I-RECOVER℠

POST-VACCINE TREATMENT

An approach to managing post-vaccine syndrome

March 2024



Aggiornamenti: modificato l'ordine delle terapie suggerite; aggiunto il trattamento di attivazione dei mastociti; stimolazione del nervo vago; dispositivo a microcorrente ARC.

FLCCC®
ALLIANCE

Sommario

Riepilogo delle terapie suggerite 4
Esclusione di responsabilità..... 5
Collaboratori 5
Definizione..... 5
Epidemiologia 5
Patogenesi 6
Complicazioni/lesioni causate dalle iniezioni di COVID 9
Approccio al trattamento..... 11
Test di base 12
Anticoagulazione post-vaccinazione e i tre fenotipi clinici del vaccino danneggiato... 14
Approccio provvisorio all'anticoagulazione nei fenotipi post-vaccino 16
Terapie di prima linea..... 18
Digiuno giornaliero intermittente o digiuni giornalieri periodici 18
Ivermectina (IVM) 18
Moderazione dell'attività fisica 20
L-Arginina e Vitamina C..... 21
Naltrexone a basso dosaggio (LDN) 21
Nattochinasi..... 22
Trattamento dell'attivazione dei mastociti..... 22
Luce solare e fotobiomodulazione (PBM) 23
Melatonina 24
Bromelina 24
Nigella Sativa 25
Resveratrolo o una combinazione di flavonoidi..... 25
Probiotici/prebiotici..... 26
Stimolazione del nervo vago e agonisti nicotinici 26
Terapie aggiuntive/di seconda linea 27
Terapia con ossigeno iperbarico 27
Tripla anticoagulazione 28
Vitamina D..... 28
Magnesio 28
Acidi grassi Omega-3 28
N-acetil cisteina (NAC) 29
Sildenafil 29
Spermidina..... 29
Dispositivo microcorrente ARC 29
Blu di metilene..... 30
Stimolazione cerebrale non invasiva (NIBS) 31
Vitamina C per via endovenosa..... 31
Modifica comportamentale, terapia di rilassamento, terapia di consapevolezza..... 31
Terapie di terza linea..... 32
- **Stimolazione meccanica di bassa entità 32**
- **“Ottimizzatore energetico mitocondriale” 32**
- **Corticosteroide a basso dosaggio..... 32**

Altri potenziali trattamenti 32
- **Plasmaferesi..... 32**
- **Trattamento con immunoglobuline per via endovenosa (IVIG) 32**
- **Acido valproico..... 33**
- **Ipertermia indotta e idroterapia fredda 33**
- **Pentossifillina (PTX) 34**
- **Maraviroc 34**
- **Sulforafano (polvere di germogli di broccoli)..... 34**
- **Dente di leone..... 34**
- **Terapie immunosoppressive..... 34**

Pazienti con livelli elevati di omocisteina..... 35
Adiuvanti terapeutici specifici per la malattia 35
Neuropatia delle piccole fibre (SFN)/neuropatia autonomica 35
Sintomi neurologici generalizzati/"nebbia cerebrale"/affaticamento/sintomi visivi..... 36
Depressione 36
Pazienti con DIC elevata e quelli con evidenza di trombosi..... 37
Miocardite/pericardite indotta da vaccino..... 38
Sindrome da riattivazione del virus herpes 38
Acufene..... 38
Ageusia e anosmia (perdita del gusto e dell'olfatto) 39
Paralisi di Bell/parestesia facciale/problemi visivi..... 39
Alopecia (perdita di capelli) 39
Riferimenti..... 41

Riepilogo delle terapie suggerite

Terapie di prima linea	Aggiuntivo/Seconda riga Terapie	Terapie di terza linea
Digiuno giornaliero intermittente o digiuni giornalieri periodici	Terapia con ossigeno iperbarico	Stimolazione meccanica a bassa intensità (LMMS o vibrazione dell'intero corpo)
Ivermectina (0,2-0,3 mg/kg al giorno)	Tripla anticoagulazione	"Energia mitocondriale ottimizzatore"
Moderare l'attività fisica	Vitamina D (4000-5000 unità al giorno) e Vitamina K2 (100 mcg al giorno)	Corticosteroide a basso dosaggio; 10-15 mg di prednisone al giorno per 3 settimane. Ridurre gradualmente a 10 mg al giorno e poi a 5 mg al giorno, come tollerato
L-Arginina (1,5-2 g due volte al giorno) e Vitamina C (1000 mg per via orale due o tre volte al giorno)	Magnesio (100-200 mg al giorno)	
Naltrexone a basso dosaggio (1-4,5 mg al giorno)	Acidi grassi omega-3; suggeriamo una combinazione di EPA/DHA con una dose iniziale di 1 g al giorno (EPA e DHA combinati) e aumentando fino a 4 g al giorno (di acidi grassi omega-3 attivi)	
Nattokinase (100-200 mg / 2000-4000 Unità Fibrinolitiche due volte al giorno). Aspirina a basso dosaggio (81 mg al giorno) può essere aggiunta nei pazienti a basso rischio.	N-acetil cisteina (NAC) (600-1500 mg al giorno)	
Trattamento dell'attivazione dei mastociti con bloccanti dell'istamina e stabilizzatori dei mastociti	Sildenafil con o senza L-arginina-L-citrullina	
Luce solare e fotobiomodulazione (PBM)	Spermidina; 1000-2000 mg (estratto di germe di grano) al giorno	
Melatonina (2-6 mg *rilascio lento/rilascio prolungato* prima di andare a dormire)	Dispositivo microcorrente ARC	
Bromelina (500 mg due volte al giorno) + /- N-acetil cisteina (NAC) (600 mg due volte al giorno)	Blu di metilene (10-30 mg al giorno)	
Nigella sativa (200-500 mg di olio incapsulato due volte al giorno)	Stimolazione cerebrale non invasiva (NIBS)	
Resveratrolo o una combinazione di flavonoidi (400-500 mg al giorno)	Vitamina C per via endovenosa; 25 g alla settimana, insieme a vitamina C orale 1000 mg (1 grammo) 2-3 volte al giorno	
Probiotici/prebiotici	Modifica comportamentale, terapia di rilassamento, terapia di consapevolezza e supporto psicologico	
Stimolazione del nervo vago e agonisti nicotinici		

Disclaimer

Questo documento è principalmente destinato ad assistere i professionisti sanitari nel fornire cure mediche appropriate ai pazienti danneggiati da vaccino. I pazienti devono sempre consultare un medico di fiducia prima di intraprendere qualsiasi nuovo trattamento.

Definizione

Sebbene non esista una definizione ufficiale per la "sindrome post-vaccino COVID", una correlazione temporale tra la somministrazione del vaccino COVID-19 e l'inizio o il peggioramento delle manifestazioni cliniche del paziente è sufficiente per diagnosticare un danno indotto dal vaccino COVID-19 quando i sintomi non sono spiegati da altre cause concomitanti.

