aiutare a gestire l'iperattività del sistema immunitario nel COVID-19.

Eritema confluyente/maculopapulare/eruzione cutanea morbilliforme

Le eruzioni maculopapulari hanno rappresentato il 47% di tutte le manifestazioni cutanee nella coorte di Galván Casas (Galván Casas et al., 2020), il 44% delle manifestazioni cutanee incluse nello studio di Freeman (Freeman et al., 2020) che hanno ulteriormente suddiviso questo gruppo di lesioni cutanee in eritema maculare (13%), esantemi morbilliformi (22%) e lesioni papulosquamose (9%). La prevalenza di rash eritematoso è risultata più elevata in altri studi, come quello pubblicato da De Giorgi et al. (2020), nel quale le eruzioni eritematose rappresentavano il 70% delle manifestazioni cutanee totali. Nello studio di Freeman (Freeman et al., 2020), l'eritema maculare, gli esantemi morbilliformi e le lesioni papulosquamose sono stati localizzati prevalentemente sul tronco e agli arti, associate a prurito nella maggior parte dei casi. Nella stessa serie, queste lesioni si sono verificate più frequentemente dopo il COVID-19 con sintomi sistemici (Rivera-Oyola et al., 2020). Le lesioni eritematose possono mostrare un'evoluzione purpurea (Rivera-Oyola et al., 2020) o coesistere fin dall'inizio con lesioni purpuriche (Jimenez-Cauhe et al., 2020). Le papule eritematose possono anche essere disposte in modo morbilliforme (Najarian, 2020). Gli esantemi morbilliformi sono stati il pattern maculopapulare più frequente (Català et al., 2020). Questo studio ha mostrato che nella maggior parte dei casi le lesioni erano generalizzate, simmetriche e iniziavano dal tronco con una progressione centrifuga. In questo gruppo, le principali diagnosi differenziali sono rappresentate da esantemi dovuti a virus diversi dal SARS-CoV-2 e reazioni cutanee indotte da farmaci. indotti da farmaci.

La gestione dell'eritema confluyente/maculopapulare/morbilliforme varia a seconda della gravità del quadro clinico. I corticosteroidi topici possono essere sufficienti nella maggior parte dei casi (Najarian, 2020), mentre i

corticosteroidi sistemici devono essere somministrati solo in caso di manifestazioni più gravi e diffuse.

Esantema papulovesicolare

L'esantema papulovesicolare associato a COVID-19 è stato riportato per la prima volta in una serie multicentrica italiana di 22 pazienti pubblicata nell'aprile 2020 (Marzano et al., 2020a). In questo studio, le lesioni cutanee sono comparse in media 3 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi sistemici e sono guarite dopo 8 giorni, senza sequele cicatriziali. Inoltre, anche se l'esantema papulovesicolare tende a coinvolgere più frequentemente la popolazione adulta, con un'età mediana di 60 anni nello studio di Marzano (Marzano et al., 2020b), anche i bambini possono essere colpiti. L'eruzione vescicolare, generalmente pruritic, è comparsa dopo la diagnosi nella maggior parte dei pazienti COVID-19, con un tempo di latenza mediano di 14 giorni (Genovese et al., 2020). Sono stati riscontrati due modelli morfologici differenti: un modello polimorfico diffuso, più comune e costituito da piccole papule, vescicole e pustole di dimensioni diverse, e un pattern localizzato, meno frequente e costituito da lesioni monomorfe, che di solito interessano il torace medio, la regione addominale superiore o la schiena (Genovese et al., 2020).

Non esistono trattamenti standardizzati per l'esantema papulovesicolare legato al COVID-19, anche in considerazione del fatto che si tratta di una malattia ad auto-guarigione in un breve lasso di tempo. Pertanto, può essere raccomandata una strategia di "attesa e osservazione".

Modello acrale simile al gelone

Le lesioni acrali, simili a geloni, correlate al COVID-19 sono state descritte per la prima volta in un ragazzo di 13 anni da autori italiani (Mazzotta e Troccoli, 2020). I caucasici sembrano essere significativamente più colpiti rispetto ad altri gruppi etnici (Freeman et al., 2020). Sono state suggerite diverse ipotesi patogenetiche, tra cui l'aumento del rilascio di interferone indotto da COVID-19 e la conseguente risposta infiammatoria mediata da citochine (Zhou et al., 2020). Inoltre, il danno endoteliale indotto dal virus

e la microangiopatia e le anomalie della coagulazione potrebbero essere i meccanismi coinvolti nella patogenesi di queste lesioni (Kaya et al., 2020). Le lesioni acrali simili a geloni associate a COVID-19 sono state rappresentate come lesioni eritematose-violacee o placche che coinvolgono i piedi e, in misura minore, le mani (Colonna et al., 2020).

In assenza di opzioni terapeutiche significative per lesioni acrali simili a geloni associate a COVID-19 e data la loro tendenza a guarire spontaneamente, si può suggerire una strategia "attendista".

Pattern simile al livedo reticularis/Racemosa

Il livedo descrive un modello reticolare di rallentamento del flusso sanguigno, con conseguente desaturazione flusso sanguigno e colorazione cutanea bluastra. È stata suddivisa in: (i) livedo reticularis, che si sviluppa come chiazze strette, simmetriche, che formano anelli completi che circondano un centro pallido, generalmente associate a vasocostrizione cutanea e a disturbi del flusso vascolare, come quelli riscontrati nella policitemia e (ii) livedo racemosa, caratterizzata da anelli più grandi, irregolari e asimmetrici rispetto alla livedo reticularis, associata a una compromissione focale del flusso sanguigno, come si può osservare nella sindrome di Sneddon (Griffiths et al., 2016).

I meccanismi patogenetici alla base dell'occlusione dei piccoli vasi sanguigni sono ancora sconosciuti, anche se sono state ipotizzate eziologie neurogeniche, microtrombotiche o mediate da immunocomplessi (Griffiths et al., 2020).

In considerazione dell'assenza di opzioni terapeutiche significative per le lesioni livedo reticolari/racemose associate al COVID-19, si può suggerire una strategia "attendista".

Pattern "vasculitico" purpurico

La prima manifestazione cutanea associata a COVID-19 con caratteristiche purpuriche è stata riportata da Joob e Wiwanitkit (Joob & Wiwanitkit, 2020), che hanno descritto un'eruzione cutanea petecchiale, erroneamente diagnosticata come dengue, in un paziente affetto da COVID-19. Il pattern purpurico riflette la presenza di alterazioni vasculitiche, probabilmente

dovute al danno diretto delle cellule endoteliali da parte del virus o alla disregolazione delle risposte infiammatorie dell'ospite indotte da COVID-19. Le lesioni purpuriche possono essere generalizzate, localizzate nelle regioni intertriginose (Caputo et al. 2020) o disposte in una distribuzione acrale (García-Gil et al., 2020). Le lesioni vasculitiche possono evolvere in vesciche emorragiche (Negrini et al., 2020). Nei casi più gravi, l'estesa necrosi acuta è associata a una grave coagulopatia (Del Giudice et al., 2020). La dermatoscopia delle lesioni purpuriche ha rivelato la presenza di papule con un bordo violaceo incompleto e un un globulo giallo centrale (Larrondo et al., 2020).

I corticosteroidi topici sono stati utilizzati con successo per il trattare casi lievi di lesioni purpuriche (Karaca et al., 2020). I casi con lesioni necrotico-ulcerative e presentazione diffusa possono essere trattati con corticosteroidi sistemici.

CAPITOLO 5: I trattamenti emergenti

A partire dall'emergenza sanitaria sono stati iniziati diversi studi sui farmaci per il trattamento del "long COVID" che volevano dare indicazioni importanti per stabilire i futuri approcci terapeutici. Il "long COVID" può indurre persistenti sintomi cognitivi, respiratori e funzionali mesi dopo un'infezione da SARS-CoV-2. Ad oggi i risultati sono limitati.

Axcella Health, PureTech, MGC Pharma, e Meters Biopharma hanno attuato varie sperimentazioni per il "long COVID". Ogni studio si rivolge a una diversa classe di sintomi del "long COVID", che vanno dalla fatica persistente alle complicanze respiratorie.

Nel complesso, l'industria ha tentato di portare in studi clinici differenti prodotti per contrastare COVID-19. Circa il 65% delle prove sul COVID-19 iniziate nel 2022 sono per le terapie, rispetto al 35% per i vaccini (Long COVID-19: drug trial results to watch in 2022). La maggior parte delle sperimentazioni di farmaci terapeutici COVID-19 sono in fase II (47,1%), seguite da quelle in fase I (29,4%).

PureTech ha condotto uno studio per LYT-100 per le complicanze respiratorie a lungo termine derivanti da una precedente ospedalizzazione dovuta al COVID-19. LYT-100 è una forma deuterata di pirfenidone (a marchio commerciale Esbriet), che ha ricevuto l'approvazione della FDA nel 2014 come farmaco orfano (medicinale utilizzato per la diagnosi, la prevenzione e il trattamento delle malattie rare) per il trattamento della fibrosi polmonare idiopatica.

Lo studio di fase II (NCT04652518) ha arruolato 168 pazienti che in precedenza hanno ricevuto ventilazione o altri mezzi di somministrazione di ossigeno mentre erano ricoverati per il COVID-19, ma da allora non hanno assunto ossigeno o ossigeno a basso dosaggio. Inizialmente, lo studio controllato con placebo ha valutato il cambiamento nel corso di 91 giorni nel test del cammino di sei minuti (6MWT), che valuta la distanza coperta durante sei minuti di cammino; per passare poi alla valutazione dei risultati riferiti dai pazienti, i biomarcatori infiammatori e la farmacocinetica.

La formulazione di PureTech potrebbe avere un tasso di metabolizzazione attenuato, riducendo la probabilità di problemi di tollerabilità gastrointestinale che sono sorti con Esbriet. In un precedente studio di fase

I, tutte le dosi di LYT-100 sono state ben tollerate, riportando solo lievi eventi avversi emergenti dal trattamento.

Axcella Health sta studiando AXZ1125 incentrato sulla fatica persistente. AXA1125 è un modulatore metabolico endogeno (MME) composto da sei aminoacidi e derivati.

Questo prodotto ha dimostrato di poter agire sulle vie legate al metabolismo, all'infiammazione e alla fibrosi nella steatoepatite non alcolica (NASH). Gli aminoacidi a catena ramificata possono favorire l'assorbimento del glucosio, aumentare la sensibilità all'insulina e ridurre la lipotossicità. L'arginina funziona per ridurre l'ammoniaca e i danni alle cellule epatiche. La glutammina e l'arginina inoltre possono anche ridurre l'infiammazione grazie al loro impatto sulle cellule epiteliali intestinali, l'N-acetilcisteina agisce come agente antinfiammatorio promuovendo la sintesi di glutazione e riducendo le specie reattive dell'ossigeno (ROS).

