

“Si analizzi il fondamento scientifico della indicazione operativa/raccomandazione di “vigile attesa e paracetamolo” delle circolari ministeriali (del 30 novembre 2020, 26 aprile 2021 e 10 febbraio 2022) che la richiamano e vi fanno riferimento, in base alle prove disponibili nella letteratura scientifica dei relativi periodi e delle attuali conoscenze scientifiche.

Si valuti anche eventuali alternative terapeutiche, sempre in base alle prove disponibili nella letteratura scientifica dei relativi periodi e delle attuali conoscenze scientifiche”.

1. BACKGROUND

Per analizzare il fondamento scientifico di una indicazione operativa/raccomandazione è necessario procedere ad una ricerca bibliografica che ne sostanzi le evidenze scientifiche, ovvero ne descriva prove e risultanze che la ricerca ha raccolte nel tempo.

Una ricerca bibliografica metodologicamente rigorosa parte sempre dalla definizione di un PICO chiaro – Popolazione, Intervento, Comparatore e Outcome – che permette di circoscrivere il quesito clinico e di orientare la strategia di ricerca. Una volta definita la domanda, si costruisce una strategia strutturata che interroga più database (PubMed, Embase, Cochrane Library) e includa linee guida e documenti istituzionali, così da garantire completezza e tracciabilità.

I risultati vengono ordinati secondo la gerarchia delle evidenze.

Ogni studio viene valutato per qualità metodologica, numerosità, coerenza e applicabilità clinica, e la certezza complessiva dell’evidenza viene graduata con sistemi validati come per esempio GRADE, che classificano le prove in alta, moderata, bassa o molto bassa e permettono di formulare raccomandazioni forti solo quando il livello di certezza è elevato, condizionate, invece, quando i dati sono limitati o eterogenei.

Nel caso del Ministero della Salute i documenti inviati alle Regioni, agli Ordini Professionali e agli stakeholders non sempre hanno utilizzato una metodologia di gradazione delle

evidenze scientifiche supportanti una indicazione operativa e anzi sono stati costituiti da indicazioni operative accompagnate da tabelle riepilogative prodotte da AIFA su classi di farmaci senza indicare sempre la gradazione delle raccomandazioni ovvero la “forza” e sostanza delle prove scientifiche a loro supporto.

2. LA METODOLOGIA DI RACCOLTA BIBLIOGRAFICA PER RISPONDERE AL QUESITO POSTO

Per assicurare un rigore metodologico alla analisi del fondamento scientifico, come da parere richiesto, si è proceduto ad una ricerca bibliografica che riflettesse il contesto di conoscenze all’interno delle quali si fossero sviluppati i documenti ministeriali, contestualizzando il relativo periodo di emissione.

Tre, dunque, le estrazioni sui database PubMed, Embase, Scopus, Cinhal, Cochrane Library, una che delimitasse i risultati fino alla data del 29 novembre 2020, una fino alla data del 25 aprile 2021 ed in ultimo una alla data del 10 febbraio 2022.

Per le conclusioni, infine, la data di inclusione di tutti gli studi analizzati è stata prorogata al 28 febbraio 2026.

In considerazione del particolare momento storico vissuto anche dai ricercatori nel periodo 2020-2022 e alla diretta e immediata disponibilità degli articoli scientifici attraverso la transizione al sistema dell’open access delle riviste indicizzate e impattate, sono stati inclusi tutti gli articoli con indicatori booleani or/and Sars CoV/Sars-CoV-2/COVID 19¹, paracetamol, acetaminophen, outcomes. Questo per garantire esaustività e tracciabilità della selezione.

3. I FATTI

Anno 2020²

¹ SARS-CoV-2 (acronimo dall'inglese Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2)

² Ministero della Salute Circolare 0024970 -30/11/2020-DGPROGS-DGPROGS_P Circolare recante “Gestione domiciliare dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2”

La Circolare n. 0024970 del 30 Novembre 2020, emessa dal Ministero della Salute ben più di 8 mesi dopo la dichiarazione della pandemia³, veniva trasmessa con in allegato un documento denominato “Gestione domiciliare dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2”, il cui fine era quello di fornire indicazioni operative tenuto conto della situazione epidemiologica sul territorio nazionale. La circolare veniva diffusa capillarmente perché le indicazioni fossero portate a conoscenza degli stakeholders e si procedesse ad attuare quanto indicato. In particolare, la circolare recita, a pagina 14, nello specifico, il primo documento “.... In particolare, il trattamento si è articolato su approcci differenziati che sono andati a coinvolgere:

- farmaci a potenziale attività antivirale contro SARS-CoV-2;
- farmaci ad attività profilattica / terapeutica contro le manifestazioni trombotiche;
- farmaci in grado di modulare la risposta immunitaria;
- infusioni di plasma mirate a un trasferimento di anticorpi neutralizzanti il legame tra il nuovo coronavirus e il suo recettore espresso sulle cellule umane (ACE2).

Va anche opportunamente sottolineato che, ancora oggi, esistono larghi margini d'incertezza rispetto all'efficacia di alcuni degli approcci terapeutici sopramenzionati e l'uso delle differenti terapie piuttosto che l'assenza d'impiego delle stesse dipendono dalla severità delle manifestazioni cliniche presentate dai malati.”

La citata circolare n 24970 del novembre 2020, inoltre, riporta la classificazione della malattia in 5 stadi secondo i *National Institutes of Health* (NIH)⁵ statunitensi e dichiara, a pagina 3, che “.....i dati di letteratura attualmente disponibili hanno evidenziato un'associazione significativa tra l'incidenza di forme clinicamente severe d'infezione da SARS-Cov2 e l'età avanzata (soprattutto oltre i 70 anni d'età), il numero e la tipologia di patologie associate, il sesso maschile e la latenza tra l'inizio dei sintomi e la prima valutazione medica.

I pazienti affetti da patologie quali ipertensione arteriosa, fibrillazione atriale, insufficienza cardiaca, diabete mellito, insufficienza renale e malattia coronarica sono più a rischio di sviluppare manifestazioni severe dell'infezione da SARS-CoV-2.

³ L'11 marzo 2020 il direttore generale dell'OMS, il dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, annunciò che il COVID-19 “può essere caratterizzato come una pandemia” a causa della rapida diffusione globale del virus.

⁴ In corsivo stralci del testo della circolare riportati fedelmente.

⁵ National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines. Management of persons with COVID-19. Bethesda, MD NIH; 2020 <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>

Questi pazienti, cos  come quelli affetti da patologie respiratorie croniche e da insufficienza renale cronica preesistente, hanno, inoltre, una prognosi pi  sfavorevole".

Dopo questo enunciato, vengono presentati gli scenari dei pazienti a domicilio, quindi il testo declina le indicazioni operative anche su come gestire i pazienti a domicilio.

Gli stadi clinici sono riassunti nella tabella che si trova a pagina 2 della circolare che si seguito si riporta integralmente:

Stadio	Caratteristiche
Infezione asintomatica o presintomatica	Diagnosi di SARS-CoV-2 in completa assenza di sintomi
Malattia lieve	Presenza di sintomatologia lieve (es. febbre, tosse, alterazione dei gusti, malessere, cefalea, mialgie), ma in assenza di dispnea e alterazioni radiologiche
Malattia moderata	SpO ₂ ≥ 94% e evidenza clinica o radiologica di polmonite
Malattia severa	SpO ₂ < 94%, PaO ₂ /FiO ₂ < 300, frequenza respiratoria > 30 atti/min (nell'adulto), o infiltrati polmonari > 50%
Malattia critica	Insufficienza respiratoria, shock settico, e/o insufficienza multiorgano.

Viene proposta anche una metodologia per assicurare la *omogenea e confrontabile* valutazione dei pazienti, utilizzando uno *score*, ovvero attraverso l’uso di strumenti validati in letteratura che permettano l’adozione di un linguaggio a livello nazionale. In particolare, viene consigliato l’uso del Modify Early Warning Score, il quale recita la circolare “*ha il pregio di quantificare la gravit  del quadro clinico osservato e la sua evoluzione*”.

Il misurato *Score* permette la stratificazione dei pazienti in 3 classi di rischio.

Modified Early Warning Score

Cognome

Nome

Data di nascita

Luogo di nascita

Et 

	3	2	1	0	1	2	3	Valore
Frequenza Respiratoria		< 9		9 - 14	15 - 20	21 - 29	> 30	
Frequenza Cardiaca		< 40	41 - 50	51 - 100	101 - 110	111 - 129	> 130	
Pressione Arteriosa Sistolica	< 70	71 - 80	81 - 100	101 - 199		> 200		
Livello di Coscienza				Vigile	Risponde allo stimolo verbale	Risponde allo stimolo doloroso	Non risponde	
Temperatura corporea (�C)		< 35		35 - 38,4		> 38,5		

Comorbidit 

Totale

Nell'ambito degli scenari di gestione domiciliare dei pazienti, si ricorda a pagina 3 e 4 anche quale sia il compito del MMG e del PLS nonché l'atteso supporto delle USCAR così come previsto dal Decreto Legge del 9 Marzo 2020 numero 14/20 (art. 8 comma 1).

Vengono quindi elencati, a pagina 9, i principi farmacologici e a pagina 10 vengono date indicazioni di gestione clinica:

"... In particolare, nei soggetti a domicilio asintomatici o paucisintomatici, sulla base delle informazioni e dei dati attualmente disponibili, si forniscono le seguenti indicazioni di gestione clinica:

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

- *non somministrare farmaci mediante aerosol se in isolamento con altri conviventi per il rischio di diffusione del virus nell'ambiente."*.....

Il testo inoltre continua a pagina 10 ed 11 con le seguenti indicazioni:

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

A ben vedere però nemmeno la vigile attesa e la terapia sintomatica avevano all'epoca evidenze solide ed incontrovertibili, vieppiù che la malattia era pressoché sconosciuta.

Eppure la citata circolare, in maniera inconfutabile, indica per i pazienti positivi al tampone per infezione da SARS-COV-2, che siano asintomatici o pausintomatici, e si trovino a domicilio, la vigile attesa e trattamenti sintomatici quali ad esempio il paracetamolo, ed indica anche di non usare i corticosteroidi se non nei casi gravi, di non usare l'eparina, né antibiotici né idrossiclorochina o farmaci tramite aerosol.

Infine, la circolare rimanda per una *"più completa valutazione delle diverse categorie di farmaci da utilizzare nelle diverse fasi della malattia in relazione alle prove di efficacia disponibili"* ad una tabella riepilogativa con le linee di indirizzo AIFA.

In questa tabella, a pagina 12 per la terapia sintomatica, descrive *"paracetamolo o FANS"*.

La tabella allegata ha una strutturazione per i medici di tipo semaforica a codice colore: verde tutti possono usare, arancione pazienti selezionati e rosso non usare.

Nelle indicazioni operative della circolare, nonché nelle restanti 11 pagine della circolare nelle quali vengono dettagliati le indicazioni cliniche e di scenari domiciliari, i FANS non sono invece menzionati.

Segue quindi a pagina 15 e 16, una bibliografia essenziale di 15 voci bibliografiche.

A latere si segnala che tra il 2019 e il novembre 2020 sono stati pubblicati diverse migliaia di articoli che hanno offerto informazioni di diversa natura sia sul meccanismo patogenetico del virus sia sui relativi danni provocati.

Anno 2021⁶

⁶ Circolare del Ministero della Salute 8676 del 26 aprile 2021 "Gestione domiciliare dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2" aggiornamento al 26 aprile 2021

La circolare 8676 del Ministero della Salute sempre con oggetto “Gestione domiciliare dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2” integra quanto già indicato operativamente nella precedente circolare il trattamento dei pazienti con COVID-19, ed in particolare, per il trattamento dei soggetti a domicilio asintomatici o paucisintomatici, a pagina 10, recita testualmente:

....”In particolare, nei soggetti a domicilio asintomatici o paucisintomatici, sulla base delle informazioni e dei dati attualmente disponibili, si forniscono le seguenti indicazioni di gestione clinica:

- *vigile attesa (intesa come costante monitoraggio dei parametri vitali e delle condizioni cliniche del paziente);*
- *misurazione periodica della saturazione dell’ossigeno tramite pulsossimetria;*
- *trattamenti sintomatici (ad esempio paracetamolo o FANS in caso di febbre o dolori articolari o muscolari, a meno che non esista chiara controindicazione all’uso). Altri farmaci sintomatici potranno essere utilizzati su giudizio clinico;*
- *appropriate idratazione e nutrizione, in particolare nei pazienti anziani. Nel paziente immobilizzato, visto l’aumentato rischio di sarcopenia va garantito un appropriato apporto proteico;*
- *promuovere, nei limiti consentiti dalle condizioni cliniche del paziente, l’attività fisica a domicilio che, anche se limitata, contribuisce a prevenire le conseguenze dell’immobilizzazione e dell’allettamento e può consentire una riduzione dell’indicazione all’utilizzo dell’eparina;*
- *raccomandare di assumere preferenzialmente, durante il riposo e compatibilmente con le condizioni del paziente, la posizione prona;*
- *valutazione, nei pazienti a rischio di progressione di malattia, della possibilità di trattamento precoce con anticorpi monoclonali da parte delle strutture abilitate alla prescrizione;*
- *i pazienti in trattamento immunosoppressivo cronico in ragione di un precedente trapianto di organo solido piuttosto che per malattie a patogenesi immunomediata, potranno proseguire il trattamento farmacologico in corso a meno di diversa indicazione da parte dello specialista curante;*
- *non utilizzare routinariamente corticosteroidi. L’uso dei corticosteroidi è raccomandato esclusivamente nei soggetti con malattia COVID-19 grave che necessitano di supplementazione di ossigeno. L’impiego di tali farmaci a domicilio può essere considerato solo in pazienti con fattori di rischio di progressione di malattia verso forme severe, in presenza*

di un peggioramento dei parametri pulsossimetrici che richieda l'ossigenoterapia ove non sia possibile nell'immediato il ricovero per sovraccarico delle strutture ospedaliere. L'utilizzo della terapia precoce con steroidi si è rivelata inutile se non dannosa in quanto in grado di inficiare lo sviluppo di un'adeguata risposta immunitaria;

- *non utilizzare eparina. L'uso di tale farmaco è indicato solo nei soggetti immobilizzati per l'infezione in atto;*
- *evitare l'uso empirico di antibiotici. La mancanza di un solido razionale e l'assenza di prove di efficacia nel trattamento di pazienti con la sola infezione virale da SARS-CoV-2 non consentono di raccomandare l'utilizzo degli antibiotici, da soli o associati ad altri farmaci. Un ingiustificato utilizzo degli antibiotici può, inoltre, determinare l'insorgenza e il propagarsi di resistenze batteriche che potrebbero compromettere la risposta a terapie antibiotiche future. Il loro eventuale utilizzo è da riservare esclusivamente ai casi nei quali l'infezione batterica sia stata dimostrata da un esame microbiologico e a quelli in cui il quadro clinico ponga il fondato sospetto di una sovrapposizione batterica;*
- *non utilizzare idrossiclorochina la cui efficacia non è stata confermata in nessuno degli studi clinici randomizzati fino ad ora condotti;*
- *non somministrare farmaci mediante aerosol se in isolamento con altri conviventi per il rischio di diffusione del virus nell'ambiente;*
- *non modificare, a meno di stringente ragione clinica, le terapie croniche in atto per altre patologie (es. terapie antiipertensive, ipolipemizzanti, ipoglicemizzanti, anticoagulanti o antiaggreganti, terapie psicotrope), in quanto si rischierebbe di provocare aggravamenti di condizioni preesistenti che possono avere anche un importante impatto sulla prognosi;*
- *evitare l'uso di benzodiazepine, soprattutto ad alto dosaggio, in considerazione dei possibili rischi di depressione respiratoria.*

Il testo della circolare continua, inoltre, a recitare; “Si segnala che non esistono, a oggi, evidenze solide e incontrovertibili (ovvero derivanti da studi clinici controllati) di efficacia di supplementi vitaminici e integratori alimentari (ad esempio vitamine, inclusa vitamina D, lattoferrina, quercitina), il cui utilizzo per questa indicazione non è, quindi, raccomandato. Per una più completa valutazione delle diverse categorie di farmaci da utilizzare nelle diverse fasi della malattia in relazione alle prove di efficacia disponibili, si fornisce di seguito una panoramica generale delle linee di indirizzo AIFA sulle principali categorie di farmaci”.