Collaboratori

Questo protocollo è stato uno sforzo collaborativo che si è avvalso dell'esperienza di una dozzina di medici di fama mondiale. Il Dott. Pierre Kory e il Dott. Paul Marik ringraziano per il contributo: il Dott. Flavio Cadegiani; la dottoressa Suzanne Gazda; Scott Marsland, FNP; la dottoressa Meryl Nass; la Dott.ssa Tina Coetanei; Dott. Yusuf (JP) Saleeby; il dottor Eugene Shippen; il dottor Mobeen Syed; e il dottor Fred Wagshul.

Siamo inoltre estremamente grati alle numerose persone danneggiate dai vaccini che hanno condiviso con noi il loro feedback e le loro esperienze.

Si noti che ci sono sovrapposizioni significative tra i sintomi e le caratteristiche della sindrome COVID/long-hauler lunga e della sindrome post-vaccino. Tuttavia, una serie di caratteristiche cliniche sembrano essere caratteristiche della sindrome post-vaccino; in particolare, i sintomi neurologici gravi sembrano essere più comuni dopo la vaccinazione. Per complicare ulteriormente le cose, i pazienti con COVID lunga sono spesso anche vaccinati, rendendo più difficile la questione della definizione.

Epidemiologia

I Centers for Disease Control (CDC), i National Institutes for Health (NIH), la Food and Drug Administration (FDA) e l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) non riconoscono le lesioni post-vaccino COVID-19 come una condizione medica specifica, (1) nonostante esista uno specifico codice ICD-10. Curiosamente, il codice U12.9 è riconosciuto in Europa ma non negli Stati Uniti. Non ci sono stati studi prospettici che abbiano*classificati e registrati con precisione* l'incidenza di questa complicazione; pertanto, la vera entità della sindrome post-vaccino è sconosciuta.

La reale incidenza di eventi avversi conseguenti alle iniezioni di COVID-19, tra cui decessi e gravi lesioni da vaccino, è sconosciuta; la situazione è complicata dalla manipolazione deliberata e intenzionale dei dati (sottostima) da parte delle agenzie governative negli Stati Uniti, nel Regno Unito, in Israele e in molti altri paesi. (2, 3).

Tuttavia, i dati disponibili dimostrano in modo coerente e riproducibile un tasso di eventi avversi gravi (SAE) di circa l'8%. (2, 3) Ancora più importante, il database V-SAFE amministrato dal CDC dimostra un tasso di SAE dell'8% (https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/vsafe.html , https://icandecide.org/v-safe-data/ . Tradotto alla popolazione vaccinata degli Stati Uniti, ciò significherebbe circa 18 milioni di lesioni da vaccino. Un sondaggio Pollfish pubblicato il 4 luglio 2022 ha riportato che l'8,64% degli intervistati adulti che avevano ricevuto un vaccino COVID-19 negli Stati Uniti ha sviluppato una lesione da vaccino. Un rapporto Rasmussen pubblicato a dicembre 2022 ha riportato un tasso del 7% di SAE tra coloro che erano stati vaccinati. In una coorte nazionale di veterani statunitensi, è stata segnalata una reazione avversa nell'8,5% dei destinatari del vaccino Pfizer e nel 7,9% di coloro che avevano ricevuto il vaccino Moderna. (4)

Poiché la comunità medica tradizionale non riconosce questo grave disastro umanitario, questi pazienti sono stati evitati e negati loro l'accesso alle cure di cui hanno bisogno e che meritano. Inoltre, ci sono dati clinici, molecolari e patologici limitati su questi pazienti per informare un approccio al trattamento della condizione. Di conseguenza, il nostro approccio alla gestione dei pazienti danneggiati dal vaccino si basa sul presunto meccanismo patogenetico, sui principi farmacologici, nonché sulle osservazioni cliniche dei medici e dei pazienti stessi.

Patogenesi

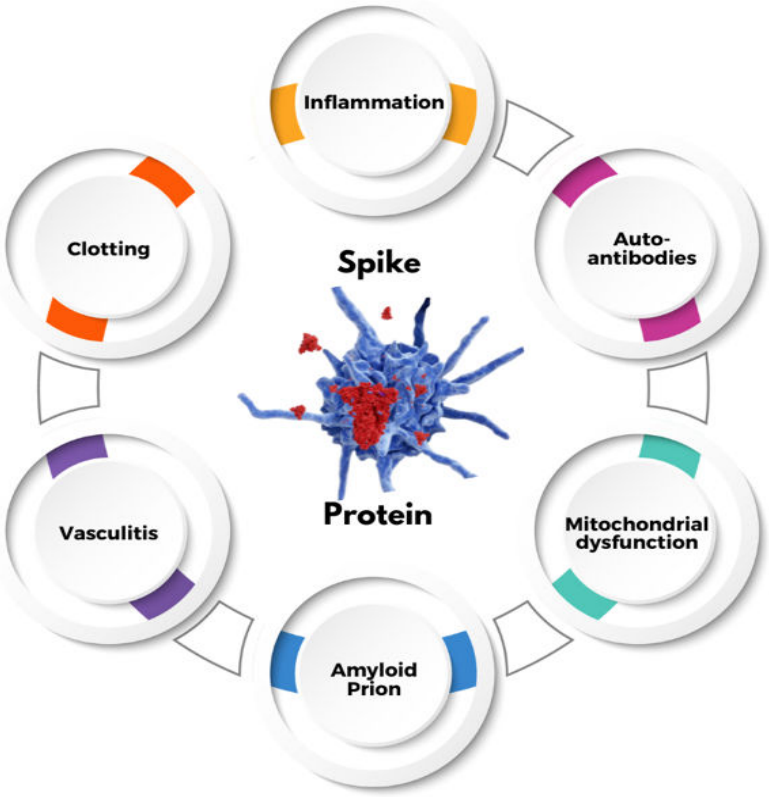
La proteina spike, in particolare il segmento S1, è probabilmente il principale fattore patogenetico che porta alla sindrome post-vaccino (vedere figura 1). (4-6) La proteina S1 è profondamente tossica. Molteplici processi patofisiologici intersecanti e sovrapposti contribuiscono probabilmente al vasto spettro di danni da vaccino: (1, 7)

- La reazione acuta e immediata (entro minuti o ore) è probabilmente il risultato di una reazione di ipersensibilità acuta di tipo I mediata da IgE. La risposta di tipo I può essere dovuta ad anticorpi preformati contro mRNA, polietilenglicole (PEG) (8, 9) o altri componenti della particella nano-lipidica. Inoltre, il PEG attiva molteplici "componenti del complemento", la cui attivazione può essere responsabile sia di anafilassi che di collasso cardiovascolare. (9-11) Uno studio prospettico su 64.900 dipendenti sanitari, in cui le reazioni alla loro prima vaccinazione mRNA sono state attentamente monitorate, ha rilevato che il 2,1% dei soggetti ha riportato reazioni allergiche acute. (12)
- La miocardite acuta/sindrome della morte cardiaca improvvisa che si verifica dopo la vaccinazione (entro poche ore o 48 ore), osservata in particolare nei giovani atleti, può essere causata da una “cardiomiopatia da stress” dovuta alle catecolamine eccessive prodotte dalla midollare del surrene in risposta alle aberrazioni metaboliche indotte dalla proteina spike. (13)
- La miocardite subacuta e cronica è probabilmente il risultato di una risposta infiammatoria indotta dalla proteina spike mediata da periciti e macrofagi. (14, 15)
- I danni subacuti (giorni) e cronici (settimane o anni) correlati al vaccino derivano probabilmente dagli effetti sovrapposti di una risposta infiammatoria indotta da S1, dalla produzione di autoanticorpi, dall'attivazione della cascata della coagulazione e dalla riattivazione virale secondaria.
- La risposta infiammatoria è mediata dall'attivazione delle cellule mononucleate indotta dalla proteina spike in quasi tutti gli organi del corpo, ma coinvolge in modo particolare il cervello, il cuore e gli organi endocrini.