In precedenti studi clinici e in modelli preclinici, AXA1125 ha dimostrato la capacità di invertire la disfunzione mitocondriale e di migliorare l'efficienza energetica attraverso una maggiore ossidazione degli acidi grassi, il ripristino dell'omeostasi cellulare e la riduzione dell'infiammazione. Ciò offre il potenziale per aiutare il crescente numero di pazienti che soffrono degli effetti debilitanti del "long COVID".

Lo studio su 40 pazienti (NCT05152849) ha arruolato soggetti che hanno avuto un COVID-19 documentato almeno 12 settimane prima dello screening e avevano una fatica da sforzo inspiegabile per altre cause. Lo studio controllato con placebo ha misurato il tasso di recupero della fosfocreatina (PCr) dopo un esercizio moderato in quattro settimane. Il tasso di recupero PCr è una misura della funzione mitocondriale, che è stata precedentemente legata alla fatica come l'ipertensione polmonare primaria. Gli endpoint secondari includono il test del cammino di sei minuti, i punteggi di fatica, la sicurezza e la tollerabilità. AXA1125 è una miscela di aminoacidi che può aumentare l'ossidazione degli acidi grassi, la produzione di ATP, la chetogenesi e la bioenergetica mitocondriale portando ad una migliore funzione muscolare. (Axcellatx: <https://axcellatx.com/pipeline/axa1125/>). Lo studio è stato concluso e ha dimostrato un miglioramento dei sintomi della fatica

Il Massachusetts General Hospital sta studiando l'AT1001 (acetato di larazotide) di 9 Meters Biopharma per la sindrome infiammatoria multisistemica nei bambini (MIS-C) legata al COVID-19.

Il larazotide, un inibitore della zonulina, previene la rottura delle giunzioni serrate tra le cellule epiteliali dell'intestino tenue, e potrebbe potenzialmente agire chiudendo le giunzioni serrate della barriera intestinale e impedendo alla proteina spike del virus SARS-Cov-2 di entrare nel flusso sanguigno.

I sintomi della MIS-C appaiono in media quattro settimane dopo un'infezione da COVID-19, e la condizione può portare a una grave infiammazione che danneggia gli organi. (Yonker et al., 2022).

Lo studio comprende 20 partecipanti, suddivisi tra controllo e placebo, che valuta l'efficacia e la sicurezza di AT1001 sull'attenuazione dei sintomi della MIS-C per 24 settimane. AT1001 riduce le risposte autoimmuni legandosi al recettore della zonulina.

Lo studio che ha coinvolto bambini con MIS-C trattati con larazotide come adiuvante alla terapia con immunoglobuline steroidee/endovenosa ha mostrato che il prodotto risulta sicuro e ben tollerato. Pertanto, l'utilizzo del farmaco può offrire potenziali benefici come coadiuvante delle terapie immuno-mirate. Sono necessari espansioni di studi clinici per accertare l'impatto clinico del larazotide sulla MIS-C.

ArtemiC di MGC Pharma valuta la funzionalità attraverso la scala funzionale Post-COVID-19 (PCFS), con una sperimentazione basata su 150 pazienti con sintomi da "long COVID".

La PCFS valuta sette aree di sintomi: dispnea, tosse, astenia, anosmia, ageusia, mal di testa e confusione mentale. ArtemiC è uno spray medicinale composto da artemisinina (6 mg/ml), curcumina (20 mg/ml), incenso (=Boswellia) (15 mg/ml) e vitamina C (60 mg/ml) in formulazione micellare per somministrazione spray.

Il prodotto è facilmente reperibile grazie al suo status di integratore alimentare. Questa sperimentazione si basa sulle conoscenze esistenti sui componenti e sulle caratteristiche farmacologiche di questa formulazione e sulla loro rilevanza per l'attuale comprensione del processo patologico in questione.

Tra queste considerazioni spiccano le consolidate attività immuno-modulatorie dei principi attivi, ad esempio, nella diminuzione dell'attività del TNF alfa e dei livelli di IL-6, riconosciuti come rilevanti per i processi fisiopatologici coinvolti nel "long COVID". Gli i principi attivi presenti nella formulazione hanno inoltre spiccate attività antiossidanti, antinfiammatorie, antiaggreganti e antimicrobiche (ArtemiC: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04382040>). ArtemiC ha migliorato le NEWS2 (Il National Early Warning Score -il punteggio nazionale di allerta precoce) nel 91% dei pazienti e ha ridotto la durata delle SpO anomale (saturazione dell'ossigeno), integrazione di ossigeno e febbre. Non sono stati riportati eventi avversi correlati al trattamento. Questi risultati suggeriscono che ArtemiC ha frenato il deterioramento, probabilmente limitando la tempesta di citochine di COVID-19, rendendolo così, molto promettente per i pazienti COVID-19, in particolare quelli con comorbidità.

Di seguito vengono riportati i risultati dei principali trial

1. La vortioxetina è nota per migliorare le prestazioni fisiche e cognitive nei pazienti con depressione e mostra attività antinfiammatorie e antiossidanti. Sono stati fatti studi che miravano a valutare retrospettivamente gli effetti di vortioxetina dopo 1 e 3 mesi di trattamento con MDE post-COVID-19. L'esito primario era il miglioramento dei sintomi fisici e cognitivi. Ciononostante, per confermare questi risultati sono necessari studi caso-controllo multicentrici più ampi, possibilmente con follow-up più lunghi. Inoltre, considerando l'ampia letteratura che collega i processi infiammatori con i sintomi depressivi e con le caratteristiche fisiche e cognitive (specificamente influenzate nell'MDE post-COVID-19), studi futuri con trattamenti combinati mirati allo stato infiammatorio dei pazienti potrebbero esplorare nuove strategie promettenti per migliorare l'efficacia degli antidepressivi.
2. La MediCabilis è la cannabis terapeutica che riduce i segnali legati allo stress coinvolti nell'infiammazione cronica e nel dolore. La sperimentazione ha studiato la sicurezza e la tollerabilità dell'olio di CBD al 5% di MediCabilis, nel trattamento dei sintomi del Long COVID. Non sono stati segnalati eventi avversi gravi, questi sono

studi che mostrano sia la sicurezza che la tollerabilità della cannabis medica dominante nel CBD per il trattamento del Long COVID.

3. RSLV-132, è un farmaco biologico non immunosoppressivo composto da RNasi1 umana cataliticamente attiva fusa nella regione Fc di IgG1 umana. A inizio 2024 la Resolve Therapeutics ha pubblicato i risultati dello studio di fase II sul Long COVID RSLV-132, lo studio ha misurato l'affaticamento e presenta risultati finali incoraggianti dal potenziale dell'RSLV-132 di migliorare l'affaticamento debilitante sofferto da così tanti pazienti affetti da long-COVID.
4. PSC-04 è una terapia cellulare che inibisce la risposta infiammatoria, riduce il danno delle cellule epiteliali alveolari e delle cellule endoteliali e ripara la funzione polmonare.
5. Low-dose naltrexon (LDN) and nicotinamide adenine dinucleotide (NAD+), Naltrexone è un antagonista del recettore degli oppioidi; Il NAD+ è un coenzima ossidoriduttivo. Progettato per avere effetti antinfiammatori e neuroprotettivi, utilizzato per il trattamento di pazienti con sintomi di affaticamento persistenti dopo COVID-19. Nel 2024 sono stati concluse le ricerche iniziate nel 2021, gli studi hanno dimostrato che il trattamento con LDN e NAD+ può essere utile in coloro che presentano sintomi di affaticamento a lungo termine derivanti da COVID-19.

CONCLUSIONI

Attualmente non esiste una definizione riconosciuta a livello internazionale di "long COVID". Un lasso di tempo generalmente accettato che differenzia la durata dell'infezione acuta e post-acuta dal "long COVID" è di 28 giorni. In questa fase, c'è una certa incertezza su quali sintomi del COVID-19 acuta persisteranno fino a 1 mese, che possono continuare come "long COVID". Gli individui con COVID-19 acuta ospedalizzati, hanno spesso affaticamento residuo e mancanza di respiro. Tuttavia, i sintomi persistenti per una durata fino a 3 settimane non sono limitati ai soli ricoverati.

Gli studi analizzati in questo elaborato hanno dimostrato che anche individui con comprovata COVID-19 che non erano stati ricoverati hanno mostrato sintomi persistenti e di lunga durata anche dopo la fase acuta e la negativizzazione.

Nonostante si siano effettuati diversi studi i dati raccolti relativamente alla sindrome da long COVID presentano ancora molti punti da comprendere completamente. In un articolo di Rachel Fairbank si parla di un'indagine sui sintomi del long COVID, attuata su 3800 persone in 56 differenti paesi. Quando gli autori hanno analizzato i dati, hanno raccolto segnalazioni di moltissimi diversi sintomi in almeno dieci distretti dell'organismo. Lo studio ha dimostrato che i problemi più diffusi erano l'affaticamento, il malessere post-sforzo – un peggioramento dei sintomi dopo lo sforzo – e la disfunzione cognitiva.

Alcuni trattamenti rivelati dall'indagine come più efficaci per il long COVID sono stati farmaci come i beta-bloccanti e farmaci utilizzati per l'insufficienza cardiaca come l'ivabradina.

I risultati di Eckey, mostrano che su 668 intervistati con long COVID, tra il 40% e il 70% ha trovato un certo sollievo dai sintomi durante l'assunzione di alcuni integratori ma questo necessariamente apre nuove domande e problematiche per comprendere se davvero ci possa essere un ruolo di tali composti e se sia necessario investigare in modo importante il ruolo che alcuni integratori alimentari potrebbero avere nella gestione dei sintomi dei pazienti con long covid.

Simile al COVID-19 acuto, i pazienti con "long COVID" possono sperimentare sintomi multipli che coinvolgono i polmoni, altri organi o sistemi. Questi possono includere, ma non sono limitati a, affaticamento, dolori muscolari, debolezza, tosse, mancanza di respiro e dolore al petto, mal di testa, offuscamento cognitivo ('brain fog') e dolori; eruzioni cutanee come lesioni simili a geloni ed eruzioni cutanee vescicolari o maculopapulari ma anche sintomi come ansia e depressione. Alcuni sintomi come l'affaticamento possono essere continui, mentre altri sono intermittenti. Alcuni pazienti con COVID-19 manifestano un grave coinvolgimento polmonare e possono richiedere una gestione specialistica e un programma di riabilitazione polmonare. I sintomi comuni come il bruciore polmonare e altri dolori o febbre devono essere trattati con anti infiammatori. L'anosmia è debilitante, ma si dovrebbe assicurare che si risolverà con il tempo. Se è persistente, l'annusamento ripetuto di una serie di odoranti (training olfattivo) può aiutare ad accelerare il recupero. Tosse cronica o mancanza di respiro possono beneficiare di esercizi di controllo della respirazione. La fatica cronica è spesso uno dei sintomi più difficili da gestire, non solo nel COVID-19. La riduzione dello stress è importante in qualsiasi situazione, ma nel contesto della pandemia di SARS-CoV-2 e nella gestione del "long COVID" lo diventa doppiamente. Coinvolgere i professionisti della salute mentale nella cura può essere necessario per quei pazienti che hanno problemi di salute mentale che non possono essere gestiti con le cure primarie.

