

I-RECOVER

Protocollo di gestione della Sindrome Post-COVID-19 ("Long Haul COVID-19 Syndrom" / LHCS)

L'approccio delineato di seguito è un protocollo di consenso basato su una collaborazione guidata dal dottor Mobeen Syed ("Dr. Been"), dal dottor Ram Yogendra, dal dottor Bruce Patterson, dalla dottoressa Tina Peers e dalla FLCCC Alliance. Data la mancanza di studi clinici sul trattamento della sindrome Long-COVID-19, queste raccomandazioni si basano sui meccanismi fisiopatologici del COVID-19 e delle malattie post-virali combinate alla nostra esperienza collettiva, derivante dall'osservazione di risposte cliniche profonde e sostenute ottenute dagli approcci terapeutici di seguito riportati. Questo protocollo è stato utilizzato anche per trattare le sindromi infiammatorie post-vaccino con successo analogo. Così come per tutti i protocolli FLCCC Alliance, i componenti, le dosi e le durate si evolveranno con la raccolta graduale di ulteriori dati clinici. Per le informazioni più aggiornate sui trattamenti opzionali, consultare: flccc.net/flccc-protocols-a-guide-to-the-management-of-covid-19 (sezione LHCS).

Terapia iniziale della Sindrome Post-COVID-19:

IVERMECTINA



Dose da 0,2–0,4 mg/kg – una volta al giorno ai pasti* per 3–5 giorni (dosi più elevate sono talvolta necessarie in casi di anosmia)

* Assumere a stomaco vuoto se si presenta con nausea/diarrea/anorexia.

Dopo 3–5 giorni, passare a una o due volte alla settimana in base al tempo trascorso prima della ricomparsa/persistenza dei sintomi.

Interrompere dopo 2–4 settimane se tutti i sintomi si sono risolti e non si ripresentano.

Controindicazioni relative:

- I pazienti che assumono Warfarin richiedono un attento monitoraggio e un adeguamento della dose.
- Le donne in gravidanza o in allattamento richiedono una valutazione dei rischi/benefici più approfondita.



Se non tutti i sintomi si risolvono con l'ivermectina:

TERAPIA CON CORTICOSTEROIDI



Progressiva riduzione della dose di **prednisone** come segue:

1. 0,5 mg/kg al giorno per 5 giorni
2. 0,25 mg/kg al giorno per 5 giorni
3. 0,12 mg/kg al giorno per 5 giorni

Prendere al mattino per ridurre l'impatto sul sonno.

Gli effetti collaterali possono includere: Aumento dell'appetito, cambiamenti dell'umore, insonnia, aumento della glicemia, dispepsia.

Per l'uso in tutti i pazienti:

TERAPIA DI RIPOLARIZZAZIONE DEI MACROFAGI/MONOCITI

- Vitamina C — 500 mg due volte al giorno
- Acidi grassi Omega-3 — 4 gm al giorno (Vascepa, Lovaza, o DHA/EPA)
- Atorvastatina — 40 mg al giorno
- Melatonina — 2–10 mg per notte, iniziare con una dose bassa, aumentare come tollerato in assenza di disturbi del sonno.

Supplemento aggiuntivo:

- Vitamina D3 — 2.000–4.000 UI al giorno

DHA Acido Docosaesaenoico UI Unità Internazionali
EPA Acido Eicosapentaenoico mg/kg Dose in mg per kg di peso corporeo

Se si presenta con sintomi neurologici, ad es. scarsa concentrazione, dimenticanza, disturbi dell'umore:

FLUVOXAMINA

50 mg – due volte al giorno per 15 giorni. Ridurre la dose o interrompere se si sviluppano effetti collaterali. Dosi a partire da 9 mg due volte al giorno hanno dimostrato efficacia.

Monitorare attentamente poiché alcuni pazienti possono avere una scarsa risposta. Alcuni soggetti possono sperimentare ansia acuta; monitorare e trattare con attenzione per prevenire la rara escalation a comportamenti suicidi o violenti.

Se si presenta con dispnea o bassi livelli di ossigeno:

VALUTAZIONE POLMONARE

Fare riferimento allo specialista pneumologo se possibile, altrimenti eseguire l'imaging del torace (preferibilmente TC) per valutare la polmonite organizzata criptogenetica secondaria (COP).