- Nei pazienti con COVID lungo e in quelli sottoposti a vaccinazione la proteina spike può circolare nel sangue per un periodo che può arrivare fino a 15 mesi. (16-18) La proteina spike inibisce l'attività delle cellule natural killer (NK), (19-22) delle cellule T citotossiche e inibisce l'autofagia (23); questo potrebbe spiegare la persistenza della proteina spike.

- Le nanoparticelle lipidiche (LNP) stesse sono altamente pro-infiammatorie, come evidenziato dall'eccessiva infiltrazione dei neutrofili, dall'attivazione di diversi percorsi infiammatori e dalla produzione di varie citochine e chemiochine infiammatorie. (24-26)
- Neuro-COVID, le manifestazioni neurologiche correlate alla proteina spike, sono legate alla complessa interazione tra neuroinfiammazione, (27) produzione di proteine amiloidi e prioni, autoanticorpi, trombosi microvascolare e disfunzione mitocondriale.

Figura 1. Patofisiologia complessa della malattia indotta dal vaccino spike



La proteina spike del SARS-CoV-2 ha un'ampia omologia di sequenza con molteplici proteine umane endogene e potrebbe preparare il sistema immunitario allo sviluppo di malattie sia autoinfiammatorie che autoimmuni. (11) Come conseguenza del mimetismo molecolare con la proteina spike, è stato segnalato uno spettro diversificato di autoanticorpi. Questi autoanticorpi sono la probabile causa della sindrome di Guillain-Barré (GBS), della mielite trasversa, della trombocitopenia immune e della neuropatia delle piccole fibre (SFN)/neuropatia autonomica. (28-35)

Molti di questi anticorpi sono diretti contro i recettori della membrana cellulare accoppiati alle proteine G. Gli anticorpi antineuronali contribuiscono probabilmente alla miriade di riscontri neurologici. La SFN/neuropatia autonomica sembra essere un disturbo caratteristico in seguito alla vaccinazione ed è fortemente associata a una vasta gamma di autoanticorpi. Inoltre, gli autoanticorpi possono causare una serie di sindromi specifiche, tra cui la sindrome da antifosfolipidi, il lupus eritematoso sistemico (LES), l'artrite reumatoide, ecc.

La proteina spike è altamente trombogenica, attivando direttamente la cascata della coagulazione; inoltre, il percorso della coagulazione è avviato tramite mediatori infiammatori prodotti da cellule mononucleate e piastrine. (6) L'attivazione della cascata della coagulazione porta sia a grandi coaguli (che causano ictus ed embolie polmonari) sia a micro coaguli (che causano microinfarti in molti organi, ma in modo particolare nel cervello). Dati emergenti suggeriscono che i vaccini possono indurre una diatesi allergica (eczema, eruzioni cutanee, asma, prurito alla pelle e agli occhi, allergie alimentari, ecc.) Ciò sembra essere dovuto a una disregolazione immunitaria unica con anticorpi

commutazione di classe (da parte delle cellule B) e la produzione di anticorpi IgE. Esiste una sovrapposizione con la sindrome da attivazione dei mastociti (MCAS) e la distinzione tra i due disturbi non è chiara. (36, 37) Tuttavia, per definizione, la MCAS non ha cause identificabili, non è causata da IgE specifiche per allergene e non ha un'espansione clonale rilevabile dei mastociti. (36)

Infine, a causa della funzione immunitaria alterata, può verificarsi l'attivazione di virus dormienti e patogeni batterici, con conseguente riattivazione dell'infezione da Herpes Simplex, Herpes Zoster, Epstein Barr Virus (EBV) e citomegalovirus (CMV), nonché riattivazione della malattia di Lyme e del micoplasma. (38-41)

Il fattore comune alla base del meccanismo patogeno nel paziente danneggiato dal vaccino è la "disregolazione immunitaria". Lo sviluppo della disfunzione immunitaria e la gravità della disfunzione derivano probabilmente da diversi fattori intersecanti, tra cui:

- **Genetica**: I parenti di primo grado dei pazienti che hanno subito un danno da vaccino sembrano essere ad altissimo rischio di danno da vaccino. I pazienti con una mutazione genetica della metilentetraidrofolato reduttasi (MTHFR) (42) e quelli con sindromi di tipo Ehlers-Danlos possono essere ad aumentato rischio di danno. Il polimorfismo MTHFR C677T è il polimorfismo a singolo nucleotide (SNP) MTHFR più comune e la causa genetica più comune di iper-omocisteinemia. (43) Livelli aumentati di omocisteina sono stati collegati a esiti peggiori nei pazienti con COVID-19. (44, 45) Livelli aumentati di omocisteina possono potenziare il danno microvascolare e le complicazioni trombotiche associate alla "spikopatia". (43, 46)
- **Carico di mRNA e quantità di proteina spike prodotta**: Ciò potrebbe essere collegato a lotti specifici di vaccini che contengono una concentrazione più elevata di mRNA. (1) Si dice che il vaccino Moderna contenga 100 ug di mRNA rispetto ai 30 ug di mRNA del vaccino Pfizer (10 ug nei bambini di età compresa tra 5 e 11 anni), tuttavia, è probabile che la concentrazione reale vari ampiamente.
- **Sesso**: Sembra che circa l'80% dei pazienti danneggiati dal vaccino siano donne. Inoltre, è stato segnalato che il trattamento con estrogeni peggiora o precipita un evento/una ricaduta. È noto che le donne hanno un rischio molto più elevato di malattie autoimmuni (in particolare LES) e questo probabilmente spiega questa scoperta. Gli estrogeni interferiscono con la segnalazione del recettore dei glucocorticoidi. (47) Inoltre, gli estrogeni modulano la funzione delle cellule B e T.
- **Stato nutrizionale di base e comorbilità**: Alcune condizioni preesistenti potrebbero aver predisposto il sistema immunitario a essere più reattivo dopo la vaccinazione. Ciò include coloro con disturbi autoimmuni preesistenti e malattie infiammatorie croniche come la malattia di Lyme. I pazienti con uno stato nutrizionale scadente, compresi quelli con carenze di nutrienti quali vitamina D, vitamina B12, folati e magnesio, possono essere maggiormente a rischio di lesioni.