Poiché molte persone sono state infettate e continuano a essere infettate da COVID-19, le implicazioni a lungo termine sono sempre più preoccupanti. In questo elaborato, sono stati esaminati studi che hanno esplorato i sintomi persistenti di "long COVID", sono stati analizzati i possibili fattori di rischio associati e le opzioni di trattamento che possono essere utili per alleviare i sintomi. Attualmente, il "long COVID" rimane enigmatico e, per capire quale impatto le nuove varianti di COVID-19 avranno sull'incidenza e sulla gravità del "long COVID", è importante che la ricerca continui a esplorare la sindrome post COVID-19. Una maggiore comprensione della patogenesi, dei fattori di rischio, sintomi e dei metodi di trattamento di questa patologia è

necessaria per ridurre la pressione e la domanda sulle persone affette da questa condizione e sui sistemi sanitari che si impegnano a sostenerle.

APPENDICE

Paragrafo 1: i sintomi del COVID-19

I primi studi epidemiologici hanno mostrato che i sintomi principali della malattia sono febbre, tosse secca, dispnea e mal di testa, con progressione verso la polmonite (Zhou et al., 2020b). Con la diffusione della malattia in tutto il mondo e il conseguente aumento del numero di pazienti, altri sintomi hanno cominciato ad essere riportati nelle indagini scientifiche. L'infezione da SARS-CoV-2 non è limitata al solo sistema respiratorio, ma può scatenare un'eccessiva risposta immunitaria, che porta all'insufficienza di più organi e alla morte (Cyranoski D, 2020). Rispetto ad altri coronavirus, la letalità di SARS-CoV-2 è inferiore a quello di SARS e MERS, ma la trasmissione è più facile di altre malattie respiratorie, il che rende il COVID-19 più critico (Callaway et al., 2020).

In uno studio condotto nel 2021 da Rosa Mesquita et al., sono state indagate le manifestazioni cliniche del COVID-19 nella popolazione tramite revisione sistematica (studio di secondo livello che seleziona, valuta e riassume altri studi clinici producendo una sintesi delle prove di evidenza disponibili, riguardo a un quesito clinico o intervento sanitario), i cui risultati sono riportati nella Tabella 1.

Tabella 1: manifestazioni cliniche del COVID-19 nella popolazione in base al numero di studi analizzati, di pazienti e di prevalenza di comparsa dei sintomi (da Rosa Mesquita et al., 2021).

Symptoms	Total number of studies					Studies with <i>n</i> of patients ≥ 10					Studies with <i>n</i> of patients ≥ 100				
	Studies (<i>n</i>)	Total Population	Presenting symptoms	%	Min-Max	Studies (<i>n</i>)	Total Population	Presenting symptoms	%	Min-Max	Studies (<i>n</i>)	Total Population	Presenting symptoms	%	Min-Max
<i>Fever</i>	144	40,674	23,858	58.66	4.3–100.0	129	40,608	23,809	58.63	4.3–100	57	37,712	21,845	57.93	30.4–98.9
<i>Cough</i>	139	34,318	18,711	54.52	6.7–100.0	123	34,249	18,675	54.53	6.7–90.9	58	31,620	17,140	54.21	10.2–81.6
<i>Malaise</i>	5	316	94	29.75	29.2–100.0	4	315	93	29.52	29.2–90.9	1	244	65	26.64	–
<i>Dyspnea</i>	99	29,116	8973	30.82	1.3–100.0	88	29,068	8952	30.80	1.3–87.5	49	27,291	8363	30.64	1.3–77.0
<i>Fatigue</i>	78	15,061	4241	28.16	1.3–100.0	72	15,068	1233	8.18	1.3–81.4	37	13,492	3732	27.66	1.3–75.0
<i>Sputum/secretion</i>	57	14,835	3757	25.33	1.8–100.0	55	14,826	3752	25.31	1.8–100.0	34	13,855	3486	25.16	1.8–72.0
<i>Dermatological manifestations</i>	1	88	18	20.45	20.4	1	88	18	20.45	20.4	–	–	–	–	–
<i>Anorexia</i>	18	2621	531	20.26	1.2–39.9	17	262	530	202.29	1.3–39.9	11	2258	506	22.41	2.5–39.9
<i>Sneeze</i>	3	374	55	14.71	14.2–60.0	3	374	55	14.71	14.2–60.0	2	364	49	13.46	14.2
<i>Neurological symptoms</i>	7	2099	437	20.82	9.9–36.4	6	2091	435	20.80	9.9–36.4	5	2044	405	19.81	9.9–36.4
<i>Rhinitis</i>	3	224	32	14.29	16.3	3	224	32	14.29	16.3	1	100	15	15.00	–
<i>Myalgia</i>	69	15,037	2542	16.90	1.5–100.0	64	15,014	2533	16.87	1.5–62.7	34	13,571	2158	15.90	1.5–47.5
<i>Goosebumps</i>	4	1260	170	13.49	6.7–95.7	4	1260	170	13.49	6.7–95.7	1	1099	126	11.46	11.5
<i>Sore throat</i>	62	24,000	3459	14.41	2.2–100.0	59	23,986	3455	14.40	2.2–81.2	31	22,728	3239	14.25	2.2–39.8
<i>Headache</i>	76	17,367	2113	12.17	1.9–100.0	72	17,352	2108	12.15	1.9–66.1	34	15,609	1795	11.50	1.9–25.2
<i>Diarrhea</i>	85	11,841	1136	9.59	0.8–80.0	78	11,838	2415	20.40	0.8–80.0	41	22,599	2235	9.89	0.8–40.0
<i>Chest pain</i>	27	8287	952	11.49	0.6–43.9	27	8287	952	11.49	0.6–43.9	17	3467	883	25.47	0.6–36.7
<i>Rhinorrhea</i>	32	5634	433	7.69	1.4–100.0	27	5618	427	7.60	1.4–36.4	8	4820	334	6.93	1.4–15.9
<i>Palpitation</i>	7	1040	80	7.69	3.7–100.0	7	1040	80	7.69	3.7–100.0	5	904	69	7.63	3.7–10.7
<i>Dizziness</i>	14	2473	152	6.15	1.5–100.0	12	2468	149	6.04	2.0–15.7	6	2165	130	6.00	2.0–10.2
<i>Nausea or vomiting</i>	60	13,215	969	7.33	1.0–100.0	55	13,189	961	7.29	1.0–50.0	28	2965	869	29.31	1.3–20.0
<i>Shivering</i>	3	671	40	5.96	3.3–10.5	3	671	40	5.96	3.3–10.5	2	611	38	6.22	5.0–10.3
<i>Confusion</i>	7	3193	184	5.76	4.3–16.2	7	3193	184	5.76	4.3–16.2	3	2927	127	4.34	3.1
<i>Nasal congestion</i>	19	7957	435	5.47	0.7–100.0	17	7952	433	5.45	0.7–47.5	8	7599	375	4.93	0.7–6.8
<i>Abdominal pain</i>	16	4355	221	5.07	1.7–33.3	15	4352	220	5.06	1.7–20.0	11	4224	215	5.09	2.0–8.6
<i>Hemoptysis</i>	17	7580	125	1.65	0.9–7.3	17	7580	125	1.65	0.9–7.3	14	7433	122	1.64	0.9–7.3

Come si può osservare dai dati riportati nella Tabella 1, la revisione ha incluso 26 diverse manifestazioni cliniche provenienti da un totale di 41.409 individui. In termini percentuali, 6 sintomi avevano una prevalenza generale superiore o uguale al 25%, ovvero febbre (58,66%), tosse (54,52%), dispnea (30,82%), malessere (29,75%), fatica (28,16%) e espettorato/secrezione (25,33%). Altri sintomi comuni erano: sintomi neurologici (20,82%), manifestazioni dermatologiche (20,45%), anoressia (20,26%), mialgia (16,9%), starnuti (14,71%), mal di gola (14,41%), rinite (14,29%), brividi (13,49%), mal di testa (12,17%), dolore al petto (11,49%) e diarrea (9,59%). Il segno/sintomo meno frequente era l'emottisi (1,65%).

La gravità dell'infezione può variare da pazienti asintomatici a gravi casi di polmonite che possono portare alla morte (Wu et al., 2020). Inizialmente, la malattia era caratterizzata dalla triade febbre, tosse e respiro corto. Il Centro americano per il Controllo e la Prevenzione delle malattie (CDC) ha successivamente aggiunto brividi, dolore muscolare, mal di testa, mal di gola e perdita del gusto o dell'olfatto (disgusia e anosmia) a questa lista (CDC, 2022). La febbre è stata la manifestazione più comune osservata tra i pazienti (58,66%), che segnala la risposta dell'organismo a sostanze

tossiche che colpiscono i centri di regolazione della temperatura. Questo sintomo può apparire nel corso di varie malattie infettive, e, sebbene sia un processo di segnalazione benefico per l'ospite, richiede un considerevole aumento del metabolismo energetico (Plaza et al., 2016). Rispetto alle malattie causate da altri membri della famiglia dei coronavirus, come SARS-CoV (99%) e MERS-CoV (98%), gli studi suggeriscono che la febbre è meno frequente nel COVID-19 (Guan et al., 2020).

La tosse è stata la seconda manifestazione più comune (54,52%), ed è direttamente collegata alla trasmissione del virus attraverso le goccioline respiratorie (Mungroo et al., 2020). La tosse migliora il rilascio di secrezioni e particelle dalle vie respiratorie come risultato di meccanismi irritanti, come secrezioni accumulate, gocciolamento post nasale e microorganismi patogeni, oltre ai processi infiammatori. In alcune condizioni, può diventare eccessiva e potenzialmente dannosa per la mucosa delle vie aeree (Polverino et al., 2012). Inoltre, sono stati anche osservati sintomi associati al tratto respiratorio superiore, come starnuti, congestione nasale e mal di gola. La dispnea è stata osservata nel 30,82% dei pazienti, ed è generalmente correlata a una maggiore gravità della condizione. Durante l'esame fisico, i pazienti in condizioni gravi presentano, oltre alla dispnea, un aumento della frequenza respiratoria, tremore della parola con deboli suoni respiratori, e ottusità alla percussione polmonare. La maggior parte di questi pazienti gravi aveva comorbidità come disturbi cardiovascolari, obesità, ipertensione e diabete, che potevano portare ad un aumento della mortalità (Wu et al., 2020), come mostrato nella Figura 1 che evidenzia la relazione tra COVID-19 e comorbidità.