La raccomandazione continua dichiarando testualmente che *“Le raccomandazioni fornite riflettono la letteratura e le indicazioni la letteratura e le indicazioni esistenti. Si basano anche sulle Schede Informative AIFA che sono aggiornate in relazione alla rapida evoluzione delle evidenze scientifiche (<https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattiacovid19>)”*.

Anche nel 2021, pertanto, la circolare 8676 per i pazienti con infezione da SARS-CoV-2, asintomatici o paucisintomatici, ovvero per i pazienti con fase iniziale di malattia, pone chiara indicazione su vigile attesa e trattamenti sintomatici ad esempio paracetamolo, e, **questa volta vengono proposti anche i FANS all'interno della declinazione operativa**, in caso di febbre o dolori articolari o muscolari, a meno che non esista chiara controindicazione all'uso. Altri farmaci (ma non citati) potranno essere utilizzati su giudizio clinico recita l'indicazione operativa del Ministero. E per le altre fasi della malattia si rimanda alle linee di indirizzo AIFA di cui si fornisce link e una tabella sinottica che indica per i pazienti domiciliari i farmaci sintomatici quali paracetamolo e FANS, i farmaci monoclonali di cui si declinano i fattori clinici che devono essere presenti per la relativa prescrizione.

Quindi, a ben vedere per i pazienti affetti da SARS-CoV-2 paucisintomatici, secondo le indicazioni ministeriali, la vigile attesa e paracetamolo/FANS rimangono i criteri di trattamento, già indicato nella nota del 30 novembre 2020, sebbene si introduca anche, a pagina 12, la possibilità da parte dei MMG e PLS nonchè ai medici delle USCA e in generale ai medici che vedano pazienti con sintomi di recente insorgenza di grado lieve – moderato, la valutazione dell'accesso al trattamento con anticorpi monoclonali⁷.

La circolare, infine, a pagina 13 introduce le indicazioni relative alla *“gestione domiciliare del COVID-19 in età pediatrica ed evolutiva”*.

Segue da pagina 16 a pagina 20 una tabella riepilogativa delle raccomandazioni AIFA *“sui Farmaci per la gestione domiciliare di COVID-19”*.

Segue nel documento la bibliografia essenziale da pagina 21 a pagina 24 con 41 voci bibliografiche. Di queste 6 voci bibliografiche sono del 2021 cui si aggiunge un documento dell'ISS aggiornato al febbraio 2021.

A latere si segnala che le voci bibliografiche reperibili su PubMed, dal 1 dicembre 2020 al 25 aprile 2021, siano state circa 4000.

⁷ Tale trattamento è soggetto a registro di monitoraggio AIFA e tal proposito di veda il DM 6 febbraio 2021 pubblicato sulla G.U. n. 32 del 8 febbraio 2021.

La circolare 3435 del 10 febbraio 2022 ancora con oggetto “Gestione domiciliare dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2” integra quanto già indicato ampliando la bibliografia della redazione del documento operativo e a pagina 11 recita che “.....in particolare, nei soggetti a domicilio asintomatici o paucisintomatici, sulla base delle informazioni e dei dati attualmente disponibili, si forniscono le seguenti raccomandazioni di gestione clinica:

- *costante e accurato monitoraggio dei parametri vitali e delle condizioni cliniche del paziente, inclusa la misurazione periodica della saturazione dell’ossigeno tramite pulsossimetria (si raccomanda di considerare come valore soglia di sicurezza per un paziente COVID-19 domiciliato il 92% di saturazione dell’ossigeno (SpO2) in aria ambiente);*
- *trattamenti sintomatici (ad esempio paracetamolo o farmaci antinfiammatori non steroidei - FANS- in caso di febbre o dolori articolari o muscolari, a meno che non esista chiara controindicazione all’uso). Si ricorda che paracetamolo e farmaci antinfiammatori non steroidei hanno meccanismi d’azione differenti e, alle dosi correntemente impiegate, il primo non ha proprietà antinfiammatorie, ma, al contrario, è di utilità per il suo effetto antipiretico e analgesico. Altri farmaci sintomatici potranno essere utilizzati su giudizio clinico.*

In questa terza circolare sono modificati i primi due punti sul trattamento per i pazienti paucisintomatici a domicilio come di sopra riportato fedelmente.

In conclusione, pertanto, le tre circolari prevedono comunque per i pazienti a domicilio con infezione da SARS-COV-2 al momento, asintomatici, la vigile attesa e i farmaci sintomatici, ma con una significativa differenza. Nel 2020 i FANS risultano solo citati nella tabella allegata in ultima pagina. Nel 2021 e nel 2022, invece, vengono inseriti anche nel testo della circolare.

Nella circolare 2022 inoltre si danno indicazioni su puntuale e accurato monitoraggio dei parametri vitali, delle condizioni cliniche e della saturazione e pur continuando a indicare i trattamenti sintomatici si puntualizzano le differenze di azioni tra le due tipologie di farmaci indicati ovvero paracetamolo e FANS.

Le restanti indicazioni della circolare del 2022 infatti sono identiche in tema di trattamento.

⁸ Circolare del Ministero della Salute 3435 del 10 febbraio 2022 “Gestione domiciliare dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2” aggiornamento al 10 febbraio 2022

4. IL VIRUS SARS-CoV-2 E I MECCANISMI DI GENESI DELLA MALATTIA NELL'OSPITE

Nei virus a RNA, come i coronavirus, le mutazioni del genoma compaiono frequentemente, questo alto tasso è correlato sia all'evoluzione virale che alla modulazione della virulenza, tratti che possono consentire un più vantaggioso adattamento del virus al suo ospite⁹.

Il lavoro ha analizzato 220 sequenze genomiche di SARS-CoV-2 presenti nelle banche dati del National Center for Biotechnology Information (NCBI) e della Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID) dal dicembre 2019 a marzo 2020 mettendo in evidenza che le varianti fossero caratterizzate da multiple mutazioni della proteina 'spike', tramite la quale il virus si attacca ai recettori ACE 2¹⁰ delle cellule per infettarle. In particolare, nelle mutazioni studiate prima della scoperta della variante "omicron" le proteine spike avevano oltre ad un tropismo polmonare anche un tropismo endoteliale. Tali tropismi hanno comportato le reazioni infiammatorie polmonari (polmonite interstiziale a vetro smerigliato) e le trombosi pericapillari con endoteliti¹¹ documentato nel lavoro di Carsana e al. nel quale i ricercatori hanno analizzato campioni di tessuto polmonare da 38 pazienti, 33 uomini e 5 donne, con un'età media di 69 anni, deceduti per la COVID-19 tra il 29 febbraio e il 24 marzo 2020. Al momento del ricovero, tutti i pazienti presentavano caratteristiche cliniche e radiologiche di polmonite interstiziale.

Tutti i casi hanno mostrato un danno alveolare diffuso, come congestione capillare, necrosi, edema e trombi. In particolare, oltre al quadro infiammatorio del polmone, talmente grave

⁹ Pachetti et al. J Transl Med (2020) 18:179 *Emerging SARS-CoV-2 mutation hot spots include a novel RNA-dependent-RNA polymerase variant* <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02344-6>

¹⁰ ACE2 è un enzima di superficie, la cui struttura è quella di una carbossipeptidasi, localizzato sulla membrana delle cellule. ACE2 è altamente espresso nel cuore (cellule endoteliali, cardiomiociti e fibroblasti), nei vasi sanguigni (cellule endoteliali e muscolari lisce), nei polmoni (cellule epiteliali bronchiali, pneumociti di tipo 2 e macrofagi), nei reni (cellule epiteliali tubulari) e nell'intestino (cellule epiteliali intestinali) e ricopre un ruolo importante in diverse vie cardiovascolari e nella risposta infiammatoria-immunitaria. SARS-CoV-2, interagendo con il suo recettore (ACE2), trasforma la risposta dell'ospite all'infezione virale in una risposta infiammatoria disregolata incontrollata. Quando SARS-CoV-2 infetta le cellule legandosi ad ACE2, stimola la produzione locale di Ang II con reclutamento dei meccanismi di difesa innati e allo stesso tempo distrugge ACE2, lasciando la via proinfiammatoria Ang II-AT1R senza più controllo. Ne consegue che se la carica virale è bassa, una minore quantità di Ang II verrà prodotta e gli effetti dell'infezione da SARS-CoV-2 saranno minimi. Laddove invece la produzione di Ang II è maggiore perché già tonicamente attivata (come si verifica nell'obesità, nell'ipertensione e nel diabete mellito, condizioni nelle quali probabilmente la densità del recettore ACE2 è aumentata), SARS-CoV-2 infetterà i tessuti più avidamente, la via Ang II-AT1R sarà attivata più intensamente e la risposta infiammatoria diventerà più grave.

¹¹ Luca Carsana, Aurelio Sonzogni, Ahmed Nasr, Roberta Simona Rossi, Alessandro Pellegrinelli, Pietro Zerbi, Roberto Rech, Riccardo Colombo, Spinello Antinori, Mario Corbellino, Massimo Galli, Emanuele Catena, Antonella Tosoni, Andrea Gianatti, Manuela Nebuloni *Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19* Lancet Infect Dis. 2020 Oct;20(10):1135-1140. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30434-5. Epub 2020 Jun 8.

da aver comportato l'insufficienza respiratoria acuta, il quadro anatomopatologico presentava anche trombi estesi anche a livello della sezione destra del cuore e tutti i pazienti presentavano grosse ostruzioni dell'arteria polmonare e piccole occlusioni disseminate in vene e arterie periferiche. Quindi i reperti autoptici hanno identificato quale organo maggiormente colpito il polmone con una infiammazione sia a livello dell'epitelio sia a livello bronchiale sia a livello vascolare. Inoltre, Bohn e collaboratori hanno dimostrato che ci sono due fasi che spiegano la patogenesi della COVID-19:

1. una fase iniziale caratterizzata dalla replicazione virale;
2. una fase tardiva in cui le cellule ospiti infette innescano una risposta immunitaria con il reclutamento di linfociti T, monociti e macrofagi e rilascio di citochine e chemochine, quali interleuchina-6 (IL-6), interferone ($\text{IFN-}\gamma$), proteina chemioattrattante i monociti (MCP1) e proteina indotta da interferone-gamma (IP-10)¹².

L'iperattivazione del sistema immunitario si traduce in una "tempesta di citochine" caratterizzata da rilascio di alti livelli di citochine in circolo, in particolare IL-6, causando una risposta infiammatoria sistemica con coinvolgimento extra-polmonare e danno multiorgano¹³.

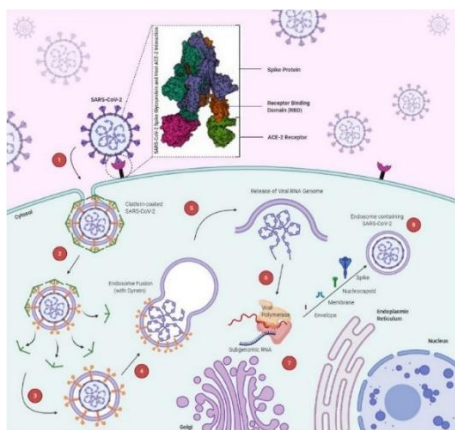


Figura 1 Schema tratto dall'articolo AAVV SARS-CoV-2 Mutations and their Viral Variants Cytokine & Growth Factor Reviews Volume 63, February 2022, Pages 10-22 <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2021.06.00114>

¹² Bohn MK, Hall A, Sepiashvili L, Jung B, Steele S, Adeli K. Pathophysiology of COVID-19: *Mechanisms Underlying Disease Severity and Progression* PHYSIOLOGY 35: 288 –301, 2020. Published August 12, 2020; doi:10.1152/physiol.00019.20201548-9213/20 Copyright © 2020 Int. Union Physiol. Sci./ Am. Physiol. Soc.288

¹³ Biying Hu, Shaoying Huang, Lianghong Yin The cytokine storm and COVID-19 J Med Virol . 2020 Sep 30;93(1):250–256. doi: 10.1002/jmv.26232

¹⁴ Begum Cosar, Zeynep Yagmur Karagulleoglu, Sinan Unal, Ahmet Turan Ince, Dilruba Beyza Uncuoglu , Gizem Tuncer, Bugrahan Regaip Kilinc, Yunus Emre Ozkan, Hikmet Ceyda Ozkoc, Ibrahim Naki Demir, Ali Eker, Feyzanur Karagoz, Said Yasin Simsek, Bunyamin Yasar, Mehmetcan Pala, Aysegul Demir, Irem Naz Atak , Aysegul Hanife Mendi, Vahdi Umut Bengi, Guldane Cengiz Seval, Evrim Gunes Altuntass, Pelin Kilic, Devrim Demir-Dora. *SARS-CoV-2 Mutations and their Viral Variants* Cytokine and Growth Factor Reviews 63 (2022) 10–22 <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2021.06.001>

Il virus SARS-CoV-2 possiede un genoma di 29.881 basi azotate, che codifica per 9.860 aminoacidi.

Le prove scientifiche hanno ben documentato che questo genoma si suddivide in geni per proteine strutturali e geni per proteine non-strutturali.

I geni per le proteine strutturali codificano per la proteina spike (abbreviata in S), la proteina del pericapside (abbreviata in E, da envelope), la proteina di membrana (abbreviata in M) e la proteina del nucleocapside (abbreviata in N).

Come suggerisce il nome, le proteine strutturali concorrono a formare la struttura di SARS-CoV-2.

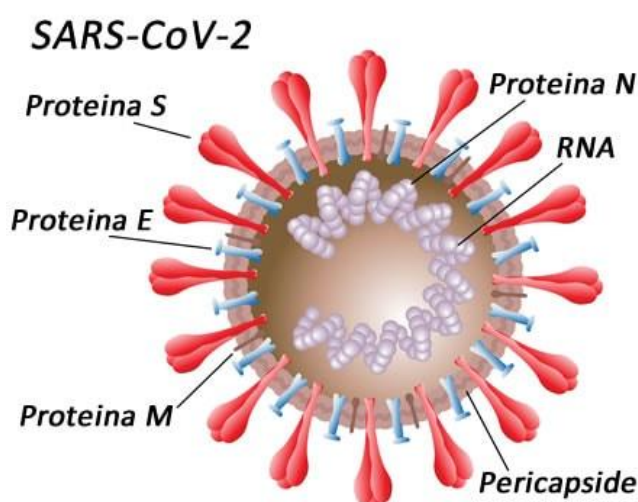


Figura 2 Schematico diagramma del SARS-CoV-2 con le 4 proteine (fonte Shutterstock)

Sin dal 2020 era inoltre noto con prove scientifiche ineludibili che la proteina S o spike è fondamentale per avviare il processo di infezione dell'ospite che avviene in due fasi una prima fase di legame con la cellula ospite e poi la fusione della membrana virale con la membrana cellulare della cellula ospite.