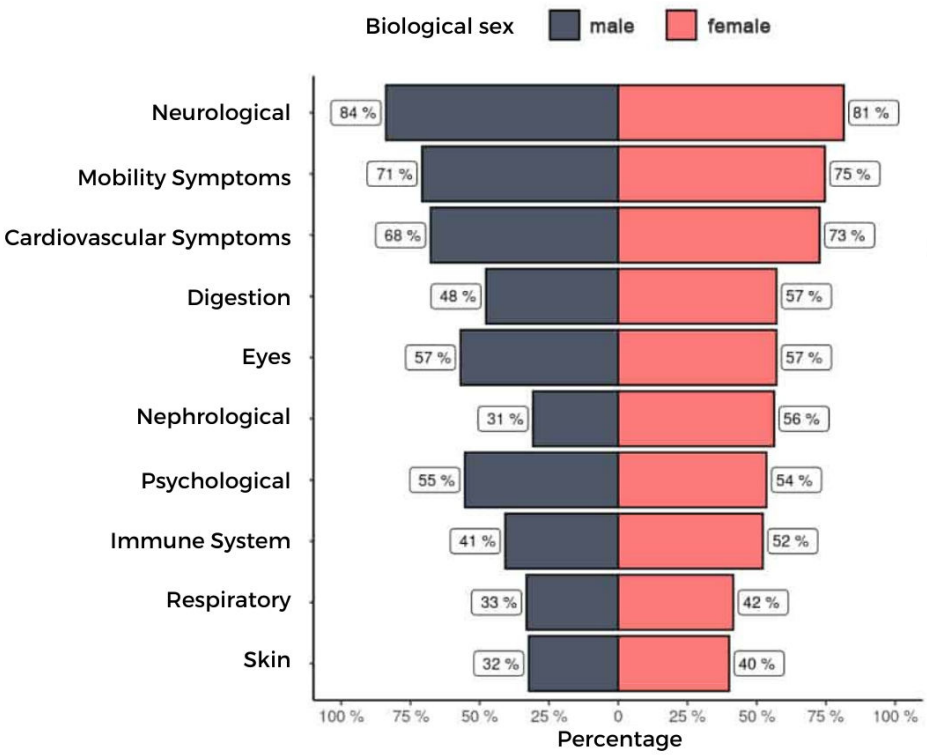
Complicazioni/lesioni causate dalle iniezioni di COVID

Sono stati pubblicati oltre 3.000 articoli sottoposti a revisione paritaria sui danni da vaccino COVID. Trova i link a questi studi suLesioni da vaccino COVID ,REAGIRE19 , e suSottopila Di seguito è riportata una selezione di sintomi:

- Miocardite, pericardite, cardiomiopatia da stress (necrosi delle bande di contrazione)
- Cardiomiopatia di Takotsubo
- Sindrome coronarica acuta
- Ipertensione
- MIS-V, sindrome infiammatoria multisistemica
- Trombosi, compresi embolie polmonari e ictus (stato protrombotico)
- Trombosi venosa cerebrale
- Trombocitopenia
- Porpora trombotica trombocitopenica
- Porpora trombocitopenica idiopatica
- Porpora di Henoch Schönlein
- Emolisi immunomediata
- Riattivazione ed esacerbazione di malattie/disturbi cronici sottostanti
- Disregolazione immunitaria
- Disregolazione metabolica (diabete)
- Irregolarità mestruali
- Menorragia
- Amenorrea
- Aborto spontaneo
- Ulcere vulvari e vaginali
- Vasculite, tra cui vasculite leucocitoclastica, vasculite granulomatosa, poliangioite microscopica.
- Sindrome di Guillain-Barré
- Mielite acuta
- Lupus eritematoso sistemico
- Paralisi di Bell
- Malattia di Still.
- Sindrome dei dolci
- Paralisi del nervo facciale
- Sclerosi multipla
- Poliartralgia/poliartrite
- Crioglobulinemia
- Linfoadenopatia, locale e generalizzata.
- Anafilassi
- Reazioni allergiche
- Emorragia intracerebrale
- Ictus (ictus trombotici)
- Sintomi neurologici generalizzati tra cui “nebbia cerebrale”, declino cognitivo, perdita di memoria.
- Sindrome simile alla malattia di Alzheimer
- Encefalopatia iperattiva acuta
- Encefalomielite acuta disseminata
- Neuromielite ottica
- Ageusia e anosmia
- Afasia
- Depressione
- Disturbi di panico di nuova insorgenza
- Psicosi e delirio di nuova insorgenza
- Neuropatia delle piccole fibre
- Neuropatia autonomica
- Sindrome POTS (sindrome da tachicardia ortostatica posturale)
- Mononeurite multipla, polineuropatia
- Neuropatie infiammatorie acute
- Tinnito (grave e persistente)
- Perdita dell'udito neurosensoriale
- Vestibolite
- Forti mal di testa ed emicranie
- Crisi epilettiche e stato epilettico
- Malattia da prioni, ovvero la malattia della mucca pazza
- Retinopatia maculare acuta
- Uveite
- Neuropatia ottica acuta
- Rabdomiolisi
- Cheratolisi
- Cheratite erpetica
- Miosite infiammatoria
- Epatite immunomediata
- Pancreatite
- Danno renale acuto
- Sindrome nefrosica
- Glomerulonefrite ANCA

- Reazioni cutanee tra cui eruzioni cutanee, orticaria, pitiriasi rosea
- Pemfigo volgare
- Pioderma bolloso emorragico gangrenoso
- Dermatosi eosinofila
- Alopecia, compresa l'alopecia areata
- Psoriasi
- Necrolisi epidermica tossica
- Eritema multiforme
- Istiocitosi emofagocitica
- Infezione da varicella zoster
- Riattivazione del virus di Epstein-Barr
- Riattivazione CMV
- Riattivazione dell'Herpes Simplex
- Meningite da zoster
- Sindrome di Ramsay Hunt
- Tiroidite
- Sindrome di Tolosa-Hunt
- Polmonite eosinofila acuta
- Recidive del cancro
- Neoplasie maligne nuove e insolite, tra cui il linfoma angioimmunoblastico a cellule T

Figura 2. Il danno da vaccino è una malattia multisintomatica*



I sintomi più comuni registrati nella sindrome post-vaccino sono presentati nella Figura 2. In media, i pazienti hanno riportato 23 sintomi distinti. (Risultati del sondaggio PVS Germania; riprodotto con autorizzazione da React19/PVS Germaniahttps://react19.org/post-vaccine-syndrome-survey-results/

Approccio al trattamento

Per la gestione ottimale della sindrome post-vaccino sono essenziali alcuni principi:

È importante sottolineare che non ci sono report pubblicati che descrivano in dettaglio la gestione dei pazienti danneggiati da vaccino. Il nostro approccio terapeutico è, pertanto, basato sul meccanismo patogenetico postulato, sui principi farmacologici, sull'osservazione clinica e sul feedback dei pazienti danneggiati da vaccino.