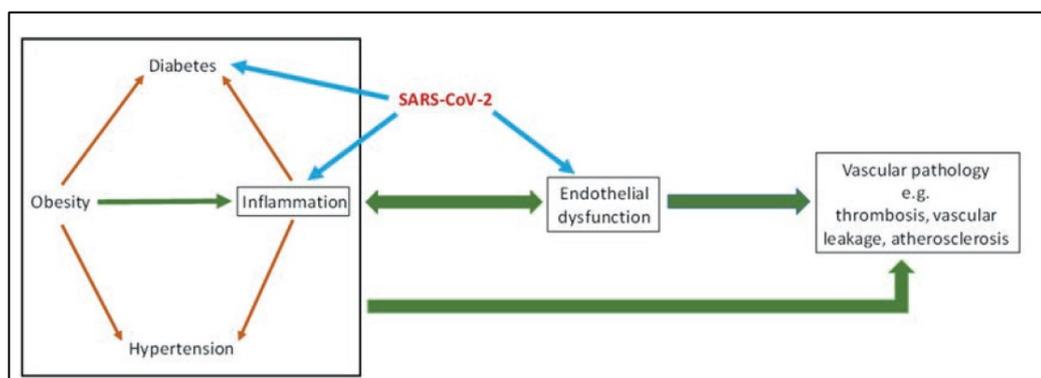


Figura 1: relazione tra comorbidità e COVID-19. L'obesità è uno stato infiammatorio dovuto alla secrezione, dal tessuto adiposo, di citochine come IL-6 e TNF. Queste citochine causano insulino-resistenza e quindi aumentano il rischio di comorbidità come il diabete di tipo 2 e l'ipertensione. L'obesità può anche portare a diabete e ipertensione attraverso meccanismi diversi dall'infiammazione. L'infiammazione causa la disfunzione endoteliale come l'obesità, l'ipertensione e il diabete, e la disfunzione endoteliale può anche aumentare l'infiammazione attraverso la produzione di citochine infiammatorie dalle cellule endoteliali attivate.

La disfunzione endoteliale è coinvolta nella patologia vascolare, tra cui l'aumento della permeabilità vascolare, l'aumento della coagulazione che porta alla trombosi e alla malattia aterosclerotica. Le comorbidità e l'infiammazione possono anche influenzare i vasi sanguigni indipendentemente dai loro effetti sulla disfunzione endoteliale; ad esempio, il diabete può avere effetti profondi sui vasi sanguigni principali e sui capillari attraverso l'iperglicemia cronica. Il virus SARS-CoV-2 causa sia infiammazione che disfunzione endoteliale, potenziando gli effetti delle comorbidità. (Mezoh e Crowther, 2021).

La fatica è ampiamente riportata in diversi studi, il che la colloca tra le manifestazioni più significative della malattia. Questo sintomo può essere legato all'aumento della carica virale e alla risposta immunitaria al processo infettivo (Brann et al., 2020). Inoltre, l'insufficiente produzione di energia per soddisfare le richieste metaboliche mette in relazione la fatica con altri sintomi, come la dispnea e la mialgia. Anche i sintomi neurologici (20,82%) sono tra le manifestazioni cliniche più comuni. Il potenziale neuro invasivo del virus potrebbe influenzare lo sviluppo dell'insufficienza respiratoria in alcuni individui, oltre a contribuire all'anosmia/iposmia e alla disgusia riportate da alcuni pazienti (Brann et al., 2020).

Inoltre, alcuni sintomi dermatologici sono stati associati al COVID-19, comprese le manifestazioni non specifiche, come il rash eritematoso e l'orticaria generalizzata, così come l'eruzione della varicella (Marzano et al., 2020b). L'ischemia acrale è stata descritta anche in pazienti con forme gravi di COVID-19, come cianosi delle dita dei piedi, vesciche cutanee e gangrena secca (Fernandez-Nieto et al., 2020).

Per quanto riguarda i sintomi meno prevalenti, l'emottisi è stata osservata nell'1,64% dei pazienti. Questo risultato clinico riflette la gravità della malattia in una parte di pazienti ospedalizzati con un alto rischio di morte (Woo K, 2000). Poiché si presenta con diverse manifestazioni cliniche, che sono nella maggior parte dei casi simili ad altre malattie è difficile diagnosticare il COVID-19 durante la fase iniziale (Brann et al., 2020). Non c'è un segno/sintomo patognomonico come in altre malattie virali, come morbillo e varicella. Inoltre, è necessario sottolineare che le manifestazioni iniziali possono variare significativamente da un paziente all'altro, caratterizzando il COVID-19 come una malattia clinicamente dinamica.

Paragrafo 2: i principali sintomi del "long COVID"

Articolo	Tipo di studio e numero di soggetti	Sintomi (% dei pazienti)	Complicanze
1) Sudre et al., 2021	Studio: coorte Pazienti: 4182	Affaticamento (97,7%); mal di testa (91.2%)	Cardiopolmonari, muscolo scheletriche
2) Davis et al., 2020	Studio: coorte (questionario) Pazienti: 3762	Fatica (70%), dolore al petto (60%), problemi di memoria (88%)	Cardiopolmonari
3) Poyraz et al., 2021	Studio: questionario Pazienti: 284	Ansia/depressione (34,5%), disturbo da stress post-traumatico (25,4%)	Neuro psicologici
4) Stavem et al., 2021	Studio: questionario Pazienti: 451	Dispnea (16%), anosmia (12%), disgusia (10%)	Cardiopolmonari, naso orofangee, neuro psicologiche
5) Huang at al., 2021	Studio: coorte Pazienti: 1733	Fatica (63%), difficoltà nel sonno (26%), ansietà/depressione (23%),	Cardiopolmonari, muscolo scheletriche
6) Carfi` et al.,2020,	Studio: casi studi Pazienti: 143	Affaticamento (53,1%); dispnea (43,4%); dolore alle articolazioni/arta artralgia (27,3%); dolore al petto (21.7%)	Cardiopolmonari, muscolo scheletriche, neuro psicologici
7) Daher et al., 2020	Studio: coorte Pazienti: 33	Febbre (3%); tosse (33%); dispnea (33%); affaticamento (45%); stanchezza (45%); mal di gola (9%); mal di testa (15%);	Cardiopolmonari, muscolo scheletriche, naso orofangee,

		anosmia (12%); disgusia (9%); diarrea (9%); angina pectoris (18%)	
8) Kamal et al., 2021	Studio: questionario Pazienti: 287	Affaticamento (72,8%); ansia (38%); dolore alle articolazioni (31,4%); mal di testa (28,9%); dolore al petto (28,9%); demenza (28,6%); depressione (28,6%); dispnea (28,2%); visione offuscata (17,1%); (16,7%); febbre (11,1%); disturbo ossessivo-compulsivo (4,9%); fibrosi polmonare (4,9%); diabete mellito (4,2%); ictus (2,8%); insufficienza renale (1,4%); miocardite (1,4%); aritmia (0,3%)	Cardiopulmonari, muscolo scheletriche, neuro psicologici
9) Poyraz et al. 2020	Studio: questionario Pazienti: 284	Affaticamento (40%); dolori muscolari (22%); disgusia (18%); anosmia (17%); mal di testa (17%); difficoltà di concentrazione (15%); sonnolenza (10%) stordimento (7%); intorpidimento e sensazioni di formicolio sulla pelle (6%); dispnea (4%); dolore al petto (3%); tosse (2%);	Cardiopulmonari, muscolo scheletriche, naso orofangee, neuro psicologici.
10) Townsend et al, 2020	Studio: analitico Pazienti: 128	Fatica (52,3%)	Cardiopulmonari
11) Vaira et al, 2020	Studio: coorte Pazienti: 138	Anosmia o disgusia (7,2%)	Naso orofangee
12) Weerahandi et al, 2021	Studio: coorte Pazienti: 152	Mancanza di respiro (74%)	Cardiopulmonari
13) Zhao et al, 2020	Studio: coorte Pazienti: 55	Sintomi gastrointestinali (30,9%); mal di testa (18,2%); affaticamento (16,4%); dispnea da sforzo (14,6%); tosse ed espettorato (1,8%)	Cardiopulmonari, gastrointestinali, muscolo scheletriche

BIBLIOGRAFIA

Adeghate, E.A., Eid N., et al., *Mechanisms of COVID-19-induced heart failure: a short review*. Heart Fail Rev, 2021. 26:363-9.

Agostini, M.L, Pruijssers, A.J. et al., *Small-Molecule antiviral b-d- N 4-Hydroxycytidine inhibits a Proofreading-Intact coronavirus with a high genetic barrier to resistance*. J Virol. 2019; 93(24): e01348-19.

Agricola, E., Beneduce, A. et al. *Heart and lung multimodality imaging in COVID-19*. JACC Cardiovasc Imaging, 2020. 13:1792-808.

Ai, J., Zhang, H. et al., *Omicron variant showed lower neutralizing sensitivity than other SARS-CoV-2 variants to immune sera elicited by vaccines after boost*. Emerg Microbes Infect., 2022. 11(1):337-343.

Aiyegbusi O.L., Hughes S.E., et al., *Symptoms, complications and management of long COVID: a review*. J R Soc Med. 2021, 114(9):428-442.

Al-Aly, Z., Xie, Y. & Bowe, B. *High- dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19*. Nature, 2021. 594, 259-264.

Ammirati, E., Frigerio M. et al., *Management of acute myocarditis and chronic inflammatory cardiomyopathy: an expert consensus document*. Circ Heart Fail, 2020. 13: e007405.

Anastassopoulou, C., Hatziantoniou, S., et al. *The Role of Oral Antivirals for COVID-19 Treatment in Shaping the Pandemic Landscape*. J Pers Med., 2022. 12(3):439.

Aragão, M., Leal, M. C., et al., *Anosmia in COVID-19 Associated with Injury to the Olfactory Bulbs Evident on MRI*. Am. J. Neuroradiol., 2020. 41, 1703-1706.

Arnold, D.T., Hamilton, F.W., et al., *Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort*. Thorax., 2021. 76(4):399-401.

Arnold, D.T., Milne, A., et al., *Symptoms after COVID-19 vaccination in patients with persistent symptoms after acute infection: a case series*. Ann Intern Med., 2021, 174(9):1334-6.

Asaduzzaman, SAI, Zakaria, A, et al., *A comparative study between the severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus, and the Middle East respiratory syndrome coronavirus*. Biomed Biotechnol Res J, 2020. 4: S65-74.

Baig AM., *Deleterious outcomes in long-hauler COVID-19: the effects of SARS-CoV-2 on the CNS in Chronic COVID Syndrome*. ACS Chem Neurosci., 2020, 11:4017-20.

Barda, N., Dagan. N. et al., *Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study*. Lancet, 2021. 398(10316):2093-2100

Barker-Davies, R..M, O'Sullivan, O. et al., *The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation*. Br J Sports Med., 2020. 54(16):949-959.

Beigel, J.H., Tomashek, K.M. et al. *Remdesivir for the treatment of COVID-19—final report*. N Engl J Med, 2020. 383:1813–1826.

Bell, S.C., Elborn, J.S., et al., *Bronchiectasis: Treatment decisions for pulmonary exacerbations and their prevention*. Respirology, 2018. 23:1006-22.

Belladonna, M.L., Orabona, C., *Potential Benefits of Tryptophan Metabolism to the Efficacy of Tocilizumab in COVID-19*. Front Pharmacol., 2020. 11:959.

Bellan, M, et al. Respiratory and psychophysical sequelae among patients with COVID-19 four months after hospital discharge. JAMA Netw Open., 2021.4: e2036142–e2036142.