Ed è la ACE2 il vettore che favorisce la fusione tra le due cellule ^{15,16,17}.

Per quanto concerne le mutazioni¹³ benché il virus presentasse “minimal variation” nella fase iniziale, anche piccole modifiche strutturali potrebbero influenzare l’efficacia di farmaci esistenti e per quanto concerne le manifestazioni severe della malattia è il “cytokine storm” che comporta la gravità della risposta infiammatoria e del danno d’organo correlato all’infezione virale¹³.

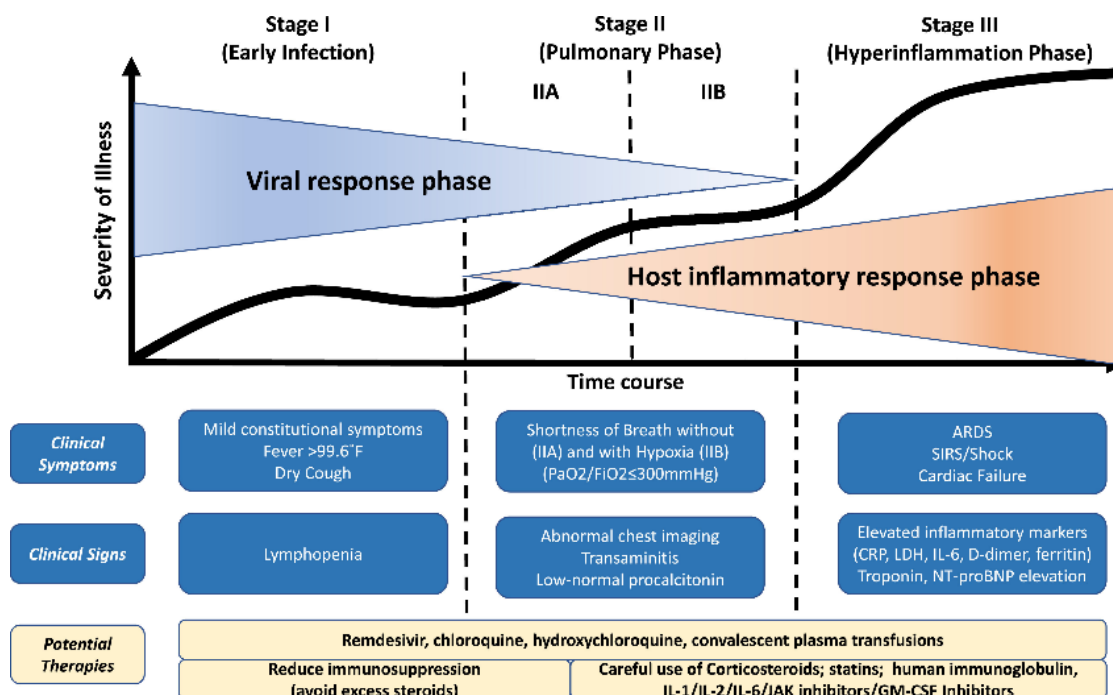


Figura 3 Schema tratto dall’articolo Hasan et al. *COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal*¹⁸

La figura 3 descrive le conoscenze note già da maggio 2020 rispetto gli stadi della malattia, la relativa severità, i correlati sintomi e segni clinici suggerendo anche strategie terapeutiche.

¹⁵ Ahmad Abu Turab Naqvi, Kisa Fatima, Taj Mohammad, Urooj Fatima, Indrakant K. Singh, Archana Singh, Shaikh Muhammad Atif, Gururao Hariprasad, Gulam Mustafa Hasan, and Md. Imtaiyaz Hassan *Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach*. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.; 1866(10): 165878. Published 10 October 2020

¹⁶ Yuan Huang, Chan Yang, Xin-feng Xu, Wei Xu and Shu-wen Liu *Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19*. Acta Pharmacologica Sinica volume 41, pages 1141–1149. Published 03 August 2020

¹⁷ Muge Cevik, Krutika Kuppalli, Jason Kindrachuk and Malik Peiris *Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2*. BMJ; 371: m3862. Published 23 October 2020

¹⁸ Hasan K. Siddiqi and Mandeep R. Mehra. *COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal* The Journal of Heart and Lung Transplantation, Vol 39, No 5, May 2020

4.1 IMPORTANZA DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

Un aspetto particolarmente importante della fisiopatologia della COVID-19 riguarda il sistema renina-angiotensina (RAS), deputato al controllo della pressione arteriosa e degli equilibri idro elettrolitici, ma anche di alcuni meccanismi infiammatori e della coagulazione. Questo argomento è importante, come si vedrà nelle sezioni successive, anche per comprendere l'azione specifica dell'indometacina e dei flavonoidi su questi fenomeni di patologia.

Già nell'agosto del 2020 si era capito che la coagulopatia associata a COVID-19 è sempre più riconosciuta come conseguenza di un'infezione acuta ed è probabilmente causata da infiammazione, inclusa la tempesta di citochine infiammatorie¹⁹.

Tali autori spiegavano bene che "l'internalizzazione di SARS-CoV-2 è mediata dal legame della glicoproteina spike del virus all'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) sulle membrane cellulari. ACE2 è espresso in diversi tessuti, tra cui le cellule alveolari polmonari, il tessuto gastrointestinale e il cervello.

L'obiettivo di questa revisione è fornire approfondimenti sulle manifestazioni cliniche e sui meccanismi fisiopatologici dell'ictus nei pazienti affetti da COVID-19.

Il SARS-CoV-2 può down regolare l'ACE2 e, a sua volta, iperattivare l'asse renina-angiotensina (RAS) classico e ridurre l'attivazione della via alternativa RAS nel cervello.

Il conseguente squilibrio nella circolazione, nella neuroinfiammazione, nello stress ossidativo e nella risposta trombotica può contribuire alla fisiopatologia dell'infezione da SARS-CoV-2."

Vista la centralità nella patofisiologia della COVID-19 e nelle terapie, tale argomento merita un approfondimento.

La pressione del sangue è controllata da un insieme molto complesso di centri funzionali, recettori e molecole mediatrici che generano un equilibrio dinamico dotato di anse di retroazione e sistemi di amplificazione.

Il principale equilibrio dinamico del RAS è dato dal rapporto tra le varie molecole della famiglia dell'angiotensina e, soprattutto, dal rapporto tra "angiotensina II" (un peptide di 8

¹⁹ Divani, A.A., Andalib, S., Di, N.M., Lattanzi, S., Hussain, M.S., Biller, J., McCullough, L.D., Azarpazhooh, M.R., Seletsky, A., Mayer, S.A., and Torbey, M. (2020). *Coronavirus Disease 2019 and Stroke: Clinical Manifestations and Pathophysiological Insights*. J Stroke Cerebrovasc. Dis 29, 104941. S1052-3057(20)30347-5 [pii];104941 [pii];10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104941 [doi].

aminoacidi che aumenta la pressione, derivato dall'angiotensina I) e il suo derivato "angiotensina 1-7" prodotto dall'azione enzimatica dell'ACE2.

Le due forme molecolari, differenti per un solo aminoacido, hanno azioni quasi antagoniste: l'angiotensina II aumenta la pressione, induce ritenzione idrica e fibrosi, tramite l'aldosterone, e promuove, in condizioni estreme, vasocostrizione e stress ossidativo, fino ad arrivare a conseguenze di danno cellulare e innesco di meccanismi infiammatori e coagulanti tramite l'attivazione da contatto (via intrinseca).

È proprio questo uno dei principali sistemi sconvolti dall'arrivo del SARS-CoV-2 e, quindi, responsabile delle sue conseguenze.

La malattia COVID-19 è nota per generare sintomi respiratori, ma, poiché ACE2 è espresso in vari tessuti corporei, si possono manifestare anche diverse patologie extrapolmonari, inclusi disturbi neurologici, complicanze vascolari e miocardiche, danno renale, sintomi gastrointestinali, danno epatico, iperglicemia, etc.

L'ACE2 non è solo il recettore del SARS-CoV-2, ma si comporta come un enzima scindendo molti substrati biologici, oltre all'angiotensina II, per controllare la vasodilatazione e la permeabilità vascolare²⁰.

Fisiologicamente, ACE2 svolge un ruolo nella regolazione di tre sistemi che potrebbero essere potenzialmente coinvolti nella patogenesi della COVID-19: il RAS, promuovendo l'instabilità cardiovascolare; il sistema di coagulazione, che porta al tromboembolismo; il sistema chinina-callicreina, con conseguente edema infiammatorio polmonare acuto^{21,22}. Infatti, l'ACE2 scinde la bradichinina in peptidi inattivi e riduce, pertanto, le azioni del sistema delle chinine (vasodilatazione, aumento di permeabilità endoteliale e essudazione). Nel momento in cui i virus si attaccano alle cellule, una certa quantità di molecole ACE2 si staccano e passano nel plasma (sACE2) e, in questo caso, naturalmente possono avere l'effetto di diminuire l'angiotensina II, producendo ipotensione²³.

²⁰ Lu, J., and Sun, P.D. (2020). High affinity binding of SARS-CoV-2 spike protein enhances ACE2 carboxypeptidase activity. *J Biol. Chem* 295, 18579-18588. S0021-9258(17)50720-6 [pii];10.1074/jbc.RA120.015303 [doi].

²¹ Oz, M., and Loke, D.E. (2021). Multifunctional angiotensin converting enzyme 2, the SARS-CoV-2 entry receptor, and critical appraisal of its role in acute lung injury. *Biomed. Pharmacother* 136, 111193. S0753-3322(20)31386-X [pii];10.1016/j.biopha.2020.111193 [doi].

²² Sidarta-Oliveira, D., Jara, C.P., Ferruzzi, A.J., Skaf, M.S., Velander, W.H., Araujo, E.P., and Velloso, L.A. (2020). SARS-CoV-2 receptor is co-expressed with elements of the kinin-kallikrein, renin-angiotensin and coagulation systems in alveolar cells. *Sci Rep* 10, 19522. 10.1038/s41598-020-76488-2 [pii];76488 [pii];10.1038/s41598-020-76488-2 [doi].

²³ Rahman, M.M., Hasan, M., and Ahmed, A. (2021). Potential detrimental role of soluble ACE2 in severe COVID-19 comorbid patients. *Rev. Med Virol.* 10.1002/rmv.2213 [doi].

Al quadro fisiopatologico descritto si aggiunge il fatto che la proteina spike trimerica di SARS-CoV-2 aumenta di 3-10 volte l'attività proteolitica di ACE2²⁴, cosa che potrebbe squilibrare il RAS nel senso di una vasodilatazione e quindi ipotensione.

Inoltre, SARS-CoV-2 può infettare anche le cellule endoteliali e la disfunzione dell'endotelio può favorire complicanze immuno - trombotiche polmonari ed extra polmonari²⁵.

Inoltre, i pazienti con COVID-19 hanno un aumento del volume piastrinico medio e iperattività piastrinica, per lo più associato a una diminuzione della conta piastrinica complessiva.

Questo fenomeno è stato attribuito all'effetto della proteina Spike, che, legandosi all'ACE2 presente sulla membrana delle piastrine tramite RBD, attiva l'aggregazione piastrinica e la secrezione di granuli densi indotta da vari agonisti²⁶.

Va ricordato che i granuli densi contengono serotonina e che un eccesso di essa può causare vari sintomi neurologici (sindrome serotoninergica).

Inoltre, dosi minime di spike inducono la produzione di molti tipi di citochine nel sangue intero dei pazienti con COVID-19, ma anche la produzione di alcune citochine come RANTES (regolate all'attivazione, cellule T normali espresse e secrete), PDGF (fattore di crescita derivato dalle piastrine) e IL-9 nel sangue di persone non COVID-19²⁷.

Il problema fisiopatologico e clinico maggiore si verifica, però, nel momento in cui i virus, legati a molecole di sACE2 o attaccati alle ACE2 di membrana, entrano nelle cellule uscendo dalla circolazione, oppure quando sono captati dagli anticorpi (formati dopo alcuni giorni dall'inizio della malattia) e dal sistema dei fagociti, che pure li portano via dalla circolazione. A quel punto, l'attività ACE2 diminuisce e aumenta l'angiotensina II, con notevoli conseguenze, dovute allo squilibrio endocrino e vascolare prodotto.

²⁴ Lu, J., and Sun, P.D. (2020). High affinity binding of SARS-CoV-2 spike protein enhances ACE2 carboxypeptidase activity. *J Biol. Chem* 295, 18579-18588. S0021-9258(17)50720-6 [pii];10.1074/jbc.RA120.015303 [doi].

²⁵ Bernard, I., Limonta, D., Mahal, L.K., and Hobman, T.C. (2020). Endothelium Infection and Dysregulation by SARS-CoV-2: Evidence and Caveats in COVID-19. *Viruses* 13. v13010029 [pii];10.3390/v13010029 [doi].

²⁶ Zhang, S., Liu, Y., Wang, X., Yang, L., Li, H., Wang, Y., Liu, M., Zhao, X., Xie, Y., Yang, Y., et al. (2020). SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *J Hematol. Oncol* 13, 120. 10.1186/s13045-020-00954-7 [pii];954 [pii];10.1186/s13045-020-00954-7 [doi].

²⁷ Petrone, L., Petruccioli, E., Vanini, V., Cuzzi, G., Najafi, F.S., Alonzi, T., Castilletti, C., Palmieri, F., Gualano, G., Vittozzi, P., et al. (2020). A whole blood test to measure SARS-CoV-2-specific response in COVID-19 patients. *Clin. Microbiol. Infect.* S1198-743X(20)30605-4 [pii];10.1016/j.cmi.2020.09.051 [doi].

La diminuzione dell'attività ACE2 può provocare ipertensione polmonare e sistemica, perché viene a mancare la conversione di angiotensina II in angiotensina 1-7^{28,29}.

L'attivazione di recettori ATR1 mediata da angiotensina II può, a sua volta, intensificare un'inflammatione prolungata nei polmoni³⁰. Inoltre, viene mancare la fisiologica clearance della bradichinina da parte dell'ACE2 e l'inflammatione mediata da bradichinina probabilmente precipita le complicazioni respiratorie e circolatorie³¹, fino all'instaurarsi di circoli viziosi sotto forma della cosiddetta "tempesta di bradichinina"^{32,33,34}.

Questo meccanismo entra in gioco alcuni giorni (in genere tra i 6 e i 10 giorni) dopo l'inizio della malattia, se non ben curata, e spiega i drammatici cambiamenti clinici in molti pazienti, che portano al ricovero ospedaliero e talvolta a conseguenze letali.

La mancata comprensione di questo fenomeno, che non si verifica nella comune influenza, fu responsabile di molti errori nelle fasi iniziali della pandemia, allorché la COVID-19 non era curata a livello domiciliare mentre in ospedale era "curata" con intubazione e ossigeno, senza apprezzabili risultati. L'angiotensina II in eccesso, tramite i recettori AT1R dei leucociti, attiva la NADPH ossidasi provocando uno stress ossidativo ai tessuti³⁵.