Se si riscontrano risultati coerenti con la COP secondaria, avviare la terapia con corticosteroidi come di seguito. Può essere necessario ripetere o prolungare il trattamento se i sintomi o il fabbisogno di ossigeno persistono.

TC Tomografia Computerizzata

Se i sintomi sono ancora irrisolti o si ripresentano dopo regimi di ivermectina e corticosteroidi:

TRATTAMENTO PER SOSPETTA ATTIVAZIONE DEI MASTOCITI

Scegliere un antistaminico di tipo I e uno di tipo II insieme a uno stabilizzatore dei mastociti – per esempio, Loratadina, Famotidina e Rupatadina. Cambiare i farmaci se la risposta è scarsa. Le dosi approvate dalla FDA negli Stati Uniti per molti dei farmaci seguenti sono di una volta al giorno, ma possono essere usate fino a tre volte al giorno con cautela e sotto stretto monitoraggio in caso di scarsa risposta o effetti collaterali.

Terapia di prima linea

- Dieta a basso contenuto di istamina
- Antistaminici di tipo I: Loratadina 10 mg, o Cetirizina 10 mg, o Fexofenadina 180 mg – tre volte al giorno come tollerato.
- Antistaminici di tipo II: Famotidina 20 mg, o Nizatidine 150 mg – due volte al giorno come tollerato.
- Stabilizzatori di mastociti:
 - Rupatadina 10 mg – una volta al giorno, o Ketotifene 1 mg – una volta al giorno di notte (aumentare come tollerato).
 - È possibile aggiungere: Cromoglicato di sodio 200 mg – tre volte al giorno (aumentare lentamente), o Quercetina 500 mg – tre volte al giorno.

Terapia di seconda linea

- Montelukast 10 mg (attenzione alla depressione in alcuni soggetti) – una volta al giorno.
- Naltrexone a basso dosaggio (LDN) – iniziare con 0,5 mg al giorno, aumentando di 0,5 mg alla settimana fino a 4,5 mg al giorno. Evitare se si è sotto oppiacei.
- Diazepam 0,5–1 mg due volte al giorno.
- SSRI.

I-RECOVER

2/3

Protocollo di gestione della Sindrome Post-COVID-19 ("Long Haul COVID-19 Syndrom" / LHCS)

Sindrome Long-COVID-19 (anche "sindrome Post-COVID-19")

Estratto dalla "Guide to the Management of COVID-19" [Guida alla gestione del COVID-19] del Dr. Paul Marik / FLCCC Alliance — flccc.net/flccc-protocols-a-guide-to-the-management-of-covid-19

La sindrome Long-COVID-19 è caratterizzata da malessere prolungato, mal di testa, affaticamento generalizzato, difficoltà del sonno, perdita di capelli, disturbi dell'olfatto, diminuzione dell'appetito, dolori articolari, dispnea, dolore al petto e disfunzioni cognitive [400-411] Fino all'80% dei pazienti sperimenta una malattia prolungata dopo COVID-19. La sindrome Long-COVID non si osserva solo dopo l'infezione da COVID-19, ma si osserva in alcune persone che hanno ricevuto il vaccino (probabilmente a causa dell'attivazione dei monociti da parte della proteina spike del vaccino). La sindrome Long-COVID può persistere per mesi dopo l'infezione acuta e quasi la metà dei pazienti riferisce una ridotta qualità della vita. I pazienti possono soffrire di sintomi neuropsicologici prolungati, compresi domini cognitivi multipli. [409.412] Una caratteristica sconcertante della sindrome Long-COVID è che non è prevedibile in base alla gravità iniziale della malattia; il post-COVID-19 colpisce frequentemente casi da lievi a moderati e giovani adulti che non hanno richiesto supporto respiratorio o terapia intensiva. [411] L'insieme dei sintomi della LHCS è nella maggior parte dei casi molto simile alla sindrome da risposta infiammatoria cronica (SIRS) / encefalomielite mialgica / sindrome da fatica cronica. [411] Un importante fattore di differenziazione dalla SIRS è l'osservazione che la sindrome Long-COVID continua a migliorare da sola, anche se lentamente, nella maggior parte dei casi. Un'altra osservazione importante è che la sindrome Long-COVID include soggetti più giovani rispetto al COVID-19 grave, che colpisce persone anziane o con comorbidità. Inoltre, è stata osservata una somiglianza tra la sindrome di attivazione dei mastociti e la sindrome Long-COVID, e molti considerano il post-COVID-19 come una variante della sindrome di attivazione dei mastociti. [413]