Bertelli, M., Kian,i A.K et al., *Hydroxytyrosol: a natural compound with promising pharmacological activities*. J Biotechnol., 2020. 309:29–33.

Biehl, M., Sese, D., *Post-intensive care syndrome and COVID-19 - Implications post pandemic*. Cleve Clin J Med., 2020.

Bilinska, K., Butowt, R., *Anosmia in COVID-19: A Bumpy Road to Establishing a Cellular Mechanism*. ACS Chem. Neurosci., 2020. 11, 2152–2155.

Bozkurt, B., Colvin, M., Cook, J. et al., *Current diagnostic and treatment strategies for specific dilated cardiomyopathies: a scientific statement from the American Heart Association*. Circulation, 2016. 134: e579–e646.

Brann, D.H., Tsukahara, T. et al., *Non-neuralexpressionofSARS-CoV-2entrygenesinthe olfactory epithelium suggests mechanisms underlying anosmia in COVID-19 patients*. bioRxiv., 2020.

Buonsenso, D., Munblit, D., et al., *Preliminary evidence on long COVID in children*. Acta Paediatr., 2021, 110(7): 2208–11.

Caforio, A.L., Pankuweit, S. et al. *Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases*. Eur Heart J, 2013. 34: 2636–2648.

Calis, Z., Mogulkoc, R., et al., *The roles of flavonols/flavonoids in neurodegeneration and neuroinflammation*. Mini Rev Med Chem., 2020. 20(15):1475–88.

Callaway, E., Cyranoski, D. et al., *The coronavirus pandemic in five powerful charts*. Nature, 2020. 579:1–2

Calusic, M., Marcec. R. et al., *Safety and efficacy of fluvoxamine in COVID-19 ICU patients: an open label, prospective cohort trial with matched controls*. Br J Clin Pharmacol.,2020.

Caputo, V., Schroeder, J. et al., *A generalized purpuric eruption with histopathologic features of leucocytoclastic vasculitis in a patient severely ill with COVID-19*. J Eur Acad Dermatol Venereol., 2020. 34(10): e579–81.

- Carfi, A., Bernabei, R., et al., *Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19*. JAMA., 2020. 324(6):603-605.
- Carvalho-Schneider, C. et al., *Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset*. Clin Microbiol Infect., 2020. 27:258-63.
- Català, A., Galván-Casas. C. et al., *Maculopapular eruptions associated to COVID-19: A subanalysis of the COVID-Piel study*. Dermatol Ther (Heidelb), 2020. e14170.
- Cepeda-Valdes, R., Carrion-Alvarez. D., et al., *Cutaneous manifestations in COVID-19: familial cluster of urticarial rash*. Clin Exp Dermatol., 2020. 45(7): 895-6.
- Chakraborty, C., Sharma, A. Ret al., *Evolution, mode of transmission, and mutational landscape of newly emerging SARS-CoV-2 variants*. Mbio, 2021. 12(4)
- Chen, M., Shen, W. et al., *Elevated ACE-2 Expression in the Olfactory Neuroepithelium: Implications for Anosmia and Upper Respiratory SARS-CoV-2 Entry and Replication*. Eur. Respir. J., 2020. 56, 19-22.
- Chevinsky, J.R., Tao, G., et al., *Late conditions diagnosed 1-4 months following an initial COVID-19 encounter: a matched cohort study using inpatient and outpatient administrative data - United States, March 1-June 30, 2020*. Clin Infect Dis., 2021, 73(Supplement_1): S16.
- Colafrancesco, S., Alessandri, C. et al., *COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome?* Autoimmun Rev., 2020. 19(7):102573.
- Collaborative Group RECOVERY, Horby, P., Lim, W.S. et al., *Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19*. N Engl J Med, 2021. 384:693-704
- Collet, J.P., Thiele, H. et al. *2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J, 2021. 42:1289-1367.
- Colonna, C., Genovese, G. et al., *Outbreak of chilblain-like acral lesions in children in the metropolitan area of Milan, Italy, during the COVID-19 pandemic*. J Am Acad Dermatol., 2020. 83(3): 965-9.
- Comhaire, F., *Treating patients suffering from myalgic encephalopathy/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) with sodium dichloroacetate: an open-label, proof-of-principle pilot trial*. Med Hypotheses., 2018. 114:45e48.
- Crespo-Leiro, M.G., Metra, M. et al. *Advanced heart failure: a position statement of the heart failure association of the European Society of Cardiology*. Eur J Heart Fail, 2018. 20:1505-1535.
- Crispo A, Bimonte S, et al., *Strategies to evaluate outcomes in long-COVID-19 and post-COVID survivors*. Infect Agent Cancer, 2021, 16(1):62.
- Crook, H., Raza S., et al., *Long covid-mechanisms, risk factors, and management*. BMJ., 2021. 26;374: n1648
- Cyranoski, D., *Profile of a killer: the complex biology powering the coronavirus pandemic*. Nature, 2020. 581:1-5

da Rosa Mesquita R., Francelino Silva Junior L.C., et al., *Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review*. *Wien Klin Wochenschr.*, 2021.133(7-8):377-382.

Daher, A., Balfanz, P. et al., *Follow up of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): pulmonary and extrapulmonary disease sequelae*. *Resp Med*, 2020. 174: 106197–106197

Davis, H.E., Assaf, G.S. et al., *Characterizing Long COVID in an International Cohort: 7 Months of Symptoms and Their Impact*. medRxiv,2020. 12,24,20248802.

De Giorgi, V., Recalcati, S. et al., *Cutaneous manifestations related to coronavirus disease 2019 (COVID-19): A prospective study from China and Italy*. *J Am Acad Dermatol.*, 2020. 83(2): 674–5.

de Perosanz-Lobo, D., Fernandez-Nieto, D. et al. *Urticarial vasculitis in COVID-19 infection: a vasculopathy-related symptom?*. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*, 2020. 34(10): e566–8.

Del Giudice, P., Boudoumi, D. et al., *Catastrophic acute bilateral lower limbs necrosis associated with COVID-19 as a likely consequence of both vasculitis and coagulopathy*. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*, 2020. jdv.16763.

Del Rio, C., Collins L.F. et al., *Long-term health consequences of COVID-19*. *JAMA.*, 2020. 324:1723–4.

Delgado, A., Cholevas, C., et al., *Neuroinflammation in Alzheimer's disease and beneficial action of luteolin*. *Biofactors.*, 2021.

Demeco A, Marotta N, Barletta M, et al. *Rehabilitation of patients post-COVID-19 infection: a literature review*. *J Int Med Res*, 2020. 48(8): 300060520948382.

Desai A, Jung MY, Olivera A, Gilfillan AM, Prussin C, Kirshenbaum AS, et al. *IL-6 promotes an increase in human mast cell numbers and reactivity through suppression of suppressor of cytokine signaling 3*. *J Allergy Clin Immunol.*, 2016. 137(6):1863–71.

Devi, S.A., Chamoli, A., *Polyphenols as an effective therapeutic intervention against cognitive decline during normal and pathological brain aging*. *Adv Exp Med Biol.*, 2020. 1260: 159–74.

Ezra, A. A., Nanette, K. W. et al. *2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes*. *J Am Coll Cardiol*, 2014. 64: e139–e228.

Fernandez-Nieto, D., Jimenez-Cauhe, J., et al., *Characterization of acute acro-ischemic lesions in non-hospitalized patients: a case series of 132 patients during the COVID-19 outbreak*. *J Am Acad Dermatol.*, 2020.

Ferré, V.M., Peiffer-Smadja, N., *C Omicron SARS-CoV-2 variant: what we know and what we don't*. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2021. 41(1):100998

Fisher, K.A. et al., *Symptoms and recovery among adult out-patients with and without COVID-19 at 11 healthcare facilities—July 2020, United States*. *Influenza Other Respir Viruses*, 2021. 15:345–51.

Forni, G., Mantovani, A., *COVID-19 vaccines: where we stand and challenges ahead*. Cell Death Differ, 2021. 28(2):626–639.

Forster, P., Forster, L. et al., Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. Proc Natl Acad Sci U S A., 2020. 117(17):9241-9243.

Forte, G. et al., *COVID-19 pandemic in the Italian population: validation of a post-traumatic stress disorder questionnaire and prevalence of PTSD symptomatology*. Int J Environ Res Public Health, 2020. 17:4151.

Freeman, E.E., McMahon, D.E. et al., *American Academy of Dermatology Ad Hoc Task Force on COVID-19. Pernio-like skin lesions associated with COVID-19: A case series of 318 patients from 8 countries*. J Am Acad Dermatol., 2020a. 83(2): 486–92.

Freeman, E.E., McMahon, D.E. et al., *The spectrum of COVID-19-associated dermatologic manifestations: an international registry of 716 patients from 31 countries*. J Am Acad Dermatol., 2020b. 83(4): 1118–29.

Fu, X., Zhang, J. et al., *Protective role of luteolin against cognitive dysfunction induced by chronic cerebral hypoperfusion in rats*. Pharmacol Biochem Behav., 2014. 126:122–30.

Fuschillo, S., Ambrosino, P. et al., *COVID-19 and diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide: a clinical biomarker in postacute care settings*. Biomark Med, 2021. 15(8):537-539.

Galván Casas, C., Català, A. et al., *Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases*. Br J Dermatol., 2020. 183(1): 71–7.

García-Gil, M.F., Monte Serrano, J. et al., *Acral purpuric lesions associated with coagulation disorders during the COVID-19 pandemic*. Int J Dermatol., 2020. 59(9): 1151–2.

Ge, S., Wang, X. et al., *Repositioning of histamine H1 receptor antagonist: Doxepin inhibits viropexis of SARS-CoV-2 Spike pseudovirus by blocking ACE2*. Eur J Pharmacol, 2021.896:173897.

Genovese, G., Colonna, C. et al., *Varicella-like exanthem associated with COVID-19 in an 8-year-old girl: A diagnostic clue?* Pediatr Dermatol., 2020. 37(3): 435–6.

Genovese, G., Moltrasio, C. et al., *Skin Manifestations Associated with COVID-19: Current Knowledge and Future Perspectives*. Dermatology, 2021. 237(1):1-12.

Ghosh, S. Firdous, S. M., et al., *A. siRNA Could Be a Potential Therapy for COVID-19*. EXCLI J., 2020. 19, 528.

Gómez, C.E., Perdiguero, B. et al., *Emerging SARS-CoV-2 variants and impact in global vaccination programs against SARS-CoV-2/COVID-19*. Vaccines (basel), 2021. 9(3):243.

Gomez-Lopez, N., StLouis, D., Lehr, M.A. et al., *Immune cells in term and preterm labor*. Cell Mol Immunol., 2014. 11(6):571–81.

Greenhalgh, T., Knight, M. et al., *Management of post-acute COVID-19 in primary care*. BMJ., 2020. 370:m3026.

Griffiths, C., Barker, J. et al., *Rook's textbook of dermatology*. 9th ed, rev. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2016.

Guan, W., Ni, Z. et al., *Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China*. *N Engl J Med.*, 2020. 382(18):1708–20.