AT1R, un membro della famiglia dei recettori accoppiati a proteine G, modula gli effetti deleteri di angiotensina II, attraverso l'attivazione di molteplici vie di segnalazione a valle, tra cui le MAP chinasi (ERK 1/2, JNK, p38MAPK), i recettori accoppiati a tirosin-chinasi

²⁸ Costa, L.B., Perez, L.G., Palmeira, V.A., Cordeiro, M.E., Ribeiro, V.T., Lanza, K., and AC, S.e.E.S. (2020). *Insights on SARS-CoV-2 Molecular Interactions With the Renin-Angiotensin System*. Front Cell Dev. Biol 8, 559841. 10.3389/fcell.2020.559841 [doi].

²⁹ Rahman, M.M., Hasan, M., and Ahmed, A. (2021). *Potential detrimental role of soluble ACE2 in severe COVID-19 comorbid patients*. Rev. Med Virol. 10.1002/rmv.2213 [doi].

³⁰ Rojas, A., Gonzalez, I., and Morales, M.A. (2020). *SARS-CoV-2-mediated inflammatory response in lungs: should we look at RAGE?* Inflamm. Res 69, 641-643. 10.1007/s00011-020-01353-x [pii];1353 [pii];10.1007/s00011-020-01353-x [doi].

³¹ Roche, J.A., and Roche, R. (2020). *A hypothesized role for dysregulated bradykinin signaling in COVID-19 respiratory complications*. FASEB J 34, 7265-7269. FSB220604 [pii];10.1096/fj.202000967 [doi].

³² Polidoro, R.B., Hagan, R.S., de Santis, S.R., and Schmidt, N.W. (2020). *Overview: Systemic Inflammatory Response Derived From Lung Injury Caused by SARS-CoV-2 Infection Explains Severe Outcomes in COVID-19*. Front Immunol 11, 1626. 10.3389/fimmu.2020.01626 [doi].

³³ Matsushima, Y., Mathis, B.J., Shimojo, N., Subrina, J., Okubo, N., and Inoue, Y. (2021). *Severe COVID-19 Infection Associated with Endothelial Dysfunction Induces Multiple Organ Dysfunction: A Review of Therapeutic Interventions*. Biomedicines 9. biomedicines9030279 [pii];biomedicines-09-00279 [pii];10.3390/biomedicines9030279 [doi].

³⁴ Karamyan, V.T. (2021). *Between two storms, vasoactive peptides or bradykinin underlie severity of COVID-19?* Physiol Rep 9, e14796. PHY214796 [pii];10.14814/phy2.14796 [doi].

³⁵ El-Arif, G., Khazaal, S., Farhat, A., Harb, J., Annweiler, C., Wu, Y., Cao, Z., Kovacic, H., Abi Khattar, Z., Fajloun, Z., and Sabatier, J.M. (2022). *Angiotensin II Type I Receptor (AT1R): The Gate towards COVID-19-Associated Diseases*. Molecules 27. 10.3390/molecules27072048.

recettoriali (PDGF, EGFR, recettore dell'insulina) e tirosin-chinasi non recettoriali (Src, JAK/STAT, chinasi di adesione focale e NADPH ossidasi).

Pertanto, a seguito dell'infezione da SARS-CoV-2, la patologia, generata dalle conseguenze vasocostrittive, proinfiammatorie, profibrotiche e proossidative dell'attivazione dell'asse Ang II-AT1R, è accompagnata da uno stato iperinfiammatorio (tempesta di citochine e chinine) e da una sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS).

Gli squilibri nel sistema delle chinine possono portare, come già detto, fino alla “tempesta” dovuta all’instaurarsi di circoli viziosi: più chinine si formano e più infiammazione si genera, ma in mancanza di ACE2, il processo diviene incontrollabile^{36,37}.

Infatti, ACE2 svolge un ruolo anche nella regolazione del sistema delle chinine, eliminando la bradichinina che è normalmente responsabile di fenomeni infiammatori ed essudati.

È stato dimostrato che gli elementi chiave dei sistemi di bradichinina, angiotensina e coagulazione sono co-espressi con ACE2 nelle cellule alveolari del polmone e ciò potrebbe spiegare come i cambiamenti in ACE2, promossi dall'ingresso di SARS-CoV-2 nelle cellule, determinano lo sviluppo delle forme cliniche più gravi di COVID-19^{38,39}.

Di fatto, anche l’infiammazione mediata da bradichinina genera, nella COVID-19, complicazioni respiratorie pericolose per la vita⁴⁰, ed è questo uno dei motivi per cui alcuni

³⁶ McCarthy, C.G., Wilczynski, S., Wenceslau, C.F., and Webb, R.C. (2020). *A new storm on the horizon in COVID-19: Bradykinin-induced vascular complications*. *Vascul. Pharmacol*, 106826. S1537-1891(20)30331-1 [pii];10.1016/j.vph.2020.106826 [doi].

³⁷ Garvin, M.R., Alvarez, C., Miller, J.I., Prates, E.T., Walker, A.M., Amos, B.K., Mast, A.E., Justice, A., Aronow, B., and Jacobson, D. (2020). *A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm*. *Elife* 9. 59177 [pii];10.7554/eLife.59177 [doi].

³⁸ Oz, M., and Lorke, D.E. (2021). *Multifunctional angiotensin converting enzyme 2, the SARS-CoV-2 entry receptor, and critical appraisal of its role in acute lung injury*. *Biomed. Pharmacother* 136, 111193. S0753-3322(20)31386-X [pii];10.1016/j.biopha.2020.111193 [doi].

³⁹ Sidarta-Oliveira, D., Jara, C.P., Ferruzzi, A.J., Skaf, M.S., Velander, W.H., Araujo, E.P., and Velloso, L.A. (2020). *SARS-CoV-2 receptor is co-expressed with elements of the kinin-kallikrein, renin-angiotensin and coagulation systems in alveolar cells*. *Sci Rep* 10, 19522. 10.1038/s41598-020-76488-2 [pii];76488 [pii];10.1038/s41598-020-76488-2 [doi].

⁴⁰ Roche, J.A., and Roche, R. (2020). *A hypothesized role for dysregulated bradykinin signaling in COVID-19 respiratory complications*. *FASEB J* 34, 7265-7269. FSB220604 [pii];10.1096/fj.202000967 [doi].

hanno consigliato l'uso di anti-infiammatori⁴¹ e, in particolare, di indometacina^{42,43,44,45,46,47}, che ha un effetto proprio sul sistema delle chinine⁴⁸.

5. LA VIGILE ATTESA

La vigile attesa è un atteggiamento che di norma viene assicurato quando le possibilità di guarigione spontanea sono notevoli e se sappiamo che la malattia, che stiamo affrontando, difficilmente evolverà in maniera pericolosa.

Questo sicuramente non è il caso delle prime due varianti di SARS-CoV-2, che già dai primi sviluppi avevano dimostrato di provocare un gran numero di ricoveri ospedalieri e una elevata mortalità nelle fasce di popolazione più fragili.

Un lavoro pubblicato il 15 maggio 2020 sulla Rivista "The New England Journal of Medicine" (NEJM) nel dichiarare che "persone sane di qualsiasi età possano ammalarsi gravemente di COVID 19"⁴⁹ descrive come l'evoluzione naturale della malattia nelle prime ondate faceva sì che, dopo circa una settimana dall'inizio dei sintomi (febbre e/o tosse e/o astenia, e/o anoressia e/o mialgie e/o diarrea), il 40% delle persone affette da COVID-19

⁴¹ Consolaro, E., Suter, F., Rubis, N., Pedroni, S., Moroni, C., Pasto, E., Paganini, M.V., Pravettoni, G., Cantarelli, U., Perico, N., et al. (2022). *A Home-Treatment Algorithm Based on Anti-inflammatory Drugs to Prevent Hospitalization of Patients With Early COVID-19: A Matched-Cohort Study (COVER 2)*. *Front Med (Lausanne)* 9, 785785. 10.3389/fmed.2022.785785.

⁴² Gomeni, R., Xu, T., Gao, X., and Bressolle-Gomeni, F. (2020). *Model based approach for estimating the dosage regimen of indomethacin a potential antiviral treatment of patients infected with SARS CoV-2*. *J Pharmacokinet. Pharmacodyn* 47, 189-198. 10.1007/s10928-020-09690-4 [pii];9690 [pii];10.1007/s10928-020-09690-4 [doi].

⁴³ Marinella, M.A. (2020). *Indomethacin and resveratrol as potential treatment adjuncts for SARS-CoV-2/COVID-19*. *Int J Clin. Pract*, e13535. *IJCP*13535 [pii];10.1111/ijcp.13535 [doi].

⁴⁴ Ravichandran R, P.P., Vijayaragavan S, Kalavakollu RT, Gaidhane S, Kumar RK. (2020). *Efficacy and safety of indomethacin in COVID-19 patients*. *MedRxiv* <https://doi.org/10.1101/2020.12.14.20245266>. <https://doi.org/10.1101/2020.12.14.20245266>.

⁴⁵ Ravichandiran, R.P., P.; Vijayaraghavalu, S.; Kalavakollu, R.T.; Gaidhane, S.; Kumar, R.K. (2021). *Use of Indomethacin in COVID-19 Patients – Experience from Two Medical Centres* *J Indian Med Assoc* 119, 42-46.

⁴⁶ Chakraborty, R., Bhattacharje, G., Baral, J., Manna, B., Mullick, J., Mathapati, B.S., Abraham, P., J, M., Hasija, Y., Ghosh, A., and Das, A.K. (2022). *In-silico screening and in-vitro assay show the antiviral effect of Indomethacin against SARS-CoV-2*. *Comput Biol Med* 147, 105788. 10.1016/j.compbiomed.2022.105788.

⁴⁷ Fazio, S., and Bellavite, P. (2023). *Early Multi-Target Treatment of Mild-to-Moderate COVID-19, Particularly in Terms of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Indomethacin*. *Biomed* 3, 177-194. <https://doi.org/10.3390/biomed3010015>.

⁴⁸ Alkotaji, M., and Al-Zidan, R.N. (2021). *Indomethacin: Can It Counteract Bradykinin Effects in COVID-19 Patients?* *Curr. Pharmacol Rep*, 1-5. 257 [pii];10.1007/s40495-021-00257-6 [doi].

⁴⁹ Berlin, D.A., Gulick, R.M., and Martinez, F.J. (2020). *Severe Covid-19*. *N Engl J Med* 383, 2451-2460. 10.1056/NEJMc2009575.

presentava difficoltà di respiro (dispnea) e dopo circa 10 giorni la malattia diventava severa nel 14% dei pazienti e critica nel 5% dei pazienti.

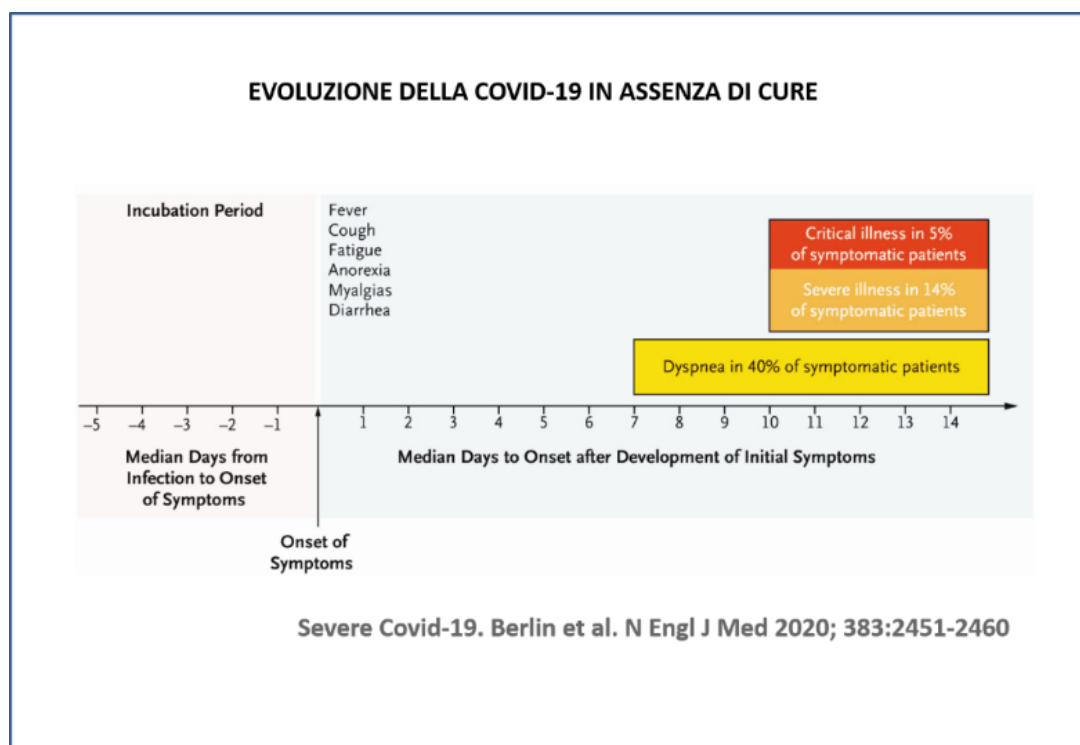


Figura 4 Timeline dei sintomi nella COVID 19 dai primi sintomi alla malattia severa nelle prime ondate di COVID 19 tratta dal NEJM 2020; 383

La richiesta di vigile attesa (in inglese Watchful waiting) della prima e tardiva circolare ministeriale, nonostante le prove scientifiche già pubblicate sull'andamento clinico della malattia ed il relativo timing, prevedeva un algoritmo decisionale di seguito riportato in figura 5, basato sulla stratificazione dei pazienti prevedendone un monitoraggio puntuale anche con la telemedicina e con strumenti con rilevazioni quanto più certe possibili al fine di intercettare precocemente le modificazioni del quadro clinico e gli effetti negativi della tempesta citochinica.

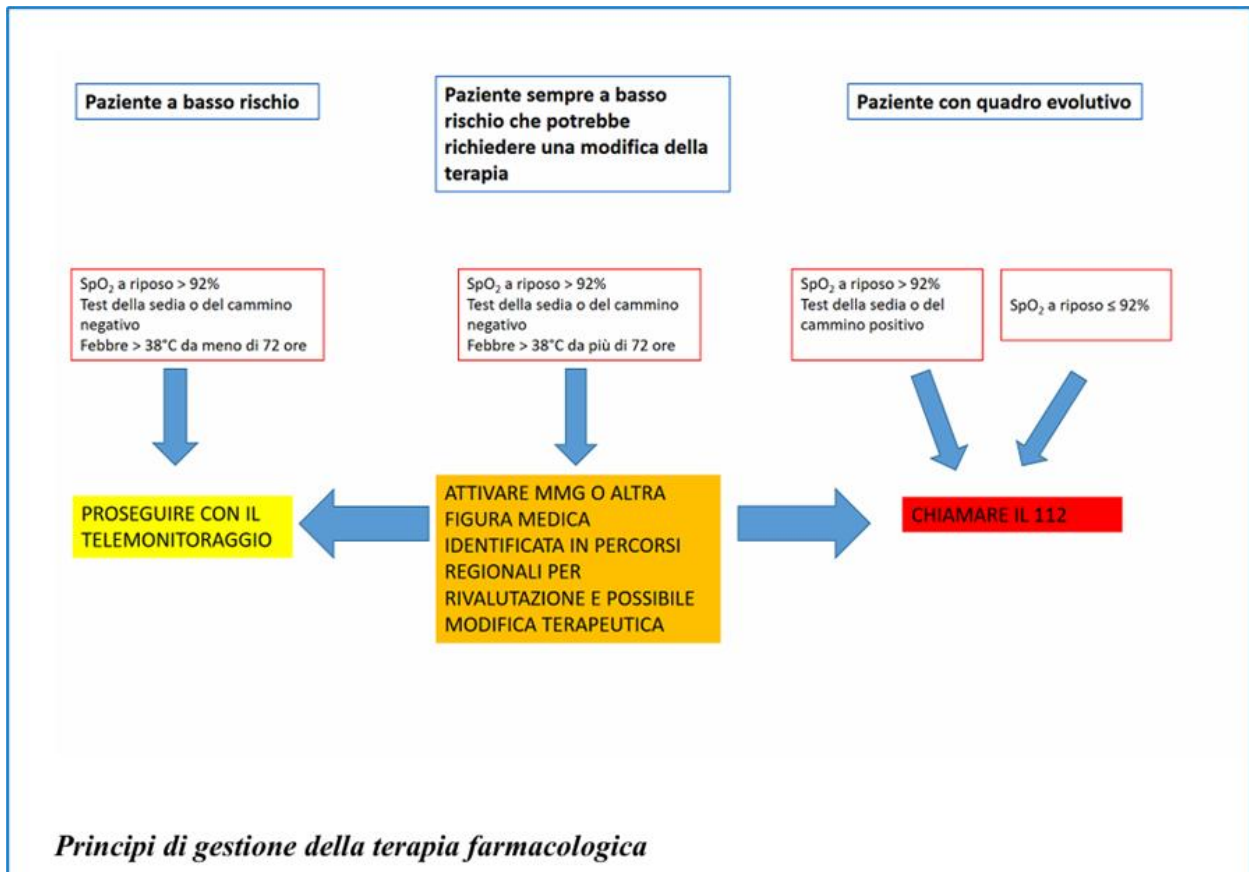


Figura 5 Schema della "terapia farmacologica" secondo la circolare del 30 Novembre 2020.