Il problema principale della sindrome post-vaccino è la "disregolazione immunitaria" cronica. L'obiettivo primario del trattamento è aiutare il corpo a ripristinare e normalizzare il sistema immunitario, in altre parole, lasciare che il corpo guarisca se stesso. Raccomandiamo l'uso di agenti immunomodulanti e interventi per smorzare e normalizzare il sistema immunitario piuttosto che l'uso di farmaci immunosoppressori, che possono peggiorare la condizione. Tuttavia, l'uso concomitante di un ciclo controllato di un
I farmaci immunosoppressori possono essere indicati nei pazienti affetti da specifiche patologie autoimmuni.

Una nota sull'anestesia e la chirurgia:

I pazienti devono informare il proprio team di anestesisti se stanno assumendo i seguenti farmaci e/o nutraceutici, poiché possono aumentare il rischio di sindrome serotoninergica (SS) con la somministrazione di oppioidi:

- Blu di metilene
- Curcumina
- Nigella Sativa
- Serotonina selettiva
  Inibitori della ricaptazione (SSRI)

La strategia di trattamento prevede due approcci principali: i) promuovere l'autofagia per aiutare a liberare la cellula dalla proteina spike e ii) interventi che limitano la tossicità/patogenicità della proteina spike.

Il trattamento deve essere personalizzato in base ai sintomi e alle sindromi patologiche di ciascun paziente. Non tutti i pazienti rispondono allo stesso modo allo stesso intervento; questo suggerisce che il trattamento deve essere personalizzato in base alla risposta specifica di ciascun paziente. Una scoperta peculiare è che un particolare intervento (ad esempio, la terapia con ossigeno iperbarico) può essere salvavita per un paziente e totalmente inefficace per un altro.

I pazienti dovrebbero fungere da controllo di se stessi e la risposta al trattamento dovrebbe dettare la modifica del piano di trattamento. Dovrebbero essere aggiunti uno (o al massimo due) nuovi interventi alla volta per valutare cosa aiuta il paziente e quali interventi non sono utili.

È essenziale un trattamento tempestivo; se il trattamento viene ritardato, la risposta al trattamento sarà probabilmente attenuata.

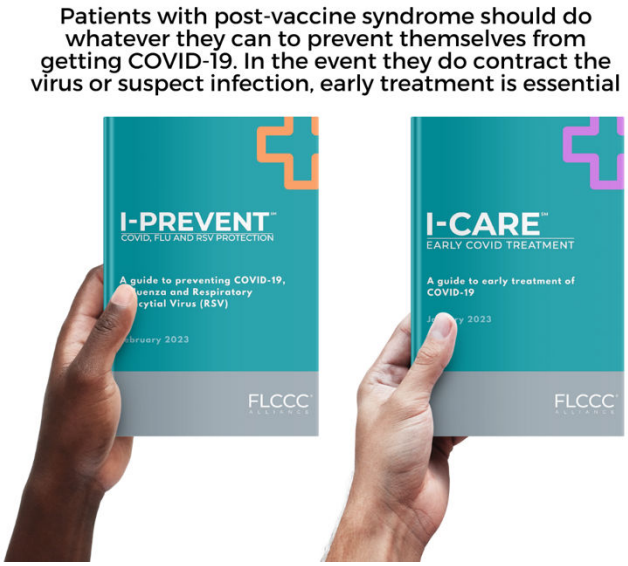
I pazienti devono essere avviati con il protocollo di trattamento primario; questo, tuttavia, deve essere individualizzato in base alle caratteristiche cliniche specifiche del paziente. La risposta al protocollo di trattamento primario deve dettare l'aggiunta o la sottrazione di ulteriori interventi terapeutici. Le terapie di seconda linea devono essere avviate in coloro che hanno risposto male alle terapie di base e in pazienti con grave malattia invalidante.

I pazienti con sindrome post-vaccino non devono ricevere ulteriori vaccini COVID-19 di alcun tipo. Allo stesso modo, i pazienti con COVID lungo dovrebbero evitare tutte le vaccinazioni COVID.

I pazienti con sindrome post-vaccino dovrebbero fare tutto il possibile per evitare di contrarre il COVID-19. Ciò potrebbe includere un protocollo preventivo (vedere i protocolli FLCCC).

Nel caso in cui contraggano il virus o sospettino l'infezione, è essenziale un trattamento tempestivo (vedere i protocolli FLCCC). Il COVID-19 probabilmente esacerberà i sintomi del danno da vaccino.

I pazienti danneggiati dai vaccini sono spesso disperati nel tentativo di provare qualsiasi farmaco o intervento che ritengono possa aiutarli. Sfortunatamente, i fornitori senza scrupoli approfitteranno di questi pazienti molto vulnerabili e venderanno loro rimedi costosi e non provati.



I pazienti dovrebbero evitare programmi di "disintossicazione dalle proteine Spike" non scientifici e scarsamente convalidati.

La terapia con ossigeno iperbarico (OTI) deve essere presa in considerazione nei casi di gravi lesioni neurologiche e nei pazienti che mostrano un rapido decorso decrescente (vedere sotto).

Una volta che un paziente ha mostrato un miglioramento clinico, i vari interventi dovrebbero essere ridotti o interrotti uno alla volta. Viene quindi suggerito un approccio di mantenimento meno intensivo.