Harwood, M., Nielewska-Nikiel, B. et al., *A critical review of the data related to the safety of quercetin and lack of evidence of in vivo toxicity, including lack of genotoxic/carcinogenic properties*. *Food Chem Toxicol.*, 2007. 45(11):2179–205.

Heinz, F.X., Stiasny, K., *Profiles of current COVID-19 vaccines*. *Wien Klin Wochenschr*, 2021. 133(7–8):271–283.

Helms, J., Kremer, S. et al., *Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection*. *N Engl J Med.*, 2020.382(23):2268–70.

Herold, T., Jurinovic, V. et al., *Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19*. *J Allergy Clin Immunol.*, 2020. 146(1):128–36.

Hoertel, N., Sánchez-Rico, M. et al, *AP-HP / Universities / INSERM COVID-19 Research Collaboration and AP-HP COVID CDR Initiative. Association between antidepressant use and reduced risk of intubation or death in hospitalized patients with COVID-19: results from an observational study*. *Mol Psychiatry*, 2021.

Hornedo-Ortega, R., Cerezo, A.B. et al., *Phenolic compounds characteristic of the Mediterranean diet in mitigating microglia-mediated neuroinflammation*. *Front Cell Neurosci.*, 2018. 12:373.

Hsu, A., Granneman, G.R. et al., *Ritonavir. Clinical pharmacokinetics and interactions with other anti-HIV agents*. *Clin Pharmacokinet.*, 1998. 35(4):275–91.

Huang, C. et al., *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China*. *Lancet*, 2020. 395:497–506.

Huang, H., Huang L. et al., *6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study*. *The Lancet*, 2021. 397(10270),220-232.

Huang, Y., Yang, C. et al., *Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19*. *Acta Pharmacol Sin*, 2020. 41:1141–1149.

Iannaccone, G., Scacciavillani, R. et al., *Weathering the cytokine storm in COVID-19: therapeutic implications*. *Cardiorenal Med.*, 2020. 10(5):277–87.

Imran, M., Kumar Arora, M., et al., *Discovery, development, and patent trends on molnupiravir: a prospective oral treatment for COVID-19*. *Molecules.*, 2021. 26(19):5795.

Ishola, A.A., Joshi, T. et al., *Molecular basis for the repurposing of histamine H2-receptor antagonist to treat COVID-19*. *J Biomol Struct Dyn*, 2021. 1-18

Jennings, A.L., Davies, A.N. et al., *A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea*. *Thorax*, 2002. 57: 939-44.

- Jimenez-Cauhe, J., Ortega-Quijano, D. et al., *Reply to "COVID-19 can present with a rash and be mistaken for dengue": petechial rash in a patient with COVID-19 infection.* J Am Acad Dermatol., 2020. 83(2): e141–2.
- Johansson, M., Ståhlberg, M. et al., *Long-haul post-COVID-19 symptoms presenting as a variant of postural orthostatic tachycardia syndrome: the Swedish experience.* JACC Case Rep, 2021.3:573-80.
- Joob, B., Wiwanitkit, V., *COVID-19 can present with a rash and be mistaken for dengue.* J Am Acad Dermatol., 2020. 82(5): e177.
- Kamal, M., Abo Omirah, M. et al., *Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations.* Int J Clin Pract., 2021. 75(3): e13746.; 75(3): e13746
- Karaca, Z., Yayli, S. et al., *A unilateral purpuric rash in a patient with COVID-19 infection.* Dermatol Ther (Heidelb), 2020. 33(4): e13798.
- Kaya, G., Kaya, A. et al., *Clinical and Histopathological Features and Potential Pathological Mechanisms of Skin Lesions in COVID-19: review of the Literature.* Dermatopathology (Basel), 2020. 7(1): 3–16.
- Kazama, I., *Stabilizing mast cells by commonly used drugs: a novel therapeutic target to relieve post-COVID syndrome?.* Drug Discov Ther., 2020. 14(5):259–61.
- Kempuraj, D., Thangavel, R. et al., *Neuroprotective effects of flavone luteolin in neuroinflammation and neurotrauma.* Biofactors, 2020.
- Khademi, B., Zandifar, Z.; et al., *Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells (ASCs) Transplantation Restored Olfactory Function in Anosmic Rats.* Cell. Ther. Transplant., 2019. 8, 84.
- Khalatbary, A.R., *Olive oil phenols and neuroprotection.* Nutr Neurosci., 2013. 16(6):243–9.
- Kingstone, T. et al., *Finding the 'right' GP: a qualitative study of the experiences of people with long-COVID.* BJGP Open., 2020. 4: bjgpopen20X101143.
- Köhler, C.A., Freitas, T.H. et al., *Peripheral alterations in cytokine and chemokine levels after antidepressant drug treatment for major depressive disorder: systematic review and meta-analysis.* Mol Neurobiol, 2018. 55:4195-206.
- Kyriakidis, N.C., López-Cortés, A. et al., *SARS-CoV-2 vaccines strategies: a comprehensive review of phase 3 candidates.* NPJ Vaccines, 2021. 6(1):28.
- Ladds, E. et al., *Persistent symptoms after COVID-19: qualitative study of 114 "long Covid" patients and draft quality principles for services.* BMC Health Serv Res., 2020. 20:1–13.
- Larrondo, J., Cabrera, R. et al., *A. Papular-purpuric exanthem in a COVID-19 patient: clinical and dermoscopic description.* J Eur Acad Dermatol Venereol., 2020. 34(10): e570–2.
- Lechien, J. R., Chiesa-Estomba, C. M. et al., *Olfactory and Gustatory Dysfunctions as a Clinical Presentation of Mild-to-Moderate Forms of the Coronavirus Disease (COVID-19): A Multicenter European Study.* Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngology, 2020. 277, 2251–2261.

- Ledford H. *Do vaccines protect against long COVID? What the data say.* Nature, 2021, 599(7886):546–8.
- Leyva-Lopez, N., Gutierrez-Grijalva, E.P. et al., *Flavonoids as cytokine modulators: a possible therapy for inflammation-related diseases.* Int J Mol Sci., 2016. 17(6):921.
- Liu, P.P., Blet, A., et al., *The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system.* Circulation, 2020. 142:68-78.
- Liu, Q. et al., *Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome.* Gut, 2022. 71, 544–552.
- Lopez-Leon, S., Wegman-Ostrosky, T. et al., *More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis.* medRxiv, 2021. 30:2021.
- Luis, A.D., Hayman, D.T. et al., *A comparison of bats and rodents as reservoirs of zoonotic viruses: are bats special?.* Proc Biol Sci., 2013. 280(1756):20122753.
- Mahase, E., *COVID-19: Molnupiravir reduces risk of hospital admission or death by 50% in patients at risk, MSD reports.* BMJ., 2021. 375: n 2422
- Marshall, J.S., Portales-Cervantes, L. et al., *Mast cell responses to viruses and pathogen products.* Int J Mol Sci., 2019. 20(17):4241.
- Marzano AV, Cassano N, Genovese G, Moltrasio C, Vena GA. *Cutaneous manifestations in patients with COVID-19: a preliminary review of an emerging issue.* Br J Dermatol., 2020a. 183(3): 431–42.
- Marzano, A.V., Genovese, G., Fabbrocini et al., *Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: multicenter case series of 22 patients.* J Am Acad Dermatol., 2020b. 83(1): 280–5.
- Mascellino, M.T., Di Timoteo, F. et al., *A Overview of the main anti-SARS-CoV-2 vaccines: mechanism of action, efficacy and safety.* Infect Drug Resist 2021; 14:3459–3476.
- Matar, S., Oulès, B. et al., *Cutaneous manifestations in SARS-CoV-2 infection (COVID-19): a French experience and a systematic review of the literature.* J Eur Acad Dermatol Venereol., 2020. jdv.16775.
- Mayado, A., Teodosio, C et al., *Increased IL6 plasma levels in indolent systemic mastocytosis patients are associated with high risk of disease progression.* Leukemia., 2015. 30(1):124–30.
- Mazza, M.G. et al., *Anxiety and depression in COVID-19 survivors: role of inflammatory and clinical predictors.* Brain Behav Immun., 2020. 89:594–600.
- Mazzotta, F., Troccoli, T., *Acute acro-ischemia in the child at the time of COVID-19.* Eur J Pediatr Dermatol., 2020. 30(2): 71–4.
- McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. *Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease.* Cochrane Database Syst Rev, 2015. 2:CD003793.
- Mehandru, S. & Merad, M., *Pathological sequelae of long- haul COVID.* Nat. Immunol., 2022. 23, 194–202

- Mendelson, M. et al., *Long-COVID: an evolving problem with an extensive impact*. S Afr Med J., 2021. 111:10–3.
- Menendez-Arias, L., *Decoding molnupiravir-induced mutagenesis in SARS-CoV-2*. J Biol Chem., 2021. 297(1): 100867.
- Meringer, H., Mehandru, S., *Gastrointestinal post-acute COVID-19 syndrome*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol., 2022. 5:1–2.
- Mezoh, G., Crowther, N.J., *Endothelial Dysfunction as a Primary Consequence of SARS-CoV-2 Infection*. Adv Exp Med Biol., 2021. 1321:33-43.
- Mitrani, M.I. et al., *Case report: administration of amniotic fluid-derived nanoparticles in three severely ill COVID-19 patients*. Front. Med., 2021. 8 (242).
- Mohamad, S. A., Badawi, A. M. et al., *Insulin Fast-Dissolving Film for Intranasal Delivery via Olfactory Region, a Promising Approach for the Treatment of Anosmia in COVID-19 Patients: Design, in-Vitro Characterization and Clinical Evaluation*. Int. J. Pharm., 2021. 601, 120600.
- Moher, D., Shamseer, L. et al., *Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement*. Rev Esp Nutr Humana y Diet., 2016. 20(2): 148-160.
- Montoya, J.G., Anderson, J.N. et al., *KPAX002 as a treatment for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): a prospective, randomized trial*. Int J Clin Exp Med., 2018.11:2890e2900.
- Mota, L. D. G., De Barros, A. L. B. et al., *Long-Circulating and PH-Sensitive Liposome Preparation Trapping a Radiotracer for Inflammation Site Detection*. J. Nanosci. Nanotechnol., 2015. 15, 4149–4158.
- Muik, A., Wallisch, A.K. et al., *Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera*. Science, 2021.
- Munblit D, Bobkova P, et al., *Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalised for COVID-19*. Clin Exp Allergy., 2021, 51(9):1107–20.
- Mungroo, M.R., Khan N.A. et al., *Novel Coronavirus: current understanding of clinical features, diagnosis, pathogenesis, and treatment options*. Pathogens., 2020. 9(4):297.
- Nabavi, N., *Long covid: How to define it and how to manage it*. BMJ., 2020. 370:m3489.
- Najafloo, R., Majidi, J. et al., *Mechanism of Anosmia Caused by Symptoms of COVID-19 and Emerging Treatments*. ACS Chem Neurosci., 2021.12(20):3795-3805.
- Najafzadeh, M., Shahzad, Fet al., *A. Urticaria (angioedema) and COVID-19 infection*. J Eur Acad Dermatol Venereol., 2020. 34(10): e568–70.
- Najarjan, D.J., *Morbilliform exanthem associated with COVID-19*. JAAD Case Rep., 2020. 6(6): 493–4.
- Natelson, B.H., *Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and fibromyalgia: definitions, similarities, and differences*. Clin Ther., 2019. 41(4):612–8.