E' possibile notare che si prevede una "vigile attesa" di 72 ore, per i pazienti cosiddetti "a basso rischio" anche in caso di febbre > di 38° C, ovvero, pertanto anche se si sta attivando la fase citochinica, non tenendo conto che anche nei soggetti sani è possibile che la malattia si manifesti anche nelle forme più gravi. Eppure, a pagina 6 della circolare del 30 novembre 2020, è chiaramente sottolineato che "circa il 10-15% dei casi lievi progredisce verso forme severe" (pag.6), tuttavia va anche sottolineato che non si dettaglia come distinguere questi casi, l'indicazione è quello di effettuare "periodico" monitoraggio della saturazione di ossigeno, il quale ovviamente è in grado di identificare l'insufficienza respiratoria solo troppo tardi, cioè dopo che si è instaurata ovvero quanto viene obiettivamente alla misurazione. E, essendo la misurazione richiesta di tipo periodico, dunque in qualche qual modo discrezionale, è anche possibile che al momento della misurazione il peggioramento della saturazione sia stato progressivo e dunque è possibile che l'intervento non sia tempestivo. Dal punto di vista infatti del *cut off* scelto per il monitoraggio della saturazione dell'ossigeno periferico (SpO_2) quale indice a riposo da considerarsi non preoccupante, il Ministero sceglie

il 92% sebbene, per esempio, nelle linee guida della assistenza domiciliare pubblicate dal British Medical Journal⁵⁰ il 20 marzo 2020 si indicava il limite del 94% di saturazione di ossigeno come a rischio di insufficienza respiratoria ed altri articoli, sempre del 2020 pubblicati in data antecedente il 30 novembre, ponevano il range tra il 92 e il 96%⁵¹.

Di fatto la scelta del Ministero sembra riferirsi piuttosto alla convenzione clinica che il 92% di saturazione periferica dell'ossigeno correli nella curva di dissociazione Ossigeno - Emoglobina ad una pressione parziale di ossigeno nel sangue arterioso pari a 70 mmHg. E che il *cut off* indicato come $\geq 92\%$ si riferisca al fatto che la curva di dissociazione ossigeno - emoglobina si presenta piatta tra il 94 il 95% mentre a partire da 92% diventa ripida.

L'indicazione del Ministero del *cut off* del 92% rilevata con il pulsossimetro posizionato sul letto ungueale inoltre non tiene conto della variabilità della rilevazione con un che ha un errore $\pm 2-3\%$.

Pertanto, un paziente con una rilevazione da pulsossimetro di una saturazione periferica dell'ossigeno pari al 92% di fatto potrebbe avere un valore anche di 89% effettivo con una concreta ipossiemia.

Questi *bias* cognitivi rispetto ai dati pubblicati in letteratura hanno sicuramente ridotto un approccio terapeutico atto a contrastare la progressione della malattia e l'insorgere della tempesta citochinica con la progressione della malattia verso un quadro di grave ipossia.

La circolare ministeriale inoltre non ha tenuto conto che il rischio di polmonite era 4 volte maggiore per ogni aumento di 1 grado di temperatura oltre ai 37,2 °C⁵² chiedendo invece il monitoraggio di temperature anche al di sopra di 38° per tre giorni.

⁵⁰ Greenhalgh, T., Koh, G.C.H., and Car, J. (2020). *Covid-19: a remote assessment in primary care*. BMJ 368, m1182. 10.1136/bmj.m1182.

⁵¹ Niraj Shenoy , Rebecca Luchtel , Perminder Gulani *Considerations for target oxygen saturation in COVID-19 patients: are we under-shooting?* BMC Med . 2020 Aug 19;18(1):260. doi: 10.1186/s12916-020-01735-2.

⁵² Pongpirul, W.A., Wiboonchutikul, S., Charoenpong, L., Panitantum, N., Vachiraphan, A., Uttayamakul, S., Pongpirul, K., Manosuthi, W., and Prasithsirikul, W. (2020). *Clinical course and potential predictive factors for pneumonia of adult patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A retrospective observational analysis of 193 confirmed cases in Thailand*. PLoS Negl Trop Dis 14, e0008806. 10.1371/journal.pntd.0008806

La letteratura infine suggeriva che esistessero parametri ematochimici che potessero dare indicazioni circa il decorso clinico dei pazienti paucisintomatici quali PCR, LDH e d-dimero alti^{53,54}.

6. LE CURE DOMICILIARI

La “Vigile attesa” è andata a impattare nella situazione già critica della organizzazione delle cure territoriali.

I Medici di medicina generale erano sin dall’inizio “in prima linea” nella diagnosi e terapia dei pazienti, e il CTS nella seduta del 10 marzo 2020 scriveva che “sia indispensabile garantire la gestione domiciliare da parte dei MMG (medici di medicina generale) e PLS (pediatri di libera scelta) per evitare ingressi non giustificabili clinicamente in ambienti ospedalieri ecc.”

- Il CTS ritiene che, oltre alle importanti misure di contenimento già adottate con il DPCM del 10/03, sia indispensabile garantire la gestione domiciliare dei pazienti febbrili paucisintomatici e non acuti da parte dei MMG e PLS per evitare ingressi non giustificabili clinicamente in ambienti ospedalieri di pazienti potenzialmente infetti. Tale presa in carico, in questa fase di espansione dell'epidemia su tutto il territorio nazionale, rappresenta una misura indispensabile di ulteriore contenimento e protezione.
- In caso di documentato rifiuto da parte di MMG e PLS di tale presa incarico si suggerisce come sanzione la revoca della convenzione individuale.

Tuttavia, pochi giorni dopo usciva il Decreto-Legge 17 marzo 2020, n. 18 che all’art 4 bis istituiva le “Unità speciali di continuità assistenziale” (USCA), al fine di consentire al

⁵³ Katzenschlager, S., Zimmer, A.J., Gottschalk, C., Grafeneder, J., Seitel, A., Maier-Hein, L., Benedetti, A., Larmann, J., Weigand, M.A., McGrath, S., and Denking, C.M. (2020). *Can we predict the severe course of COVID-19 - a systematic review and meta-analysis of indicators of clinical outcome?* medRxiv. 10.1101/2020.11.09.20228858.

⁵⁴ Kumar, A., Arora, A., Sharma, P., Anikhindi, S.A., Bansal, N., Singla, V., Khare, S., and Srivastava, A. (2020). *Clinical Features of COVID-19 and Factors Associated with Severe Clinical Course: A Systematic Review and Meta-analysis.* SSRN, 3566166. 10.2139/ssrn.3566166.

medico di medicina generale o al pediatra di libera scelta o al medico di continuità assistenziale di garantire l'attività assistenziale ordinaria.

Si sarebbe dovuto istituire una USCA ogni 50.000 abitanti per la gestione domiciliare dei pazienti affetti dalla COVID-19 che non necessitano di ricovero ospedaliero.

Il medico di medicina generale o il pediatra di libera scelta o il medico di continuità assistenziale avrebbero comunicato, a seguito del triage telefonico, il nominativo e l'indirizzo dei pazienti che sarebbero poi stati presi in cura domiciliare dalle USCA.

Fatto sta che, a fronte del diffondersi dei contagi, le USCA non riuscirono concretamente a garantire la assistenza domiciliare, se non in minima parte, tanto che nella seconda ondata tre delle regioni che più hanno sofferto avevano un tasso di copertura molto basso.

Si tratta di Piemonte (41 per cento), Lombardia (35 per cento) e Campania, che ha addirittura istituito solo il 15 per cento delle unità necessarie.

La carenza di copertura della assistenza domiciliare fu rappresentata sin da subito, sebbene il modello organizzativo proposto non sia stato mai modificato, rendendo così, di fatto, non equa e non sostenibile in termini di appropriatezza l'assistenza offerta sul territorio nazionale dal SSN durante la pandemia.

Inoltre, la “attesa” è palesamente, dal punto di vista concettuale, in contrasto con la evoluzione naturale della malattia (vedi figura 5) e con alcuni risultati di ricerca e delle prove scientifiche emerse sui meccanismi patogenetici della COVID-19 che richiedevano l'implementazione urgente della terapia combinata, ovvero l'uso di più farmaci per i pazienti ambulatoriali affetti da COVID-19, al fine di ottenere una reale riduzione dei ricoveri ospedalieri e dei tassi di mortalità.

In realtà, in altri Paesi come gli USA già nel primo anno di pandemia erano state proposte terapie combinate nel trattamento di individui affetti da COVID-19.

Come evidenziato da McCullough et al. già nel dicembre del 2020⁵⁵, l'uso della terapia combinata o multifarmaco è considerato una necessità cruciale per una gestione più appropriata dei pazienti fragili.

⁵⁵ McCullough, P.A., Alexander, P.E., Armstrong, R., Arvinte, C., Bain, A.F., Bartlett, R.P., Berkowitz, R.L., Berry, A.C., Borody, T.J., Brewer, J.H., et al. (2020). *Multifaceted highly targeted sequential multidrug treatment of early ambulatory high-risk SARS-CoV-2 infection (COVID-19)*. Rev Cardiovasc Med 21, 517-530. 10.31083/j.rcm.2020.04.264.

Questi ultimi autori, infatti, con una revisione della letteratura prodotta nel 2020 sulle possibili terapie domiciliari, sottolineano che il COVID-19 abbia una fisiopatologia complessa, caratterizzata da: replicazione virale iniziale, infiammazione sistemica ("cytokine storm"), nonché alterazioni della coagulazione e trombosi, tale che attendere l'aggravamento dei sintomi ("wait and see") nei pazienti fragili aumenterebbe il rischio di ospedalizzazione e morte.

Gli autori propongono quindi una terapia multifarmaco sequenziale precoce (SMDT), cioè una combinazione di farmaci e supporti iniziata nelle prime fasi della malattia.

Gli autori infine concludono che nessun singolo farmaco sarebbe sufficiente mentre una combinazione mirata **e precoce**, potrebbe ridurre progressione, ricoveri e mortalità nei pazienti ad alto rischio

Infatti, sempre secondo questi autori, nei paesi in cui era prevalente il nichilismo terapeutico, i pazienti sopportavano sintomi crescenti e, senza un trattamento precoce, molti soccombevano dopo cure ospedaliere ritardate.

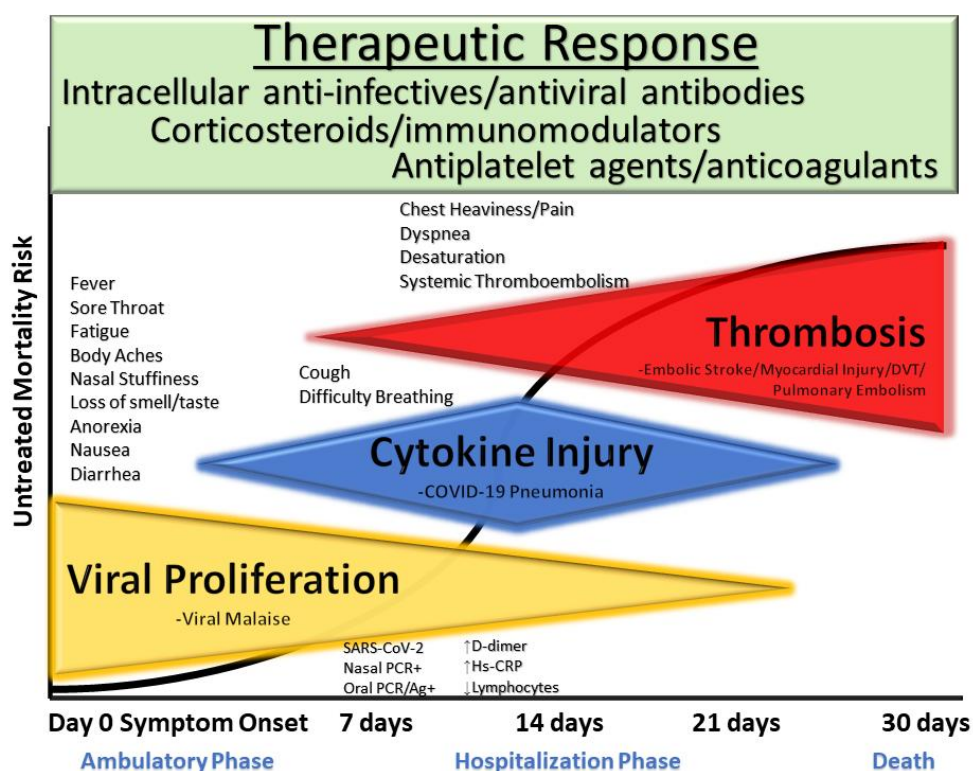


Figura 6 Rischi del tardivo trattamento dell'infezione da COVID-19 che richiedono una strategia multi-farmaco nel periodo domiciliare precoce con l'obiettivo di ridurre ospedalizzazione e morte.

Finora, osservano gli autori, dalla analisi della letteratura emerge che nessuna opzione terapeutica singola si era rivelata completamente efficace e pertanto, al momento, era dunque suggerita una combinazione.

L'avvio tempestivo della terapia multifarmaco sequenziale era proposto come una soluzione ampiamente disponibile per arginare l'ondata di ricoveri ospedalieri e decessi.

L'approccio suggerito allora da questi autori per i pazienti fragili includeva diverse categorie terapeutiche:

1. Integratori/nutraceutici (vitamina D, vitamina C, zinco, quercetina);
2. Farmaci antivirali o anti-infettivi
3. Corticosteroidi per ridurre l'infiammazione
4. Anticoagulanti o antiaggreganti per prevenire trombosi
5. Supporto domiciliare con telemedicina, monitoraggio dell'ossigenazione e, se necessario, ossigenoterapia

Nel giugno 2021 la letteratura scientifica ribadiva, con nuove esperienze, l'importanza della terapia combinata e tempestiva⁵⁶ per ridurre non solo i tassi di mortalità ma anche gli accessi in ospedale.