La sindrome Long-COVID è altamente eterogenea e probabilmente deriva da una varietà di meccanismi patogenetici. Inoltre, è probabile che il trattamento ritardato (con ivermectina) nella prima fase sintomatica comporti un'elevata carica virale che aumenta il rischio e la gravità della sindrome. Per spiegare la sindrome post-COVID sono state postulate le seguenti teorie: [411]

1. I sintomi respiratori continui (dispnea, tosse, ridotta tolleranza allo sforzo) possono essere correlati a polmoniti organizzative irrisolte (attivazione dei macrofagi polmonari).
2. Sindrome da attivazione dei monociti. La persistenza di detriti virali nei monociti determina una risposta immunitaria continua nel tentativo da parte del sistema immunitario di eliminare le proteine incriminate e i frammenti di RNA virale.
3. I sintomi neurologici possono essere legati alla malattia trombotica micro e/o macrovascolare che sembra essere comune nella malattia grave da COVID-19. [414] La risonanza magnetica cerebrale 3 mesi dopo l'infezione ha dimostrato cambiamenti microstrutturali nel 55% dei pazienti. [415] Inoltre, le caratteristiche dell'encefalopatia possono essere legate all'encefalite e agli anticorpi cerebrali autoreattivi [416], nonché alla grave vasocostrizione cerebrale. [417] Il microcircolo cerebrale esprime i recettori ACE-2 e gli "pseudovironi"

SARS-CoV-2 possono legarsi all'endotelio microvascolare causando infiammazione e coagulazione microvascolare cerebrale. [418].

4. Smascheramento della sindrome di attivazione dei mastociti (MCAS) o attivazione della sindrome di attivazione dei mastociti. I mastociti sono presenti nel cervello, soprattutto nell'eminenza mediana dell'ipotalamo, dove si trovano perivascolari vicino alle terminazioni nervose positive per l'ormone di rilascio della corticotropina. [419] In seguito alla stimolazione, i mastociti rilasciano mediatori proinfiammatori come l'istamina, la triptasi, le chemochine e le citochine che possono provocare un'infiammazione neurovascolare. [419] La "nebbia mentale", il deterioramento cognitivo e l'affaticamento generale riportati nella sindrome Long-COVID-19 potrebbero essere dovuti all'infiammazione neurovascolare correlata ai mastociti.

I segni e i sintomi clinici possono essere raggruppati nei seguenti gruppi. La ragione di questo raggruppamento è quella di permettere una terapia mirata all'organo specifico/terapia individualizzata.

1. Respiratorio: dispnea, congestione, tosse persistente, ecc.
2. Neurologico/psichiatrico: nebbia mentale, malessere, stanchezza, mal di testa, emicrania, depressione, incapacità di focalizzazione/concentrazione, cognizione alterata, insonnia, vertigini, attacchi di panico, tinnito, anosmia, fantosmia, ecc.
3. Muscoloscheletrico: mialgie, affaticamento, debolezza, dolori articolari, incapacità di fare esercizio fisico, malessere post-esercizio fisico, incapacità di svolgere le normali attività della vita quotidiana (ADL).
4. Cardiovascolare: Palpitazioni, aritmie, sindrome di Raynaud, ipotensione e tachicardia da sforzo.
5. Autonomo: Sindrome da tachicardia posturale (POTS), sudorazione anomala.
6. Disturbi gastrointestinali: Anoressia, diarrea, gonfiore, vomito, nausea, ecc.
7. Dermatologico: Prurito, eruzioni cutanee, dermatografia.
8. Mucose: Naso che cola, starnuti, bruciore e prurito agli occhi.