- Negrini, S., Guadagno, A. et al., *An unusual case of bullous haemorrhagic vasculitis in a COVID-19 patient*. J Eur Acad Dermatol Venereol., 2020. Jun; jdv.16760.
- Nekliudov N.A., Blyuss O. et al., *Excessive media consumption about COVID-19 is associated with increased state anxiety: outcomes of a large online survey in Russia*. J Med Internet Res., 2020, 22(9): e20955.
- Noor, R., Maniha, S.M., *A brief outline of respiratory viral disease outbreaks: 1889—till date on the public health perspectives*. VirusDis, 2020. 31:441–449.
- Noor, R., Shareen, S. et al., *COVID-19 vaccines: their effectiveness against the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and its emerging variants*. Bull Natl Res Cent., 2022. 46(1):96.
- O'Neill, S., McCarthy, D.S., *Postural relief of dyspnoea in severe chronic airflow limitation: relationship to respiratory muscle strength*. Thorax, 1983. 38:595-600.
- Ongur, D., Perlis, R. et al., *Psychiatry and COVID-19*. JAMA, 2020.324(12):1149–50.
- Onishi, A., St Ange, K. et al., *Heparin and anticoagulation*. Front Biosci (Landmark Ed),2016. 21:1372-92.
- O'Sullivan, J.S., Lyne, A. et al., *COVID-19-induced postural orthostatic tachycardia syndrome treated with ivabradine*. BMJ Case Rep., 2021. 14;14(6): e243585.
- Patel, A.B., Theoharides, T.C., *Methoxyluteolin inhibits neuropeptide-stimulated proinflammatory mediator release via mTOR activation from human mast cells*. J Pharmacol Exp Ther., 2017. 361(3):462–71.
- Patel, A.B., Tsilioni, I. et al., *Neurotensin stimulates sortilin and mTOR in human microglia inhibitable by methoxyluteolin, a potential therapeutic target for autism*. Proc Natl Acad Sci U S A., 2016. 113: E7049–58.
- Peluso, M.J., Lu, S., et al., *Markers of Immune Activation and Inflammation in Individuals With Postacute Sequelae of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection*. J Infect Dis., 2021, 224(11):1839–48.
- Phetsouphanh, C. et al., *Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild- to-moderate SARS-CoV-2 infection*. Nat. Immunol., 2022. 23, 210–216
- Platto, S., Wang, Y. et al., *History of the COVID-19 pandemic: Origin, explosion, worldwide spreading*. Biochem Biophys Res Commun., 2021a. 538:14-23.
- Platto, S., Zhou, J. et al., *Biodiversity loss and COVID-19 pandemic: The role of bats in the origin and the spreading of the disease*. Biochem Biophys Res Commun., 2021b. 538:2-13
- Plaza, J.J.G., Hulak, N. et al., *A. Fever as an important resource for infectious diseases research*. Intractable Rare Dis Res., 2016. 5(2):1–6.
- Polverino, M., Polverino, F. et al., *Anatomy and neuro-pathophysiology of the cough reflex arc*. Multidiscip Respir Med., 2012.7(1):1–5.
- Poyraz, B.C., Poyraz, C.A. et al., *Psychiatric morbidity and protracted symptoms after COVID-19*. Psychiatry Res, 2021. 295: 113604

Puntmann, V.O., Carerj, M.L. et al., *Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. JAMA Cardiol, 2020. 5: 1265-73.

Rachel Fairbank; With no long covid treatments in sight, patient efforts fill in the gaps

Raman, B., Bluemke, D.A. et al., *Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus*. Eur Heart J., 2022. 43(11):1157-1172.

Rapporto ISS COVID-19 n. 15/2021: *Indicazioni ad interim sui principi di gestione del Long-COVID*.

Raveendran, A.V., Jayadevan, R. et al., *Long COVID: An overview*. Diabetes Metab Syndr., 2021. 15(3):869-875.

Recalcati, S., *Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective*. J Eur Acad Dermatol Venereol., 2020. 34(5):e212-3

Reis, G., Dos Santos Moreira-Silva, E.A. et al., *Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the TOGETHER randomised, platform clinical trial*. Lancet Glob Health., 2022. 10(1): e42-e51.

Reyes, A.Z., Hu, K.A. et al., *Anti-inflammatory therapy for COVID-19 infection: the case for colchicine*. Ann Rheum Dis., 2021. 80(5):550-557

Reynolds, A., Leake, D., et al., *A Rational siRNA Design for RNA Interference*. Nat. Biotechnol., 2004. 22, 326-330.

Richman, S., Morris, M.C. et al., *Pharmaceutical interventions in chronic fatigue syndrome: a literature-based commentary*. Clin Ther., 2019. 41(5):798-805.

Rivasi, G., Bulgaresi, M. et al., *Course and lethality of SARS-CoV-2 epidemic in nursing homes after vaccination in Florence, Italy*. Vaccines (Basel), 2021. 9(10):1174.

Rivera-Oyola, R., Koschitzky, M. et al., *Dermatologic findings in 2 patients with COVID-19*. JAAD Case Rep., 2020. 6(6): 537-9.

Ronconi, G., Tete, G. et al., *SARS-CoV-2, which induces COVID-19, causes Kawasaki-like disease in children: role of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines*. J Biol Regul Homeost Agents, 2020. 34(3):767-73.

Rosenke, K., Hansen, F. et al., *Orally delivered MK-4482 inhibits SARS-CoV-2 replication in the Syrian hamster model*. Nat Commun., 2021. 12(1):2295.

Ruggeri, R.M., Campenni, A. et al., *Subacute thyroiditis in a patient infected with SARS-COV-2: an endocrine complication linked to the COVID-19 pandemic*. Hormones (Athens), 2021. 20:219-21.

Saussez, S., Lechien, J. R. et al., *Anosmia: An Evolution of Our Understanding of Its Importance in COVID-19 and What Questions Remain to Be Answered*. Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngology, 2021. 278, 2187-2191.

Sayin, I., Yazici, Z. M., *Taste and Smell Impairment in SARS-CoV-2 Recovers Early and Spontaneously: Experimental Data Strongly Linked to Clinical Data*. ACS Chem. Neurosci., 2020. 11, 2031-2033

Schopf, V., Kollndorfer, K. et al., *Intranasal Insulin Influences the Olfactory Performance of Patients with Smell Loss, Dependent on the Body Mass Index: A Pilot Study*. *Rhinol. J.*, 2015. 53, 371–378.

Shanshal, M., *Low-dose systemic steroids, an emerging therapeutic option for COVID-19-related urticaria*. *J Dermatolog Treat.*, 2020. 16: 1–2.

Sheldon, R.S., Grubb, B.P. et al., *Heart rhythm society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope*. *Heart Rhythm*, 2015. 12: e41–63.

Sigfrid, L., Drake, T.M., et al., *Long COVID in adults discharged from UK hospitals after Covid-19: a prospective, multicentre cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol*. *Lancet Reg Health Eur.*, 2021, 8:100186.

Sinagra, G., Anzini, M. et al., *Myocarditis in clinical practice*. *Mayo Clin Proc*, 2016. 91:1256-66.

Siripanthong, B., Nazarian, S. et al., *Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management*. *Heart Rhythm*, 2020. 17: 1463-71

Spruit, M.A., Singh, S.J. et al., *An official American thoracic Society/European respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013. 188: e13-64.

Stavem, K., Ghanima, W. et al., *Persistent symptoms 1.5-6 months after COVID-19 in non-hospitalised subjects: a population-based cohort study*. *Thorax*, 2021. 76(4):405-407.

Stone, J.H., Frigault, M.J. et al., *Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19*. *N Engl J Med*, 2020. 383:2333–2344.

Su, Y. et al., *Multiple early factors anticipate post- acute COVID-19 sequelae*. *Cell*, 2022. 185, 881–895.e20.

Sudre, C.H., Murray, B. et al., *Attributes and predictors of long COVID*. *Nat Med.*, 2021. 27, 626–631

Taquet, M., Dercon, Q. et al., *Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19*. *PLoS Med.*, 2021. 18(9): e1003773.

Tavazzi, G., Pellegrini, C. et al., *Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock*. *Eur J Heart Fail*, 2020. 22:911-5

Teitelbaum, J.E., Johnson, C. et al., *The use of D-ribose in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia: a pilot study*. *J Alternative Compl Med.*, 2006. 12:857e862.

Tenforde, M.W., Kim, S.S et al., *Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network - United States, March-June 2020*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*, 2020. 69(30):993-998.

Theoharides, T.C., Cholevas, C. et al., *A. Long-COVID syndrome-associated brain fog and chemofog: Luteolin to the rescue*. *Biofactors*, 2021.47:232-41.

Theoharides, T.C., *COVID-19, pulmonary mast cells, cytokine storms, and beneficial actions of luteolin*. *Biofactors.*, 2020a. 46 (3):306–8.

Theoharides, T.C., *Luteolin supplements: all that glitters is not gold*. *Biofactors.*, 2020b.

Theoharides, T.C., Stewart, J.M. et al., *Brain "fog," inflammation and obesity: key aspects of 2 neuropsychiatric disorders improved by luteolin*. *Front Neurosci.*, 2015b. 9:225.

Theoharides, T.C., Tsilioni, I. et al., *Recent advances in our understanding of mast cell activation - or should it be mast cell mediator disorders?*. *Expert Rev Clin Immunol.*, 2019. 15 (6):639–56.

Theoharides, T.C., Valent, P., *Mast Cells AC. Mastocytosis and related disorders*. *N Engl J Med.*, 2015a. 373(2):163–72.

Tian, J.H., Patel, N. et al., *SARSCoV-2 spike glycoprotein vaccine candidate NVX-CoV2373 immunogenicity in baboons and protection in mice*. *Nat Commun* ,2021. 12(1):372.

Torabi, A., Mohammadbagheri, E. et al., *Proinflammatory Cytokines in the Olfactory Mucosa Result in COVID-19 Induced Anosmia*. *ACS Chem. Neurosci.*, 2020. 11, 1909–1913.

Torrise, S.E., Kahn, N. et al., *Evolution and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis*. *Presse Med*, 2020. 49: 104025

Townsend, L., Dyer, A.H. et al., *Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection*. *PLoS One*, 2020. 15: e0240784.

Tsilioni, I., Taliou, A. et al., *Children with autism Spectrum disorders, who improved with a luteolin containing dietary formulation, show reduced serum levels of TNF and IL-6*. *Transl Psychiatry.*, 2015. 5: e647.

Ura, T., Yamashita, A. et al., *New vaccine production platforms used in developing SARS-CoV-2 vaccine candidates*. *Vaccine*, 2021. 39(2):197–201.