7. IL PARACETAMOLO: LE CONOSCENZE NOTE SIN DALLA DATA DELLA PUBBLICAZIONE DELLA PRIMA CIRCOLARE MINISTERIALE.

Il paracetamolo (acetaminofene, N-acetil-para-amminofenolo) è un farmaco ad azione analgesica e antipiretica usato sin dal 1893 in medicina. La molecola ha una scarsa

⁵⁶ Alexander, P.E., Armstrong, R., Fareed, G., Lotus, J., Oskoui, R., Prodromos, C., Risch, H.A., Tenenbaum, H.C., Wax, C.M., Dara, P., et al. (2021). *Early multidrug treatment of SARS-CoV-2 infection (COVID-19) and reduced mortality among nursing home (or outpatient/ambulatory) residents*. Med Hypotheses 153, 110622. 10.1016/j.mehy.2021.110622.

affinità per le ciclossigenasi 1 e 2 (COX-1 e COX-2) non possiede dunque attività antiinfiammatoria (inibizione selettiva della sintesi prostaglandinica).

È dimostrato che il paracetamolo interrompe la catena dell'infiammazione dell'acido arachidonico come debole inibitore della sintesi di prostaglandine mediante l'azione diretta sulle cicloossigenasi (come i FANS) con decisa preferenza per le COX2.

Nonostante la debole azione diretta sulle COX il paracetamolo **non ha effetto antiinfiammatorio** come i FANS: ciò avviene perché nei tessuti infiammati periferici (e soprattutto con stato importante di flogosi) si producono in quantità elevate molecole di idroperossidi le quali lo inattivano per reazioni di ossidazione diretta ed indiretta⁵⁷.

Chimicamente è un derivato para-aminofenolo.

In figura 7 la relativa formula.

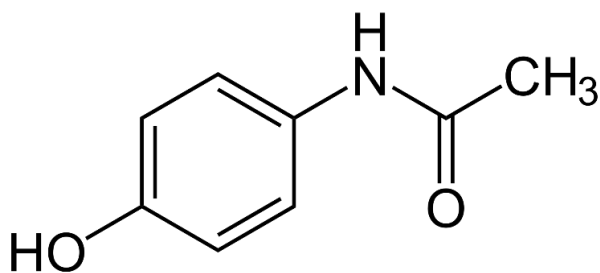


Figura 7 la formula del paracetamolo

L'azione analgesica come recentemente è stato evidenziato riconosce quale principale meccanismo la sua metabolizzazione in N-acil fenolamina (AM404), che agisce sui recettori vanilloidi TRPV1 e dei cannabinoidi CB1 nel cervello e nei terminali delle fibre C nel corno dorsale spinale.

La mancanza di attività antiflogistica alle dosi terapeutiche è dovuta all'inibizione selettiva della sintesi delle prostaglandine, mentre l'azione analgesica del paracetamolo è dovuta sia alla inibizione della ciclo - ossigenasi delle terminazioni nervose periferiche che blocca l'insorgenza dell'impulso dolorifico; sia alla riduzione delle interconnessioni neuronali

⁵⁷Goodman - Gilman - Brunton - Hilal Dandan - Knollmann *Goodman and Gilman - Le basi farmacologiche della terapia* XIII Edizione Farmacologia Zanichelli 2019

dello stimolo nocicettivo con conseguente interferenza nella trasmissione midollo spinale-corteccia, sia, in ultimo ma non per ultimo, attivazione delle vie discendenti serotoninergiche di modulazione sulle afferenze primarie nocicettive.

Un rischio correlato col suo utilizzo è rappresentato dal sovradosaggio.

Dosi superiori a quattori grammi⁵⁸/die, infatti, per un adulto > 70Kg senza patologie renali o epatiche conclamate, sono considerate pericolose per la possibile tossicità epatica.⁵⁹ Ovviamente, in caso di pazienti con patologie epatiche o renali, la dose tossica è più bassa. Per questo motivo, il dosaggio giornaliero massimo raccomandato negli alcolisti non deve superare mai i 2,5 grammi.

In caso di sovradosaggio il paracetamolo presenta tossicità anche renale e come antidoto in caso di avvelenamento si usa l'acetilcisteina a dosaggio elevato oppure il glutathione ridotto. Il paracetamolo viene metabolizzato principalmente nel fegato (e in minor misura nei reni e nell'intestino) e trasformato in glucuronoconiugati e solfati eliminati in seguito con le urine.

Una piccola parte della dose terapeutica viene metabolizzata per la via del complesso degli isoenzimi Citocromo P450 quando si ottiene un metabolita altamente reattivo e tossico: il NAPQI (N-acetil-parabenzochinone-immina), inattivato tramite reazioni di coniugazione con il glutathione.

Quindi a ben vedere era noto sin dal secolo scorso che il paracetamolo sia soltanto un farmaco antidolorifico e antipiretico con nessuna o scarsa azione antinfiammatoria appartenendo infatti ad altra classe di farmaci.

Inoltre, le prove scientifiche presenti nel 2020⁶⁰ mettevano in evidenza che il paracetamolo riducesse il glutathione e proprio in quell'anno si era focalizzata l'attenzione sul ruolo del glutathione (GSH)⁶¹, un importante antiossidante naturale prodotto dalle cellule e la progressione di COVID-19.

⁵⁸ Secondo AIFA la dose giornaliera da non superare è 3 grammi al giorno (1 gr ogni 8 ore) mentre la FDA e altre agenzie indicano la dose di 4 grammi da non superare.

⁵⁹ *International Non-Proprietary Name for Pharmaceutical Preparations (Recommended List #4)*, in *WHO Chronicle*, vol. 16, n. 3, marzo 1962, pp. 101-111.

⁶⁰ Piero Sestili, Carmela Fimognari *Paracetamol-Induced Glutathione Consumption: Is There a Link With Severe COVID-19 Illness?* *Front Pharmacol*. 2020 Oct 7;11:579944. doi: 10.3389/fphar.2020.579944

⁶¹ Zhongcheng Shi, Carlos A Puyo. *N-Acetylcysteine to Combat COVID-19: An Evidence Review Ther Clin Risk Manag*. 2020 Nov 2;16:1047-1055. doi: 10.2147/TCRM.S273700

Pertanto, la potenziale riduzione del glutathione avrebbe dovuto porre l'attenzione del Comitato Scientifico del Ministero su tale effetto del paracetamolo e sul potenziale rischio della malattia.

Peraltro, le prove scientifiche disponibili sempre nel 2020⁶² e poi confermate anche nel 2021⁶³ mettevano in evidenza che l'uso di N-acetil-L-cisteina (NAC), un precursore del glutathione ridotto, fosse in altre malattie virali come l'influenza, ma anche nel COVID-19 un utile supporto.

Anzi, a ben vedere, l'utilità dimostrata della NAC nella terapia adiuvante, di fatto, rendeva potenzialmente a rischio l'uso del paracetamolo.

8. SI POTEVANO INDICARE ALTRE TERAPIE DOMICILIARI?

Molteplici sono i lavori pubblicati nel 2020, 2021 e 2022 che tendono a riportare studi nei quali si presentano e confrontano i farmaci da usare per trattare i pazienti con COVID-19 anche alla luce del meccanismo patogenetico della malattia.

L'articolo di Binh T Ngo e collaboratori dal titolo *The time to offer treatments for COVID-19*⁶⁴ descrive le fasi della malattia ovvero:

incubazione → fase di replicazione virale → fase infiammatoria (quando la risposta immunitaria è dominante) → fase tardiva/"tail".

Alla luce di tali fasi gli autori dichiarano che:

⁶² Silvio De Flora, Roumen Balansky, Sebastiano La Maestra. *Rationale for the use of N-acetylcysteine in both prevention and adjuvant therapy of COVID-19* The FASEB (Federation of American Societies for Experimental Biology) Journal. 2020;34:13185-13193. DOI 10.1096/fj.202001807

⁶³ Asimina Dominari, Donald Hathaway III, Abdulhusein Kapasi, Trissa Paul, Sarabjot Singh Makkar, Valeria Castaneda, Sirisha Gara, Bishnu Mohan Singh, Kuchalambal Agadi, Maliha Butt, Varadha Retnakumar, Spandana Chittajallu, Rahima Taugir, Muhammad Khawar Sana, Manish KC, Sarah Razzack, Niala Moallem, Alina Alvarez, Michael Talalaev. *Bottom-up analysis of emergent properties of N-acetylcysteine as an adjuvant therapy for COVID-19*. World J Virol 2021 March 25; 10(2): 34-52 DOI: 10.5501/wjv.v10.i2.34

⁶⁴ Binh T Ngo, Paul Marik, Pierre Kory, Leland Shapiro, Raphael Thomadsen, Jose Iglesias, Stephen Dittmore, Marc Rendell, Joseph Varon, Michael Dubé, Neha Nanda, Gino In, Daniel Arkfeld, Preet Chaudhary, Vito M Campese, Diana L Hanna, David E Sawcer, Glenn Ehresmann, David Peng, Mirosław Smogorewski, April Armstrong, Rajkumar Dasgupta, Fred Sattler, Denise Brennan-Rieder, Cristina Mussini, Oriol Mitja, Vicente Soriano, Nicolas Peschanski, Gilles Hayem, Marco Confalonieri, Maria Carmela Piccirillo, Antonio Lobo-Ferreira, Iraldo Bello Rivero, Mika Turkia, Eivind H Vingevoll, Daniel Griffin, Ivan En Hung *The time to offer treatments for COVID-19* Expert Opin Investig Drugs. 2021 Mar 15:1-14. doi: 10.1080/13543784.2021.1901883

- nella fase di replicazione virale **precoce**, gli antivirali hanno più probabilità di essere efficaci (*"antiviral treatments ... are indicated during the period of viral replication"*);
- nella fase infiammatoria tardiva, l'efficacia degli antivirali è sostanzialmente minore⁶⁵ e quindi sarebbero più indicati farmaci immunomodulatori, steroidi, anticoagulanti.

Quindi per un paziente "a domicilio" nella fase di replicazione virale sarebbe stato logico considerare l'introduzione precoce di trattamento ad azione antivirale, soprattutto se presenti fattori di rischio per progressione di malattia, piuttosto che la vigile attesa e il paracetamolo; quest'ultimo infatti non ha alcuna azione antivirale e come è possibile valutare dalla descrizione del farmaco di cui al paragrafo precedente per la sua farmacocinetica e azioni chimica non presenta nessun impatto sulla malattia in quanto né agisce sulla replicazione virale né agisce sulla tempesta citochinica.

Pertanto l'azione degli antivirali sulla replicazione virale di SARS-CoV-2, se usati precocemente, trova riscontro e prove scientifiche anche nella letteratura successiva alla data del 2022^{66,67,68}.

Da un punto di vista razionale, inoltre, laddove non si fosse iniziata una terapia antivirale precoce, sarebbe stato necessario individuare requisiti specifici e tempestivi per monitorare l'andamento della malattia nei pazienti paucisintomatici al fine di evitarne la progressione della malattia, come per esempio nei pazienti piretici anche la rilevazione dei parametri biochimici già citati a pagina 24 e 25.

Parte prevalente della letteratura scientifica invece documenta che durante i sintomi iniziali della COVID-19 i FANS, possono avere, se somministrati entro 72 ore dalla diagnosi e/o

⁶⁵ NIH COVID-19 Treatment Guidelines July 17, 2020

⁶⁶ Neil R Aggarwal, Laurel E Beaty, Tellen D Bennett, Lindsey E Fish, Jason R Jacobs, David A Mayer, Kyle C Molina, Jennifer L Peers, Douglas B Richardson, Seth Russell, Alejandro Varela, Brandon J Webb, Matthew K Wynia, Mengli Xiao, Nichole E Carlson, Adit A Ginde *Real-world use of nirmatrelvir-ritonavir in COVID-19 outpatients during BQ.1, BQ.1.1., and XBB.1.5 predominant omicron variants in three U.S. health systems: a retrospective cohort study* Lancet Reg Health Am. 2024 Feb 9;31:100693. doi: 10.1016/j.lana.2024.100693

⁶⁷ Meital Zur, Thalia Peselev, Stav Yanko, Victoria Rotshild, Ilan Matok *Efficacy and safety of antiviral treatments for symptomatic COVID-19 outpatients: Systematic review and network meta-analysis* Antiviral Res. 2024 Jan;221:105768. doi: 10.1016/j.antiviral.2023.105768. Epub 2023 Dec 5

⁶⁸ Kyle C Molina, Brandon J Webb, Victoria Kennerley, Laurel E Beaty, Tellen D Bennett, Nichole E Carlson, David A Mayer, Jennifer L Peers, Seth Russell, Matthew K Wynia, Neil R Aggarwal, Adit A Ginde *Real-world evaluation of early remdesivir in high-risk COVID-19 outpatients during Omicron including BQ.1/BQ.1.1/XBB.1.5* BMC Infect Dis. 2024 Aug 8;24:802. doi: 10.1186/s12879-024-09708-z

primi sintomi (e mai in forme associate), un'azione antinfiammatoria per i soli pazienti asintomatici o paucisintomatici⁶⁹.

Tuttavia, sull'uso dei FANS si segnalano anche posizioni differenti e la letteratura documenta che metanalisi e studi di coorte non hanno mostrato un aumento significativo del rischio di ospedalizzazione o morte nei pazienti esposti a FANS rispetto ai non esposti. Alcune analisi suggeriscono addirittura nessuna differenza o un possibile lieve beneficio su alcuni *outcome*, ma i risultati sono ancora eterogenei^{70,71}.

Inoltre, non ci sono evidenze solide rispetto al concetto che l'uso di FANS in ambito domiciliare peggiori l'evoluzione della COVID-19⁷² né tanto meno che sia il trattamento di elezione in caso di replicazione virale SARS-CoV-2 in pazienti paucisintomatici.

Almeno non per tutti i FANS.

Fra i FANS, infatti, merita approfondimento e menzione l'indometacina che possiede una documentata azione antivirale^{73,74}.

Uno studio italiano pubblicato nel 2021, ha infatti dimostrato che, quando si interveniva con la terapia con indometacina entro i primi tre giorni dall'inizio dei sintomi della malattia, si guariva più rapidamente e senza nessuna ospedalizzazione, rispetto, invece, a quando si interveniva dal quarto giorno in poi dall'inizio dei sintomi.

Il trattamento con indometacina, in questo studio, è stato associato anche a due sostanze naturali, della classe dei polifenoli, con forte potere antiossidante e dimostrata azione

⁶⁹ Fazio S, Grimaldi S, D'Emilio M, Mangiagalli A, Affuso F. Retrospective Study on the Benefits of Early Anti-Inflammatory Treatment in COVID-19 Outpatients. *American Journal of Biomedical Science & Research*. 2022.

⁷⁰ Nicholas Moore, Pauline Bosco-Levy, Nicolas Thurin, Patrick Blin, Cécile Droz-Perroteau. *NSAIDs and COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Meta-Analysis Drug Saf*. 2021 Sep;44(9):929-938. doi: 10.1007/s40264-021-01089-5. Epub 2021 Aug 2.