Test di base

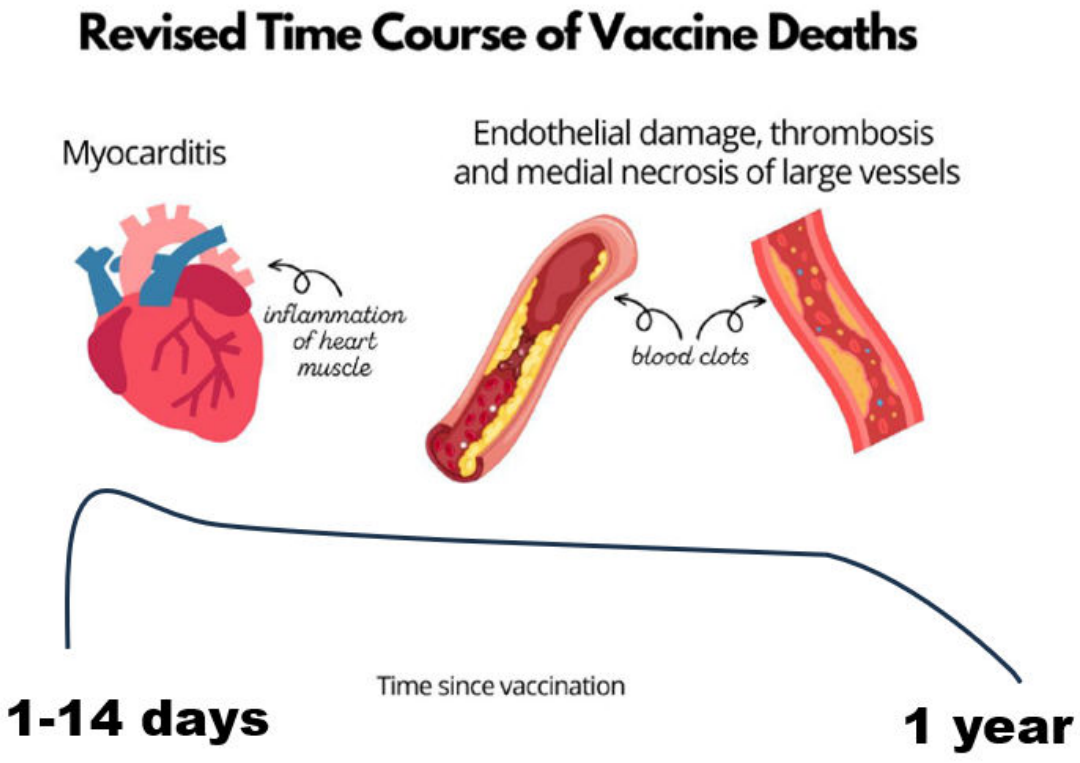
I pazienti post-vaccino sono spesso sottoposti a una serie estesa di test diagnostici. Questi test sono raramente utili, solitamente confondono la situazione e portano a interventi terapeutici inappropriati. I pazienti vengono spesso sottoposti a test diagnostici che sono "sperimentali", non convalidati e clinicamente insignificanti; i pazienti dovrebbero evitare di sottoporsi a tali test.**Ricordatevi il detto: fate un test solo se il risultato cambierà il vostro piano di trattamento.**Raccomandiamo una serie di test di screening semplici e di base, che devono essere ripetuti, secondo indicazione clinica, ogni 4-6 mesi.

- CBC con conta differenziale e piastrinica
- Esami ematochimici standard, compresi i test di funzionalità epatica
- D-Dimero: come marcatore dell'attivazione della coagulazione. Coloro che hanno un D-dimero notevolmente elevato dovrebbero probabilmente sottoporsi a screening per una trombofilia ereditaria.
- PCR: come marcatore di infiammazione in corso (un pannello completo di citochine/ chemiochine è inutile e molto costoso, e i risultati non cambieranno l'approccio terapeutico).
- Cortisolo al mattino presto: alcuni pazienti sviluppano insufficienza surrenalica autoimmune)
- TSH: per escludere la malattia della tiroide
- Livello di omocisteina (normale 5-15 µmol/l)
- HbA1C: i pazienti danneggiati dal vaccino hanno un rischio maggiore di sviluppare il diabete
- Troponina e pro-BNP per escludere malattie cardiache.

- CMV, EBV (antigene precoce D IgG o antigene nucleare IgG), Herpes simplex, HHV6 e sierologia/PCR del micoplasma: per escludere la riattivazione virale/batterica (nei pazienti che rispondono male alla terapia, può essere utile verificare la presenza di malattie trasmesse da zecche come Lyme (Bb), Bartonella e Babesia, ad esempioItaliano: https://igenex.com/ EItaliano: https://www.mdlab.com/).
- Livello di vitamina D (25OH vitamina D)
- Nei pazienti con caratteristiche allergiche e in quelli che hanno manifestato una reazione acuta al vaccino, i seguenti test possono essere utili: conta degli eosinofili; livelli di IgE, test RAST e/o test cutanei. Triptasi sierica, istamina sierica e/o N-metilistamina nelle urine delle 24 ore devono essere presi in considerazione in MCAS. (36)

- Nei pazienti che presentano trombosi venosa profonda (TVP) e/o embolia polmonare subito dopo la vaccinazione, si suggerisce lo screening per una trombofilia ereditaria. (48)
- Autoanticorpi di screening limitati. Anticoagulante lupico (se positivo a B2 microglobulina ecc.) e ANA. I pazienti danneggiati dal vaccino, in particolare quelli con disfunzione autonomica/SFN, hanno spesso una vasta gamma di autoanticorpi diretti contro i recettori di superficie cellulare accoppiati a proteine G, ACE-2, (49) neuroni, mielina e altri autoepitopi. La presenza o l'assenza di questi anticorpi ha scarso impatto sulla gestione di questi pazienti.

Figura 3. Andamento temporale delle morti cardiache improvvise dopo la vaccinazione contro il COVID-19



Anticoagulazione post-vaccinazione e tre fenotipi clinici del vaccino danneggiato

La necessità di anticoagulazione nei pazienti post-vaccinazione è una questione complessa e controversa. Esistono tre distinti fenotipi clinici con differenti presentazioni patofisiologiche e cliniche (vedere Figura 3).

- La prima è la sindrome multisintomatica post-vaccino "tipica", caratterizzata tipicamente da affaticamento, malessere post-sforzo (PEM), annebbiamento mentale e altri sintomi complessi multipli (vedere figura 2). Questa sindrome è caratterizzata da infiammazione microvascolare e trombosi microvascolare come parte della complessa fisiopatologia della malattia correlata allo spike post-vaccino (vedere Figura 1).
- La seconda è quella della morte cardiaca improvvisa entro le prime 2 settimane (solitamente i primi 7 giorni) successive all'ultima dose di vaccinazione. Le morti improvvise precoci sono probabilmente morti aritmogene correlate alla necrosi della banda di contrazione indotta da catecolamine e alla miocardite infiammatoria indotta da spike (spesso miocardite focale).
- Il terzo fenotipo include quei pazienti altrimenti sani che "muoiono improvvisamente" fino a un anno dopo l'ultima dose del vaccino COVID. I pazienti con questo fenotipo in genere non presentano i sintomi tipici caratteristici della sindrome post-vaccino. Sebbene la patologia di questa sindrome non sia stata studiata (poiché è stata respinta dalle agenzie governative), è probabile che sia il risultato di un'endotelialite progressiva indotta da spike complicata da trombosi.

Il dott. Gundry, chirurgo cardiaco, ha eseguito un punteggio di valutazione del rischio cardiaco basato su biomarcatori (il test cardiaco PULS ora disponibile come SMART*Vascolare*Dx fornito da SmartHealth Dx Italiano: https://www.smarthealthdx.com) in 566 pazienti da 2 a 10 settimane dopo la seconda iniezione di mRNA COVID e ha confrontato questo punteggio con il punteggio PULS ottenuto da 3 a 5 mesi prima dell'iniezione. (50) Il punteggio PULS è un marcatore dell'infiammazione endoteliale. In questo studio, il punteggio di rischio coronarico acuto (ACS) a 5 anni è aumentato da una baseline dell'11% al 25% dopo l'iniezione. Questo studio dimostra chiaramente che le "iniezioni" di mRNA portano a un'infiammazione endoteliale progressiva.