Approccio al trattamento

L'approccio terapeutico dovrebbe essere individualizzato secondo il raggruppamento dei segni e dei sintomi clinici. Tuttavia, in generale, è probabile che i pazienti che hanno ricevuto un trattamento antivirale inadeguato (ivermectina) durante la fase sintomatica acuta e una terapia antinfiammatoria/macrofagica inadeguata (corticosteroidi, statine, acidi grassi omega-3, fluvoxamina, ivermectina, ecc.) durante la fase acuta della malattia da COVID-19 hanno molte più probabilità di sviluppare la sindrome post-COVID-19. Nei pazienti con sintomi respiratori in corso si suggerisce l'imaging del torace (preferibilmente una TAC del torace). Quelli con un'infiammazione polmonare irrisolta (polmonite organizzata) devono essere trattati con un ciclo di corticosteroidi (prednisone) e

I-RECOVER

3/3

Protocollo di gestione della Sindrome Post-COVID-19 ("Long Haul COVID-19 Syndrom" / LHCS)

seguiti attentamente. A questi pazienti deve essere effettuata la misurazione della PCR e somministrati corticosteroidi a lungo termine (titolati alla PCR). Analogamente, ai pazienti che hanno superato lo shock settico, [420] un disturbo immunitario prolungato (molti mesi) con citochine pro e anti-infiammatorie elevate può contribuire alla sindrome Long-COVID. Questa è probabilmente la conseguenza della sindrome da attivazione dei monociti ed è quindi indicata la terapia di ripolarizzazione dei monociti. Inoltre, un pannello di citochine può consentire una terapia antinfiammatoria mirata (Maraviroc in pazienti con alti livelli di CCR5). Va notato che, proprio come gli acidi grassi omega-3, i corticosteroidi hanno dimostrato di aumentare l'espressione dei lipidi pro-risoluzione tra cui la

Protectina D1 e la Resolovina D4. [421] Un numero sconosciuto di pazienti guariti dalla polmonite organizzata da COVID-19 svilupperà una fibrosi polmonare con associata limitazione dell'attività. I test di funzionalità polmonare dimostrano un modello di tipo restrittivo con diminuzione del volume residuo e del DLCO. [406] Questi pazienti dovrebbero essere indirizzati a uno pneumologo specialista in fibrosi polmonare. La terapia antifibrotica può avere un ruolo in questi pazienti, [380-383] tuttavia sono necessari dati aggiuntivi prima che questa terapia possa essere raccomandata in modo più generale. Come discusso sopra, il bloccante dei recettori della serotonina ciproptadina può ridurre il rischio di fibrosi polmonare. [256]