⁷¹ Justin T. Reese, Ben Coleman, Lauren Chan, Hannah Blau, Tiffany J. Callahan, Luca Cappelletti, Tommaso Fontana, Katie R. Bradwell, Nomi L. Harris, Elena Casiraghi, Giorgio Valentini, Guy Karlebach, Rachel Deer, Julie A. McMurry, Melissa A. Haendel, Christopher G. Chute, Emily Pfaff, Richard Moffitt, Heidi Spratt, Jasvinder A. Singh, Christopher J. Mungall, Andrew E. Williams and Peter N. Robinson. *NSAID use and clinical outcomes in COVID-19 patients: a 38-center retrospective cohort study*. *Virology Journal* (2022) 19:84 <https://doi.org/10.1186/s12985-022-01813-2>

⁷² Pamela Kushner, Bill H McCarberg, Laurent Grange, Anton Kolosov, Anela Lihic Haveric, Vincent Zucal, Richard Petruschke, Stephane Bissonnette *The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in COVID-19*. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2022 Sep 21;32:35. doi: 10.1038/s41533-022-00300-z

⁷³ Carla Amici, Antonino Di Caro, Alessandra Ciucci, Lucia Chiappa, Concetta Castilletti, Vito Martella, Nicola Decaro, Canio Buonavoglia, Maria R Capobianchi, M Gabriella Santoro *Indomethacin has a potent antiviral activity against SARS coronavirus* *Antivir Ther*. 2006;11(8):1021-30.

⁷⁴ Tianhong Xu, Xuejuan Gao, Zengbin Wu, Douglas W. Selinger, and Zichen Zhou. *Indomethacin has a potent antiviral activity against SARS CoV-2 in vitro and canine coronavirus in vivo*. *BioRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.01.017624>;

antivirale nei confronti di SARS-COV-2, per potenziare in maniera sinergica l'azione della indometacina.

I risultati, sia pure derivati da uno studio osservazionale retrospettivo, sono stati molto soddisfacenti, evidenziando una notevole efficacia del trattamento quando esso era iniziato entro i primi tre giorni dall'inizio dei sintomi⁷⁵.

Da un punto di vista farmacologico⁷⁶ l'indometacina è un FANS che agisce bloccando le cicloossigenasi (COX-1 e COX-2⁷⁷) e quindi la sintesi di prostaglandine (mediatori dell'infiammazione).

Piuttosto del suo effetto antinfiammatorio classico, diversi studi (in vitro e in modelli animali) hanno mostrato che l'indometacina⁷⁸ potrebbe avere anche un'azione antivirale diretta contro il coronavirus:

- inibizione della replicazione virale⁷⁹ (blocco della proteasi NSP7⁸⁰/NSP8);
- riduzione del rilascio di citochine infiammatorie ("tempesta citochinica");
- modulazione della risposta infiammatoria polmonare.

Nell'insieme gli studi citati conducono a ritenere che un tale approccio che sostituisse completamente l'uso del paracetamolo avrebbe potuto ridurre drasticamente il tasso di ospedalizzazione dei pazienti e degli outcome sfavorevoli quale anche l'exitus⁸¹.

D'altronde, a differenza dell'uso del paracetamolo, l'uso precoce nelle 72 ore del FANS anche ad azione antivirale⁸² è anche intellettualmente coerente con il meccanismo

⁷⁵ Fazio S, Bellavite P, Zanolin E, McCullough PA, Pandolfi S, Affuso F. *Retrospective Study of Outcomes and Hospitalization Rates of Patients in Italy with a Confirmed Diagnosis of Early COVID-19 and Treated at Home Within 3 Days or After 3 Days of Symptom Onset with Prescribed and Non-Prescribed Treatments Between November 2020 and August 2021*. Med Sci Monit. 2021 Dec 30;27:e935379. doi: 10.12659/MSM.935379. PMID: 34966165; PMCID: PMC8725339.

⁷⁶ Goodmann and Gilman *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 14th Edition 23 dicembre 2022

⁷⁷ Tramontozzi C, Riccio A, Pauciullo S, La Frazia S, Rossi A, Santoro MG. *Indomethacin inhibits human seasonal coronaviruses at late stages of viral replication in lung cells: Impact on virus-induced COX-2 expression*. J Virus Erad. 2024 Sep 1;10(3):100387. PMID: 39399815

⁷⁸ Marinella MA. *Indomethacin and resveratrol as potential treatment adjuncts for SARS-CoV-2/COVID-19*. Int J Clin Pract. 2020;74(9):e13535. PMID: 32412158.

⁷⁹ Shekhar N, Kaur H, Sarma P, Prakash A, Medhi B. *Indomethacin: an exploratory study of antiviral mechanism and potency in alleviating the damage caused by SARS-CoV-2 and discusses the experimental and clinical efficacy in recent studies*. PMID: 3463277

⁸⁰ Desantis J, et al. *Indomethacin-based PROTACs as pan-coronavirus antiviral ...* PMID: 34534839

⁸¹ Fazio S, Bellavite P. *"Early Multi-Target Treatment of Mild-to-Moderate COVID-19, Particularly in Terms of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Indomethacin"*. BioMed. 2023;3(1):177-194. DOI:10.3390/biomed3010015.

⁸² Fazio S et al. *"Retrospective Study of Outcomes and Hospitalization Rates of Patients in Italy ... Treated at Home Within 3 Days or After 3 Days of Symptom Onset"*. Med Sci Monit. 2021; 27:e935379. PMID: 34966165.

patogenetico della malattia che generando una infiammazione determina i danni all'epitelio polmonare e vascolare⁸³.

Anche alla luce del dibattito emerso in seno alla Commissione, su sostanze efficaci a contrastare o fermare l'infezione, per completezza di esposizione, si riporta l'esistenza sul sito non peer-reviewed "c19early.org" di 18 studi clinici (randomizzati controllati/RCT), di cui 2 disponibili già nel 2020, ed un altro disponibile dal 1 gennaio 2021, che hanno riscontrato benefici legati all'utilizzo dello Iodopovidone⁸⁴.

Sempre per completezza si richiama la possibilità di utilizzare Zinco, N-acetilcisteina (NAC), lattoferrina, tarassaco, vitamina C e vitamina D in relazione alla terapia domiciliare della COVID-19⁸⁵.

Diversi studi sia del 2020 sia del 2021 ipotizzavano, infatti, la plausibilità biologica di utilizzare insieme con le terapie standard anche i micronutrienti⁸⁶.

Vi sono inoltre diversi studi, tra cui anche due italiani^{87,88}, in particolare, sull'uso della quercitina⁸⁹ la cui efficacia è stata dimostrata anche successivamente da metanalisi.^{90,91}

⁸³ Luca Carsana, Aurelio Sonzogni, Ahmed Nasr, Roberta Simona Rossi, Alessandro Pellegrinelli, Pietro Zerbi, Roberto Rech, Riccardo Colombo, Spinello Antinori, Mario Corbellino, Massimo Galli, Emanuele Catena, Antonella Tosoni, Andrea Gianatti, Manuela Nebuloni *Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study*. Lancet Infect Dis 2020; 20: 1135–40 Published Online June 8, 2020 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30434-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30434-5)

⁸⁴ *Povidone-Iodine reduces COVID-19 risk: real-time meta-analysis of 22 studies @CovidAnalysis*, December 2025, Version 39, c19early.org/pmeta.html.

⁸⁵ Seth R Bauer, Aanchal Kapoor, Mary Rath, Suma A Thomas. *What is the role of supplementation with ascorbic acid, zinc, vitamin D, or N-acetylcysteine for prevention or treatment of COVID-19?* Cleve Clin J Med. 2020 Jun 8. doi: 10.3949/ccjm.87a.ccc046

⁸⁶ Salvatore Corrao, Raffaella Mallaci Bocchio, Marika Lo Monaco, Giuseppe Natoli, Attilio Cavezzi, Emidio Troiani, Christiano Argano *Does Evidence Exist to Blunt Inflammatory Response by Nutraceutical Supplementation during COVID-19 Pandemic? An Overview of Systematic Reviews of Vitamin D, Vitamin C, Melatonin, and Zinc*. Nutrients. 2021 Apr 12;13(4):1261. doi: 10.3390/nu13041261.

⁸⁷ Di Pierro F, Khan A, Bertuccioli A, Maffioli P, Derosa G, Khan S, et al. Quercetin Phytosome(R) as a potential candidate for managing COVID-19. Minerva Gastroenterol (Torino) 2021;67:190-195. (Epub: ottobre 2020)doi: 10.23736/S2724-5985.20.02771-3;

⁸⁸ Di Pierro F, Iqtadar S, Khan A, Ullah Mumtaz S, Masud Chaudhry M, Bertuccioli A, et al. Potential Clinical Benefits of Quercetin in the Early Stage of COVID-19: Results of a Second, Pilot, Randomized, Controlled and Open-Label Clinical Trial. Int J Gen Med 2021;14:2807-2816; doi: 10.2147/IJGM.S318949.

⁸⁹ Pawan K. Agrawal, Chandan Agrawal, Gerald Blunden *Quercetin: Antiviral Significance and Possible COVID-19 Integrative Considerations*. Natural Product Communications Volume 15, Issue 12, December 2020 <https://doi.org/10.1177/1934578X20976293>

⁹⁰ Ziaei S, Alimohammadi-Kamalabadi M, Hasani M, Malekahmadi M, Persad E, Heshmati J. The effect of quercetin supplementation on clinical outcomes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. Food Sci Nutr 2023;11:7504-7514, doi: 10.1002/fsn3.3715;

⁹¹ Cheema HA, Sohail A, Fatima A, Shahid A, Shahzil M, Ur Rehman ME, et al. Quercetin for the treatment of COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. Rev Med Virol 2023;33:e2427, doi: 10.1002/rmv.2427.

Nel 2024 uno studio ha infine dimostrato che l'integrazione di trattamenti convenzionali con micronutrienti può migliorare i sintomi clinici e la gravità della malattia da coronavirus (COVID-19).

Tuttavia, le prove disponibili sono limitate e i risultati sono stati contraddittori, tale che sono necessarie ulteriori indagini per verificare il potenziale terapeutico di questi integratori⁹².

Si può però affermare con certezza che l'uso appropriato di questi integratori non abbia sicuramente evidenziato effetti nocivi tali da sconsigliarne l'utilizzo in associazione con i farmaci tradizionali.

9. CONCLUSIONI

L'approccio di vigile attesa e paracetamolo indicato dalla prima circolare del 30 novembre 2020 non ha tenuto conto delle prove scientifiche effettivamente a disposizione nella letteratura scientifica dando, dunque, delle indicazioni non supportate da prove di efficacia e ponendo quindi a rischio di evoluzione di malattia i pazienti paucisintomatici a domicilio. Confusiva è stata poi l'allegata scheda dell'AIFA rispetto alle indicazioni operative del documento a firma dei direttori del Ministero della prima nota ministeriale del novembre 2020.

Va anche però ricordato che il comitato tecnico scientifico fu nominato il 5 febbraio 2020 e che il 27 maggio 2020 fu pubblicata una revisione sistematica sulla terapia farmacologica nei casi di COVID 19⁹³, offrendo ai clinici una panoramica di opzioni e relative prove scientifiche di efficacia.

Tuttavia, tale lavoro non era un RCT, in quanto studi sperimentali sull'utilizzo di farmaci specifici per il COVID sono successivi alla I e II ondata.

⁹² Anabel González-Acedo, Francisco Javier Manzano-Moreno, Enrique García-Recio, Concepción Ruiz, Elvira de Luna-Bertos, Víctor Javier Costela-Ruiz. *Assessment of Supplementation with Different Biomolecules in the Prevention and Treatment of COVID-19* Nutrient. 2024 Sep 11;16(18):3070. doi: 10.3390/nu16183070.

⁹³ David C. Fajgenbaum, Johnson S. Khor, Alexander Gorzewski, Mark-Avery Tamakloe, Victoria Powers, Joseph J. Kakkis, Mileva Repasky, Anne Taylor, Alexander Beschloss, Laura Hernandez-Miyares, Beatrice Go, Vivek Nimgaonkar, Madison S. McCarthy, Casey J. Kim, Ruth-Anne Langan Pai, Sarah Frankl, Philip Angelides, Joanna Jiang, Rozena Rasheed, Erin Napier, Duncan Mackay, Sheila K. Pierson *Treatments Administered to the First 9152 Reported Cases of COVID-19: A Systematic Review*. Infect Dis Ther (2020) 9:435-449 <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00303->

Però sul tema del trattamento dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2 furono identificati 2706 articoli nel periodo 1 dicembre 2019 e 27 marzo 2020.

Appare evidente che gli elementi presenti in letteratura avrebbero potuto indurre la pubblicazione di indicazioni operative da parte del Ministero sicuramente più tempestive e certamente, vista la data della effettiva pubblicazione, più adeguate alle esperienze e alle prove pubblicate fino a novembre 2020. Anche alla luce dei dati di mortalità registrati peggiori rispetto agli Paesi europei.

Tali affermazioni sono supportate anche dal fatto che, sin dal 2006, era noto con l'articolo pubblicato da Amici C. e collaboratori, dal titolo *"Indomethacin has a potent antiviral activity against SARS coronavirus"*, pubblicato sulla rivista Antiviral Therapy, l'effetto della indometacina e la sua efficacia sulla SARS, è evidente quindi che di tale articolo il Ministero della Salute doveva tenere conto.

Inoltre, in tutte e tre le circolari, sebbene venisse ben riportato quanto emerso in letteratura circa il meccanismo infiammatorio dell'infezione e il danno endoteliale prodotto con la relativa gravità, appare non ben comprensibile la motivazione per la quale sia stata data una indicazione alla vigile attesa e ad una terapia meramente sintomatica con altrettanto generiche indicazioni alle "periodiche" misurazioni da monitorare della saturazione non indicando invece come effettuare un efficace monitoraggio atto ad intercettare tempestivamente i danni polmonari nè suggerendo con un puntuale protocollo i farmaci che avrebbero dovuto contrastare precocemente la replicazione virale e la progressione della infiammazione verso la tempesta citochinica, dunque ad azione per lo più antivirale.

Si deve ricordare anche che, nel giugno 2020, era già stato pubblicato sulla rivista The Lancet Infectious Diseases il lavoro di Carsana e collaboratori dal titolo *"Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study"* sul risultato delle autopsie dei morti per la COVID-19 e sul relativo meccanismo di danno polmonare e endoteliale.