Per complicare ulteriormente le cose, i coaguli (micro-coaguli e macro-coaguli) che si sviluppano nei pazienti con malattia correlata a spike sono nettamente diversi dai "soliti coaguli" e hanno una serie di caratteristiche uniche. Questi coaguli sono ricchi di fibrina con fibrille simili a quelle amiloidi e sono più resistenti alla fibrinolisi. La colorazione immunoistochimica dimostra un'elevata concentrazione di proteina spike all'interno dei coaguli; questo è importante poiché la proteina spike tramite molteplici meccanismi attiva la coagulazione e altera la struttura della fibrina, dando origine a fibrille simili a quelle amiloidi.

Sulla base di queste informazioni, sembrerebbe intuitivo che l'uso di anticoagulanti e l'approccio al trattamento sarebbero diversi per questi tre fenotipi; tuttavia, l'approccio ideale deve ancora essere determinato. Di seguito è fornito un approccio provvisorio all'anticoagulazione. Viene fornita una revisione delle proprietà farmacologiche dei vari anticoagulanti disponibili per l'operatore sanitario. Viene quindi esaminato l'approccio generale alla gestione della sindrome da vaccino multisintomatico.

Il rischio maggiore con l'uso di farmaci anticoagulanti è un sanguinamento clinicamente significativo. Diversi fattori aumentano il rischio di sanguinamento; (51-53) questi includono età > 65 anni (l'età avanzata è un rischio maggiore

fattore di sanguinamento), ipertensione, compromissione renale, diabete, precedente ictus, precedente sanguinamento e sesso maschile. Inoltre, il rischio di sanguinamento aumenta con l'aumentare del numero di farmaci anticoagulanti/ antipiastrinici. (52, 54)

Farmaci antiaggreganti piastrinici:

Aspirina (ASA): L'ASA produce un effetto antipiastrinico clinicamente rilevante acetilando irreversibilmente il sito attivo della cicloossigenasi-1 (COX-1), che è necessario per la produzione di trombossano A2, un potente promotore dell'aggregazione piastrinica. Questi effetti sono ottenuti con dosi giornaliere di 75 mg (e superiori). Il principale effetto avverso è il sanguinamento. Il sanguinamento si verifica più comunemente nel tratto gastrointestinale ed è raramente fatale. Il sanguinamento si verifica anche in altri siti, con il sanguinamento intracranico che è il più raro (circa 4 su 10.000) ma il più grave (con un tasso di mortalità del 50%).

Clopidogrel (Plavix): Il clopidogrel richiede *in vivo* biotrasformazione in un metabolita tiolico attivo. Il metabolita attivo blocca irreversibilmente i recettori ADP sulla superficie piastrinica, il che impedisce l'attivazione del complesso recettoriale GPIIb/IIIa, riducendo così l'aggregazione piastrinica. Similmente all'ASA, le piastrine bloccate dal clopidogrel sono colpite per il resto della loro durata di vita (~7-10 giorni). La dose abituale è di 75 mg al giorno.

Anticoagulanti orali diretti (DOAC):

Apixaban (Eliquis): Inibisce l'attivazione piastrinica e la formazione di coaguli di fibrina tramite inibizione diretta, selettiva e reversibile del fattore Xa (FXa) libero e legato al coagulo. FXa, come parte del complesso protrombinasi costituito anche da fattore Va, ioni calcio e fosfolipidi, catalizza la conversione della protrombina in trombina. La trombina attiva le piastrine e catalizza la conversione del fibrinogeno in fibrina. La dose tipica è di 2,5-5 mg due volte al giorno.

Rivaroxaban (Xarelto): Meccanismo d'azione simile all'apixaban. Il dosaggio tipico è di 10–20 mg una volta al giorno con il pasto serale.

Agenti fibrinolitici orali:

Nattochinasi: La nattokinase (NK) è una serina proteasi purificata ed estratta dal natto, un alimento tradizionale giapponese (simile al formaggio) prodotto dalla fermentazione della soia con il batterio Bacillus subtilis. (55-57) Studi recenti hanno dimostrato che un elevato consumo di natto era associato a un ridotto rischio di mortalità totale per malattie cardiovascolari e, in particolare, a un ridotto rischio di mortalità per malattie cardiache ischemiche. (58)

La nattochinasi ha una potente attività fibrinolitica, antitrombotica e antipiastrinica. (55, 56, 59-62) NK degrada direttamente la fibrina e aumenta anche il rilascio di tPA con un successivo aumento della formazione di plasmina. (63) Inoltre, NK migliora la fibrinolisi attraverso la scissione e l'inattivazione del PAI-1. (57, 62) In uno studio che confrontava gli effetti antipiastrinici di NK e aspirina, è stato dimostrato che NK mostra un'eccellente aggregazione antipiastrinica e attività antitrombotiche in vitro e in vivo, inibendo la formazione di trombossano B2 dalle piastrine attivate dal collagene. (64) Inoltre, sia negli studi sugli animali che in quelli sull'uomo, NK ha anche azioni antipertensive, antiaterosclerotiche, ipolipemizzanti e neuroprotettive. (56, 62, 65) Di particolare rilevanza per i pazienti con coagulazione correlata alla proteina spike, la nattochinasi provoca la scissione proteolitica sia della proteina spike che delle proteine amiloidi. (66) In uno studio randomizzato, la NK ha dimostrato di essere più efficace delle statine (simvastatina) nel ridurre l'aterosclerosi dell'arteria carotidea. (67)

Chen et al hanno dimostrato che alte dosi di NK (10 800 Unità Fibrinolitiche [FU]/giorno; ~ 500 mg/giorno) hanno ridotto lo spessore dell'intima-media dell'arteria carotide e le dimensioni della placca carotidea. (68) Gli autori hanno riportato un effetto sinergico tra NK e ASA.

Studi indicano che una somministrazione orale di NK può essere assorbita dal tratto intestinale. (65, 69) NK, a differenza della maggior parte delle proteine, è più resistente ai fluidi gastrici altamente acidi nello stomaco e può essere assorbita nelle sezioni successive del tratto digerente.

La dose ottimale di nattochinasi non è chiara, tuttavia è stata suggerita una dose di 100-200 mg (2000-4000 FU/die) due volte al giorno.

Sebbene la vitamina K sembri avere un profilo di sicurezza eccellente, (68, 70) raramente sono stati segnalati casi di sanguinamento in pazienti con fattori di rischio per sanguinamento (età avanzata, insufficienza renale, ipertensione, ASA concomitante, ecc.). (71, 72) Elevate concentrazioni di vitamina K_2nel natto può ridurre l'INR quando somministrato contemporaneamente al warfarin; ciò può verificarsi anche con gli integratori di nattochinasi se la vitamina K_2non viene rimosso durante il processo di produzione. Mancano informazioni sulla sicurezza e l'efficacia in gravidanza e allattamento.