Riferimenti bibliografici

256. Skurikhin EG, Andreeva TV, Khnelevskaya ES et al. Effect of antisero-tonin drug on the development of lung fibrosis and blood system reactions after intratracheal administration of bleomycin. *Bull Exp Biol Med* 2012; 152:519-23.
380. Seifirad S. Pirfenidone: A novel hypothetical treatment for COVID-19. *Medical Hypotheses* 2020; 144:11005.
381. Saba A, Vaidya PJ, Chavhan VB et al. Combined pirfenidone, azithromycin and prednisolone in post-H1N1 ARDS pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2018; 35:85-90.
382. Spagnolo P, Balestro E, Aliberti S et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? *Lancet Resp Med* 2020; 8:750-752.
383. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antibirotic therapy. *Lancet Resp Med* 2020; 8:807-15.
400. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020.
401. Prescott HC, Girard TD. Recovery from Severe COVID-19. Leveraging the lessons of survival from sepsis. *JAMA* 2020.
402. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ* 2020.
403. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann Intern Med* 2020.
404. Mandal S, Barnett J, Brill SE et al. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalization for COVID-19. *Thorax* 2020.
405. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N et al. Characterising long-term COVID-19: a rapid living systematic review. *medRxiv* 2020.
406. Huang C, Huang L, Wang Y et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021.
407. Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ et al. Sequelae in adults at 6 months after COVID-19 infection. *JAMA Network Open* 2021; 4:e210830.
408. Janiri D, Carfi A, Kotzalidis GD et al. Posttraumatic stress disorder in patients after severe COVID-19 infection. *JAMA Psychiatry* 2021.
409. Voruz P, Allali G, Benzakour L et al. Long COVID neuropsychological deficits after severe, moderate or mild infection. *medRxiv* 2021.
410. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature* 2021.
411. Yong SJ. Long-haul COVID-19: Putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *medRxiv* 2020.
412. Taquet M, Geddes JR, Husain M et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry* 2021.
413. Afrin LB, Weinstock LB, Molderings GJ. COVID-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome. *Int J Infect Dis* 2020.
414. Bryce C, Grimes Z, Pujadas E et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: targeting of endothelial cells renders a complex disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. *medRxiv* 2020.
415. Lu Y, Li X, Geng D et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients – An MRI-based 3-month follow-up study. *EclinicalMedicine* 2020.
416. Franke C, Ferse C, Kreye J et al. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms. *Brain, Behavior, and Immunity* 2021.
417. Siouris R, Taghvaei R, Hellinger JC et al. COVID-19-associated encephalopathy with fulminant cerebral vasoconstriction: CT and MRI findings. *Radiology Case Reports* 2020; 15:2208-12.
418. Magro CM, Mulvey JJ, Laurence J et al. Docked severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 proteins within the cutaneous and subcutaneous microvasculature and their role in the pathogenesis of severe coronavirus disease 2019. *Human Pathology* 2020; 106:106-16.
419. Theoharides TT, Cholevas C, Polyzoidis K et al. Long-COVID syndrome-associated brain fog and chemofog: Luteolin to the rescue. *Biofactors* 2021; 47:232-41.
420. Riche F. Protracted immune disorders at one year after ICU discharge in patients with septic shock. *Crit Care* 2018; 22:42.
421. Andreakeos E, Papadaki M, Serhan CN. Dexamethasone, pro-resolving lipid mediators and resolution of inflammation in COVID-19. *Allergy* 2020.
422. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. www.nice.org.uk/guidance/ng188. 2020. National Institute for Health and Care Excellence. 4-26-2021.
423. Sanabria-Mazo JP, Montero-Marin J, Feliu-Soler A et al. Mindfulness-based program plus amygdala and insula retraining (MAIR) for the treatment of women with fibromyalgia: A pilot randomized controlled trial. *J Clin Med* 2020; 9:3246.
424. Theoharides TC. COVID-19, pulmonary mast cells, cytokine storms, and beneficial actions of luteolin. *Biofactors* 2020; 46:306-8.
425. Bawazeer MA, Theoharides TC. IL-33 stimulates human mast cell release of CCL5 and CCL2 via MAPK and NF-kB, inhibited by methoxyluteolin. *Eur J Pharmacol* 2019; 865:172760.
426. Weng Z, Patel AB, Panagiotidou S et al. The novel flavone tetramethoxyluteolin is a potent inhibitor of human mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135:1044-52.
427. Patel AB, Theoharides TC. Methoxyluteolin inhibits neuro-peptide-stimulated proinflammatory mediator release via mTOR activation from human mast cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2017; 361:462-71.
428. Calis Z, Mogulkoc R, Baltaci AK. The roles of flavonols/flavonoids in neurodegeneration and neuroinflammation. *Mini Rev Med Chem* 2020; 20:1475-88.

Esclusione di responsabilità

Il protocollo I-RECOVER nasce dalla sola esperienza clinica ed è quindi destinato a uno scopo esclusivamente educativo per gli operatori sanitari in merito agli approcci di trattamento empirico potenzialmente benefici per la sindrome Long-COVID-19. Non trascurare mai i consigli medici professionali a causa di qualcosa che hai letto sul nostro sito web e sui nostri comunicati. Questo protocollo non è da intendersi come un sostituto alla consulenza medica professionale, la diagnosi o il trattamento nei confronti di qualsiasi paziente. Il trattamento di un singolo paziente è determinato da molti fattori e quindi deve basarsi sul giudizio del medico o di un operatore sanitario qualificato. Rivolgersi a loro per qualsiasi domanda sulla propria condizione medica o sulla propria salute.



Controllare regolarmente gli aggiornamenti dei nostri proto-colli!

Le nostre raccomandazioni su farmaci e dosaggi possono essere aggiornate con l'emergere di ulteriori studi scientifici.