Infine, dal 2020 le fasi della malattia erano ben note e l'AIFA aveva anche utilizzato per la scheda tecnica sull'uso delle eparine a basso peso molecolare, la eloquente figura già presentata a pagina 13, ovvero la figura 3 che di seguito si richiama:

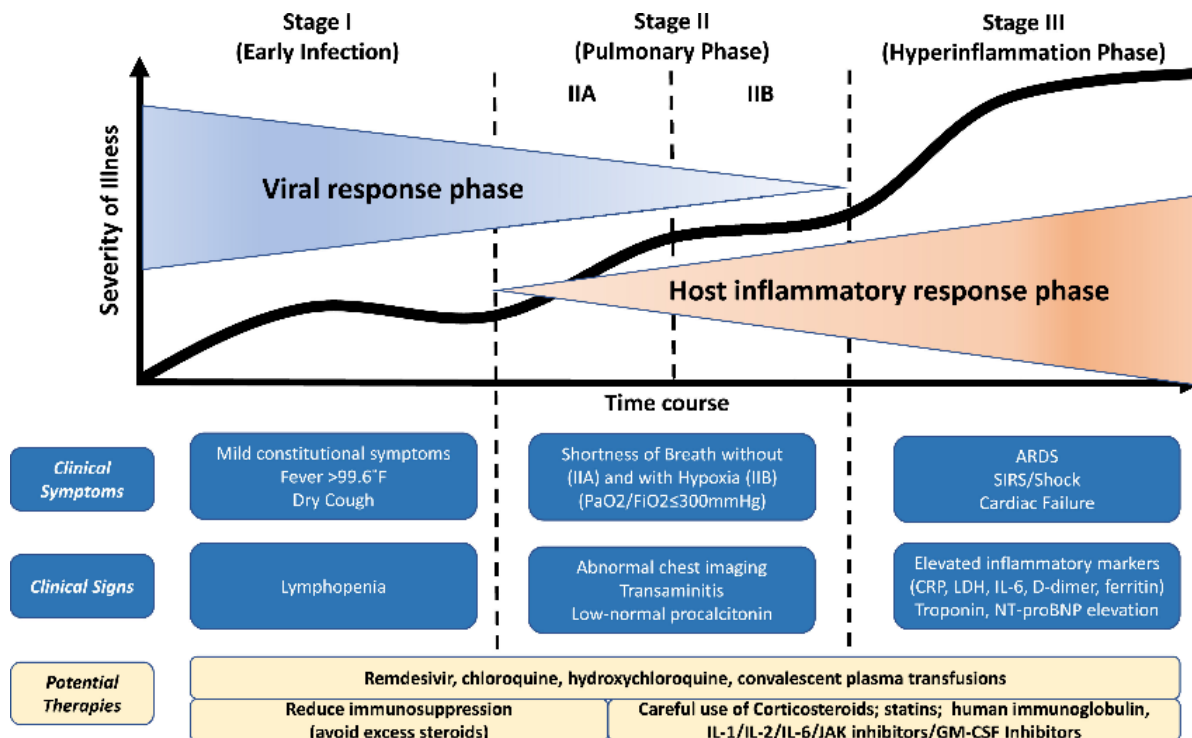


Figura 3 Schema tratto dall'articolo Hasan et al. *COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal*

Eppure, le circolari ministeriali del 2021 e del 2022 non hanno tenuto conto delle ulteriori prove pubblicate in letteratura e delle prove raccolte nelle strutture sanitarie italiane con le autopsie e con la gestione dei pazienti a domicilio che avrebbero dovuto indurre scelte diverse nell'indicare il trattamento dei pazienti pausintomatici affinché i meccanismi di replicazione virale con la sola vigile attesa e terapia sintomatica non inducessero la transizione della malattia da non sintomatica a sintomatica, con tutte le complicanze sugli organi target e dunque il rischio di *exitus* e relativo aumento rischio di mortalità nella popolazione.

Vale la pena infatti qui ricordare che secondo il rapporto congiunto di Istituto Nazionale di Statistica e Istituto Superiore di Sanità, nel periodo compreso tra febbraio 2020 e il 30 novembre 2020 in Italia si sono registrati:

- 57.647 decessi di persone positive al COVID-19.
- Nello stesso periodo, la mortalità totale ha mostrato un eccesso di circa 84.000 morti rispetto alla media 2015-2019.

Al 29 novembre 2020, il bollettino ufficiale riportava invece:

- 54.904 decessi totali attribuiti al COVID-19 dall'inizio della pandemia in Italia.

La differenza tra 54.904 e 57.647 dipende dal fatto che il rapporto ISTAT-ISS include consolidamenti successivi dei dati fino al 30 novembre 2020.

Inoltre, nel periodo compreso tra febbraio 2020 e aprile 2021, l'Italia è stata uno dei paesi europei con la mortalità da COVID-19 più elevata, soprattutto nella prima fase della pandemia.

Dobbiamo sottolineare, infatti, che i meccanismi patogenetici della COVID-19 indicano che l'utilizzo di farmaci ad azione antivirale e anticitochinica in uso precoce dall'esordio della malattia potevano ridurre la mortalità soprattutto nei pazienti più fragili.

La vigile attesa richiesta dalle circolari del 2020 e del 2021 è stata declinata nel controllo della saturazione fino ad una modificazione al 92% non tenendo conto che la modificazione della saturazione era l'epifenomeno dei danni che si stavano esplicando con le azioni infiammatorie in atto con i relativi danni dapprima locali quindi sistemici, non tenendo conto degli eventuali danni permanenti che sarebbero esitati in caso di guarigione e del potenziale danno endoteliale con la ingravescente sindrome ipercoagulativa così come le autopsie hanno ampiamente dimostrato.

Occorre poi segnalare come siano emerse in seno alla commissione d'inchiesta da più auditi criticità in merito sia alla scarsa diffusione, quantomeno iniziale, dei saturimetri sia, e soprattutto, alle carenze della medicina territoriale, fortemente sottodimensionata (anche questa circostanza unanimemente denunciata) rispetto all'esigenza di far fronte al carico di pazienti da seguire, cosa che nella migliore delle ipotesi non ha consentito di monitorare ed assistere, uniformemente sul territorio nazionale, i pazienti in modo efficiente, tempestivo e appropriato.

La documentata e più volte denunciata (anche in seno alla Commissione) destrutturazione della medicina territoriale, la scarsità di medici di medicina generale, unitamente alla scarsità di saturimetri per un lungo periodo, ha determinato uno stress nella popolazione che ha ricevuto una assistenza non conforme con quanto previsto nella circolare del 2020, con la normativa vigente⁹⁴ e con i livelli essenziali delle prestazioni che il SSN avrebbe dovuto garantire, determinando un probabile danno ai cittadini.

⁹⁴ Decreto Legge del 17 marzo 2020, n. 18 (convertito in legge, con modificazioni, dall'art. 1 della L.24 aprile 2020, n. 27) e Circolare del Ministero della Salute del 3 novembre 2020 "Indirizzi operativi per l'effettuazione dei test antigenici rapidi da parte dei medici di medicina generale (MMG) e i pediatri di libera scelta (PLS)"

Infatti, quanti non sono stati visitati dalle USCA o dagli MMG tempestivamente, mentre erano in vigile attesa a domicilio, potrebbero aver provato anche un senso di abbandono e dunque di stress che impattando negativamente con il sistema immunitario ha aumentato il rischio di progressione e danno della COVID-19.

E' dimostrato infatti in letteratura che lo stress possa aumentare il rischio di infezione e gravità della malattia tramite modulazione del sistema immunitario e dei meccanismi infiammatori e coagulativi soprattutto in pazienti con malattie cardiovascolari o trombotiche preesistenti⁹⁵. Un approccio terapeutico proporzionato alle conoscenze al 30 novembre 2020 e al 26 aprile 2021 doveva indurre a identificare dalle prove di letteratura esistenti la scelta di farmaci come la indometacina atti a ridurre la progressione della malattia virale e dei relativi danni come già argomentato al paragrafo 6. Era infatti noto fin dalla prima epidemia di SARS (Amici e al, 2006) che la indometacina era particolarmente efficace sia per l'azione antinfiammatoria ma soprattutto per l'azione antivirale efficace dimostrata in vitro e in vivo e anche da uno studio cinese pubblicato il 5 aprile 2020⁹⁶.

E sicuramente nel novembre 2020, al di là di ogni ragionevole dubbio, la prescrizione di un mero antipiretico e antidolorifico come il paracetamolo, rispetto a tutte le altre possibilità terapeutiche indagate, non ha assicurato ai pazienti paucisintomatici un trattamento conforme a tutte le evidenze di letteratura e li ha invece sottoposti ad un rischio di morbilità e mortalità maggiore. Infatti, le prove scientifiche pubblicate avevano messo in evidenza come l'approccio alla malattia dovesse essere tempestivo per evitare la tempesta citochinica il cui esito poteva essere fatale e dunque un approccio di vigile attesa risulta in palese contrasto con la fisiopatogenesi della malattia. E' innegabile dalle prove della letteratura scientifica che le prime varianti del virus, una volta provocata l'alveolite, attraverso la inefficace barriera alveolo capillare, facilmente producevano anche endotelite e trombosi dei vasi polmonari propici e, entrando in circolo, spesso anche trombosi sistemiche.⁹⁷

⁹⁵ Leonardo Sandrini, Alessandro Ieraci, Patrizia Amadio, Marta Zarà, Silvia Stella Barbieri. *Impact of Acute and Chronic Stress on Thrombosis in Healthy Individuals and Cardiovascular Disease Patients* Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 7818; doi:10.3390/ijms21217818

⁹⁶ Tianhong Xu, Xuejuan Ga, Zengbin Wu, Douglas W. Selinger, and Zichen Zhou. *Indomethacin has a potent antiviral activity against SARS CoV-2 in vitro and canine coronavirus in vivo* bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.01.017624>;

⁹⁷ Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. *Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review*. JAMA. 2020 Aug 25;324(8):782-793. doi: 10.1001/jama.2020.12839. PMID: 32648899.

E' doveroso evidenziare che il Comitato tecnico scientifico nonostante i dati di mortalità e morbilità, nonché le prove scientifiche pubblicate, non ha proceduto a rettificare le indicazioni sulla vigile attesa, nonostante la pubblicazione di uno studio italiano nel dicembre 2021 nel quale emergeva chiaramente che con l'intervento nei primi tre giorni dall'inizio dei sintomi con indometacina, Quercitina ed Esperidina i pazienti non necessitavano di ospedalizzazione e il decorso della malattia era trattabile a domicilio a differenza dei pazienti trattati con la stessa terapia dal quarto giorno di malattia in poi⁹⁸.

Va infine sottolineato che nel 2022 anche uno studio indiano⁹⁹ aveva ulteriormente suffragato la efficacia della indometacina nei pazienti con COVID-19. Tuttavia, si deve osservare che anche queste prove non hanno indotto il Comitato tecnico scientifico a dare indicazioni diverse dalla vigile attesa che avrebbero potuto sicuramente offrire soluzioni tempestive ai pazienti a domicilio. In ultimo, ma non per ultimo, va ricordato che ai fini della normativa vigente in tema di responsabilità dell'esercente la professione sanitaria la presenza di circolari con denominazione in oggetto "Gestione domiciliare dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2" , **ha sicuramente indotto i medici a seguire le indicazioni operative fornite**, in quanto, la presenza di best practice, raccomandazioni di organi di governo e/o regolatori come il Ministero della Salute, non può essere ignorata (D.Lgs 158/2012 e Legge 8 marzo 2017, n. 24). **È ragionevole pertanto presumere che, in base alle prove di letteratura, il tasso di mortalità registrato in Italia, sia anche correlabile alle indicazioni fornite con le circolari del novembre 2020 e dell'aprile 2021 troppo focalizzate sull'approccio di vigile attesa e paracetamolo senza alcuna azione invece sulla fase della replicazione virale.**

Ad aggravare il quadro si aggiunga il grave ritardo con le quali si è pervenuti all'emanazione della prima circolare, che, nonostante vi fosse già letteratura scientifica a supporto, ha lasciato per lungo tempo, circa nove mesi, del tutto priva di indicazioni

⁹⁸ Fazio S, Bellavite P, Zanolin E, McCullough PA, Pandolfi S, Affuso F. *Retrospective Study of Outcomes and Hospitalization Rates of Patients in Italy with a Confirmed Diagnosis of Early COVID-19 and Treated at Home Within 3 Days or After 3 Days of Symptom Onset with Prescribed and Non-Prescribed Treatments Between November 2020 and August 2021*. Med Sci Monit. 2021 Dec 30;27:e935379. doi: 10.12659/MSM.935379. PMID: 34966165; PMCID: PMC8725339.

⁹⁹ Ravichandran R, Mohan SK, Sukumaran SK, Kamaraj D, Daivasuga SS, Ravi SOAS, Vijayaraghavalu S, Kumar RK. *An open label randomized clinical trial of Indomethacin for mild and moderate hospitalised Covid-19 patients*. Sci Rep. 2022 Apr 19;12(1):6413. doi: 10.1038/s41598-022-10370-1. Erratum in: Sci Rep. 2022 Jun 20;12(1):10389. doi: 10.1038/s41598-022-15107-8. PMID: 35440611; PMCID: PMC9016692.

terapeutiche la medicina territoriale, che non ha le possibilità di ricerca e studio e il personale di supporto presenti nelle strutture ospedaliere e universitarie.

A tal proposito si deve anche rilevare una impostazione, da parte del Ministero, eccessivamente rigorista ed attendista rispetto alle cure della COVID-19, nonostante la ricerca scientifica fosse molto in fermento sia sulle cure domiciliari che ospedaliere. Meritano quindi un riconoscimento i tanti medici che s'impegnarono a fare ricerca e studi a prescindere dagli esiti e che non sempre vennero trattati con rispetto. Su tutti si pensi al caso del plasma iperimmune portata avanti con pervicacia dal dott. De Donno¹⁰⁰ e sul quale a maggio 2020 l'ISS e l'AIFA promossero e finanziarono uno studio nazionale (TSUNAMI¹⁰¹), che non fu però affidato a Mantova, l'ospedale del Prof. De Donno, ma a Pisa all'azienda ospedaliero-universitaria guidata dal professor Francesco Menichetti¹⁰².

10 luglio 2026

Dott.ssa Simona AMATO

¹⁰⁰Cesare Perotti, Fausto Baldanti, Raffaele Bruno, Claudia Del Fante, Elena Seminari, Salvatore Casari, Elena Percivalle, Claudia Glingani, Valeria Musella, Mirko Belliato, Martina Garuti, Federica Meloni, Marilena Frigato, Antonio Di Sabatino, Catherine Klersy, Giuseppe De Donno and Massimo Franchini on behalf of The collaborative COVID-19 Plasma Task Force *Mortality reduction in 46 severe Covid-19 patients treated with hyperimmune plasma. A proof of concept single arm multicenter trial* Haematologica 2020 Volume 105(12):2834-2840 doi:10.3324/haematol.2020.261784.

¹⁰¹ Massimo Franchini, Daniele Focosi, Arturo Casadevall, Michael J Joyner, Cesare Perotti *Convalescent plasma for COVID-19. TSUNAMI is not the final word* Eur J Intern Med . 2022 Jan 7;97:116-118. doi: [10.1016/j.ejim.2022.01.016](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.01.016)

¹⁰² Francesco Menichetti, Patrizia Popoli, Maria Puopolo, Stefania Spila Alegiani, Giusy Tiseo, Alessandro Bartoloni, Giuseppe Vittorio De Socio, Sauro Luchi, Pierluigi Blanc, Massimo Puoti, Elena Toschi, Marco Massari, Lucia Palmisano, Giuseppe Marano, Margherita Chiamenti, Laura Martinelli, Silvia Franchi, Carlo Pallotto, Lorenzo Roberto Suardi, Barbara Luciani Pasqua, Marco Merli, Plinio Fabiani, Luca Bertolucci, Beatrice Borch, Sara Modica, Sara Moneta, Giulia Marchetti, Antonella d'Arminio Monforte, Laura Stoppini, Nadia Ferracchiato, Stefania Piconi, Claudio Fabbri, Enrico Beccastrini, Riccardo Saccardi, Andrea Giacometti, Sara Esperti, Piera Pierotti, Laura Bernini, Claudia Bianco, Sara Benedetti, Alessandra Lanzi, Paolo Bonfanti, Marco Massari, Spartaco Sani, Annalisa Saracino, Antonella Castagna, Luigia Trabace, Maria Lanza, Daniele Focosi, Alessandro Mazzoni, Mauro Pistello, Marco Falcone, for the TSUNAMI Study group *Effect of High-Titer Convalescent Plasma on Progression to Severe Respiratory Failure or Death in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia A Randomized Clinical Trial* JAMA Netw Open . 2021 Nov 29;4(11):e2136246. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2021.36246](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.36246)