Vaira, L.A., Hopkins, C. et al., *Smell and taste recovery in coronavirus disease 2019 patients: a 60-day objective and prospective study*. *J Laryngol Otol*, 2020. 134: 703–709.

van Echteld, I., Wechalekar, M.D. et al., *Colchicine for acute gout*. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2014. (8):CD006190.

Vitiello, A., Ferrara, F. et al., *Remdesivir and COVID-19 infection, therapeutic benefits or unnecessary risks?*. *Ir J Med Sci.*, 2021b. 190(4):1637–1638.

Vitiello, A., Troiano, V. et al., *What will be the role of molnupiravir in the treatment of COVID-19 infection?*. *Drugs Ther Perspect.*, 2021a. 37(12):572–579.

Vollbracht, C., Kraft, K., *Feasibility of vitamin C in the treatment of post viral fatigue with focus on long COVID, based on a systematic review of IV vitamin C on fatigue*. *Nutrients*, 2021. 13:1154.

Wade DT, Rehabilitation after COVID-19: an evidence-based approach. Clin Med., 2020,20:359.

Wang, H., Wang, H. et al., *Ameliorating effect of luteolin on memory impairment in an Alzheimer's disease model*. Mol Med Rep., 2016. 13(5):4215–20.

Wang, P., Nair, M.S. et al., *Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7*. Nature, 2021.

Wang, Y., Wu, G. et al., *Nutritional Modulation of Gut Microbiota Alleviates Severe Gastrointestinal Symptoms in a Patient with Post-Acute COVID-19 Syndrome*. mBio., 2022. 26;13(2): e0380121

Weerahandi, H., Hochman, K.A. et al., *Post-discharge health status and symptoms in patients with severe COVID-19*. J Gen Intern Med, 2021.

Wen Wen, Chen Chen et al., *Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, fluvoxamine and Paxlovid) for COVID-19 : a meta-analysis*. Annals of Medicine, 2022. 54:1, 516-523.

Whitcroft, K. L., Hummel, T., *Clinical Diagnosis and Current Management Strategies for Olfactory Dysfunction: A Review*. JAMA Otolaryngol. - Head Neck Surg., 2019. 145, 846–853.

Whitcroft, K. L., Hummel, T., *Olfactory Dysfunction in COVID-19: Diagnosis and Management*. JAMA - J. Am. Med. Assoc., 2020. 323, 2512–2514.

Wise J., *Long COVID: WHO calls on countries to offer patients more rehabilitation*. BMJ., 2021, 372: n405.

Woo, K., *A pilot study to examine the relationships of dyspnoea, physical activity and fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. J Clin Nurs., 2000. 9(4):1–8

Wu, D., Wu, T. et al., *The SARS-CoV-2 outbreak: what we know*. Int J Infect Dis., 2020.

Wu, F., Wang, A. et al., *Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications*. Frontiers in Immunology, 2022. 13.

Xia, M., Yang, X. et al., *Meta-analysis evaluating the utility of colchicine in secondary prevention of coronary artery disease*. Am J Cardiol., 2021. 140:33-38.

Xiong, Q. et al., *Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study*. Clin Micro-biol Infect., 2021. 27:89–95.

Yan, C. H., Faraji, F. et al., *Self-Reported Olfactory Loss Associates with Outpatient Clinical Course in COVID-19*. Int. Forum Allergy Rhinol., 2020. 10, 821–831.

Yancy, C.W., Jessup, M. et al., *2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America*. Circulation, 2017. 136: e137–e161.

- Yong, S.B., Yeh, W.C. et al., *Impact of mycoplasma pneumonia infection on urticaria: A nationwide, population-based retrospective cohort study in Taiwan*. PLoS One, 2019. 14(12): e0226759
- Yong, S.J., *Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments*. Infect Dis (Lond), 2021. 53(10):737-754.)
- Yonker, L.M., Swank, Z.et al., *Zonulin Antagonist, Larazotide (AT1001), As an Adjuvant Treatment for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Case Series*. Crit Care Explor., 2022. 10(2): e0641.
- Zha, L., Xu, X. et al., *Modified rehabilitation exercises for mild cases of COVID-19*. Ann Palliat Med, 2020.9:3100-6
- Zhao, Y-m., Shang, Y-m. et al., *Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery*. EClinicalMedicine, 2020. 25: 100463.
- Zheng, Y.Y., Ma, Y.T. et al., *COVID-19 and the cardiovascular system*. Nat Rev Cardiol, 2020. 17:259-60.
- Zhou, F., Yu, T. et al., *Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study*. Lancet, 2020a. 395:1054-62
- Zhou, P., Yang, X.L. et al., *A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin*. Nature, 2020b. 579(7798):270-273.
- Zhu, N., Zhang, D. et al., *A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019*. N Engl J Med., 2020. 382(8):1-7.
- Zuo, T., Zhang, F. et al., *Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization*. Gastroenterology, 2020. 159:944-955.e8.

SITOGRAFIA

Artemic: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04382040> (consultato il 5/11/22).

Axcellatx: <https://axcellatx.com/pipeline/axa1125/> (consultato il 5/11/22).

CDC, 2022. Center for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>. (consultato il 30/04/2022).

Centers for Disease Control and Prevention, 2020. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinicalguidance-management-patients.html. (consultato il 15/05/2022).

Corum J, Zimmer C (2021) How Bharat Biotech's vaccine works. The New York Times. Updated May 7, 2021. <https://www.nytimes.com/interactive/2021/health/bharat-biotech-COVID-19-vaccine.html>. (consultato il 30/04/2022).

Escardio.org. ESC guidance for the diagnosis and management of CV disease during the COVID-19 pandemic. 2020. <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>. (consultato il 20/04/2022).

Garner P. COVID-19 at 14 weeks-phantom speed cameras, unknown limits, and harsh penalties. The BMJ Opinion, 2020. <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/06/23/paul-garner-COVID-19-at-14-weeks-phantom-speed-cameras-unknown-limits-and-harsh-penalties/>. (consultato il 15/05/2022).

Geddes L. Why strange and debilitating coronavirus symptoms can last for months. New Sci 2020. <https://www.newscientist.com/article/mg24632881-400-why-strange-and-debilitating-coronavirus-symptoms-can-last-for-months/>. (consultato il 20/04/2022).

<https://bioinformant.com/organicell-clinical-trial-zofin/> (consultato il 10/05/2022).

<https://directorsblog.nih.gov/2021/01/14/taking-a-closer-look-at-the-effects-of-COVID-19-on-the-brain/> (consultato il 10/05/2022).

<https://www.aifa.gov.it/uso-degli-anticorpi-monoclonali>. (consultato il 25/07/2022).

<https://www.chimica-online.it/composti-organici/colchicina.htm> (consultato il 28/05/2022).

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/search/research-news/11277/> (consultato il 10/05/2022).

<https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-launches-database-track-neurological-sintomi-associati-COVID-19> (consultato il 15/05/2022).

Lauhio A. Postinfectious syndromes. EBM guidelines.com. 2017. <https://www.ebm-guidelines.com/go/ebm/ebm01118.html>. (consultato il 20/04/2022).

Long COVID-19: drug trial results to watch in 2022: <https://www.clinicaltrialsarena.com/analysis/long-COVID-19-drug-trial-results-to-watch-in-2022/> (consultato il 15/05/2022).

Mayo Clinic. Chemo brain. 2021. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/chemo-brain/diagnosis-treatment/drc-20351065>. (consultato il 20/04/2022).

Mayoclinic.org. Shortness of breath. 2020. <https://www.mayoclinic.org/symptoms/shortness-of-breath/basics/when-to-see-doctor/sym-20050890> (consultato il 15/05/2022).

National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Dexamethasone, CID=5743, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dexamethasone>. (consultato il 18/05/2022).

National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Dexamethasone, CID=5743, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dexamethasone>. (consultato il 10/05/2022).

National Institute for Health and Care Excellence. Acute coronary syndromes NICE guideline. 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng185>. (consultato il 20/04/2022).

National Institute for Health and Care Excellence. Atrial fibrillation: diagnosis and management NICE guideline. 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng196>. (consultato il 20/04/2022).

National Institute for Health and Care Excellence. Bronchiectasis (non-cystic fibrosis), acute exacerbation: antimicrobial prescribing NICE guideline. 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng117>. (consultato il 20/04/2022).

National Institute for Health and Care Excellence. Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy): diagnosis and management clinical guideline. 2007. <https://www.nice.org.uk/Guidance/CG53>. (consultato il 23/04/2022).

National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 NICE guideline; c2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>. (consultato il 23/04/2022).

National Institute for Health and Care Excellence. Idiopathic pulmonary fibrosis in adults: diagnosis and management clinical guideline. 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg163>. (consultato il 23/04/2022).

National Institute for Health and Care Excellence. Insomnia: how should I assess a person with suspected insomnia? 2021.

<https://cks.nice.org.uk/topics/insomnia/diagnosis/assessment/>. (consultato il 27/04/2022).

National Institute for Health and Care Excellence. Stable angina: management clinical guideline. 2016. <https://www.nice.org.uk/Guidance/CG126>. (consultato il 23/04/2022).

Network Bibliotecario Sanitario Toscano: <https://www.nbst.it/927-che-cosa-sappiamo-sulle-varianti-covid-19.html#faq> (consultato il 26/10/2022).

Perego E. Twitter 20 May. 2020, <https://twitter.com/elisaperego78/status/1263172084055838721?s¼20>. (consultato il 23/04/2022).

Pfizer's novel COVID-19 oral antiviral treatment candidate reduced risk of hospitalization or death by 89% in interim analysis of phase 2/3 EPIC-HR study. 2021. Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizers-novel-COVID-19-oral-antiviral-treatment-candidate>. (consultato il 23/04/2022).

Struttura chimica dell'ivabradina, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> (consultato il 15/05/2022).

Università degli Studi di Firenze, 2022: [https://www.vaccinarsintoscana.org/scienza-conoscenza/combattere-le-pandemie/covid-19-le-varianti-voc/covid-19-la-variante-delta-\(b.1.617.2\)](https://www.vaccinarsintoscana.org/scienza-conoscenza/combattere-le-pandemie/covid-19-le-varianti-voc/covid-19-la-variante-delta-(b.1.617.2)) (consultato il 26/10/2022).

World Health Organization (WHO). A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 2021: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1 (consultato il 23/09/2024).

World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic. 2020b. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. (consultato il 23/09/2024)

World Health Organization. COVID-19 clinical management: living guidance. 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>. (consultato il 23/09/2024).

World Health Organization. Pneumonia of unknown cause—China. 2020a. <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/> (consultato il 23/09/2024).

World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/> (consultato il 23/09/2024).

World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard, 2022: <https://covid19.who.int/> (consultato il 23/09/2024).

Worldometers. <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/italy/> (consultato il 23/09/2024).

Yong E. COVID-19 can last for several months. The Atlantic, <https://www.theatlantic.com/stefanoalth/archive/2020/06/COVID-19-coronavirus-longterm-symptoms-months/612679/>; 2020. (consultato il 23/04/2022).