Lumbrochinasi: La lumbrokinase deriva da un gruppo di enzimi estratti dai lombrichi. Gli enzimi provengono principalmente dal lombrico *Lumbrico rubello*. La lumbrokinase ha proprietà farmacodinamiche molto simili alla nattokinase, vale a dire, scompone direttamente i coaguli di fibrina, inibisce l'attività PAI-1, aumenta l'attività t-PA, ha attività antipiastrinica e scinde proteoliticamente l'amiloide. (73-75) La dose raccomandata è di 300.000-600.000 UI/ giorno (20-40 mg). La lumbrokinase è stata ampiamente utilizzata per i pazienti con ictus ischemico acuto in Cina; tuttavia, poiché mancano studi rigorosamente progettati, la sicurezza e l'efficacia della lumbrokinase rimangono in gran parte sconosciute. (76) Poiché la farmacologia, l'efficacia clinica e la sicurezza della nattokinase sono state valutate in numerosi studi sperimentali e clinici, questo agente è preferito alla lumbrokinase.

Approccio provvisorio all'anticoagulazione nei fenotipi post-vaccino

Per maggiori informazioni vedereI-PREVENT: Danni da vaccino

- “Sindrome post-vaccino tipica. Si raccomanda nattokinase 100-200 mg (2000 – 4000 FU) due volte al giorno. Aspirina a basso dosaggio (ASA) (81 mg al giorno) può essere aggiunta nei pazienti a basso rischio di complicanze emorragiche (vedere fattori di rischio). Pretorius et al hanno riferito sull'uso della "tripla terapia" in 24 pazienti con COVID lungo e sulla presenza di microcoaguli di fibrina amiloide all'analisi del sangue vivo. (77) I pazienti sono stati trattati con un mese di doppia terapia antipiastrinica (Clopidogrel 75 mg/Aspirina 75 mg) una volta al giorno, nonché Apixaban 5 mg due volte al giorno. Questo è stato seguito da ASA e nattokinase da soli. Questi autori hanno riferito che "eCiascuno dei 24 casi trattati ha riferito che i sintomi principali si erano risolti, e questo si è riflesso anche in una diminuzione sia dei microcoaguli di fibrina amiloide che dei punteggi di patologia piastrinica". La tripla terapia può essere presa in considerazione nei pazienti a basso rischio di sanguinamento (vedere fattori di rischio) che hanno risposto male alla combinazione di ASA e nattochinasi da soli; tuttavia, la tripla terapia deve essere istituita solo sotto la supervisione e il monitoraggio diretti di un medico con esperienza nella gestione degli anticoagulanti.
- Morte improvvisa precoce. La morte cardiaca improvvisa precoce post-vaccinazione è una condizione dei pazienti giovani, in particolare degli uomini. Questo è il fenotipo più problematico, senza chiare indicazioni sulla prevenzione di questa condizione fatale (tranne che per interrompere la vaccinazione in questo gruppo ad alto rischio). Molti dei decessi si verificano durante l'attività fisica (morte improvvisa negli atleti) e possono essere mediati da picchi di catecolamine;(13) di conseguenza, l'attività fisica intensa dovrebbe essere evitata per almeno

3 settimane dopo la vaccinazione. L'integrazione di magnesio (vedere la sezione sul magnesio) può ridurre il rischio di decessi aritmici. Il ruolo degli agenti antinfiammatori (ad esempio, curcumina, resveratrolo, Nigella sativa, acidi grassi Omega-3) non è chiaro.

- Morti cardiache tardive (fino a 1 anno dopo il "jab"). Idealmente, questi pazienti asintomatici dovrebbero essere stratificati in base al rischio con l'inizio di misure profilattiche nei gruppi a rischio moderato-alto. Sfortunatamente, poiché questo disturbo catastrofico non è generalmente riconosciuto e quindi non è stato studiato, non ci sono dati che consentano la stratificazione del rischio. L'analisi seriale dei biomarcatori del rischio cardiaco può essere utile; (50) tuttavia, questo test è costoso e non ampiamente disponibile. In assenza di un approccio stratificato in base al rischio, i seguenti interventi possono ridurre il rischio di infarto miocardico acuto e morte improvvisa: (78)

    - Nattokinase 100-200 mg due volte al giorno
    - ASA 81 mg al giorno (in quelli con basso rischio di sanguinamento)
    - Acidi grassi Omega-3 2-4 g al giorno
    - Integratore alimentare con combinazione di resveratrolo o flavonoidi.
    - Melatonina 3-10 mg alla sera (rilascio lento/rilascio prolungato).
    - Bromelina 500 mg due volte al giorno +/- N-acetil cisteina (NAC) 600 mg due volte al giorno.
    - Berberina 500-600 mg due volte al giorno.
    - “Dieta a base verde” – Dieta povera di carboidrati e ricca di grassi (povera di oli vegetali omega-6)

Considerate le numerose e complesse patofisiologie alla base della sindrome da danno post-vaccino, nonché l'attuale e difficile mancanza di biomarcatori o test in grado di fornire un'indicazione per una terapia specifica, suggeriamo un approccio terapeutico in base al quale i pazienti vengono sottoposti a una sequenza di sperimentazioni terapeutiche per determinare cosa funziona e cosa no.

Sebbene le terapie proposte di seguito siano ordinate come 1santo, 2e, e 3terzolinea, nella nostra esperienza clinica, questo non è necessariamente correlato alla risposta clinica. Sono necessarie molte più ricerche cliniche per fornire una guida definitiva su questo problema. Nel frattempo, abbiamo ordinato le sperimentazioni terapeutiche basate su una combinazione di dati clinici di supporto insieme a una valutazione di sicurezza, accessibilità, costo e supporto meccanicistico.

I singoli professionisti possono variare la sequenza in cui vengono proposte le terapie in base alla propria esperienza e/o alla propria stima dell'importanza in termini di efficacia e sicurezza.

Proponiamo che vengano offerti ai pazienti trial sequenziali di terapia separati nel tempo in modo che ogni paziente funga da proprio "controllo". Quando si scopre che un trial terapeutico non ha alcuna risposta clinica, dovrebbe essere interrotto. Tuttavia, alcune terapie che non determinano una risposta discernibile associata temporalmente potrebbero comunque essere necessarie per supportare l'efficacia di altre terapie (ad esempio, magnesio, nattokinase, melatonina, idrossiclorochina ecc.).

Terapie di prima linea

(Non specifico del sintomo; elencato in ordine di importanza)

> *"Un po' di fame può davvero fare di più per l'uomo malato medio di quanto possano fare le migliori medicine e i migliori dottori."*
> *—Mark Twain*
> *(1835-1910)*

Digiuno giornaliero intermittente o digiuni giornalieri periodici Il digiuno ha un profondo effetto sulla promozione dell'omeostasi del sistema immunitario, migliorando la salute mitocondriale e aumentando la produzione di cellule staminali. Il digiuno stimola la rimozione dei mitocondri danneggiati (mitofagia), delle proteine mal ripiegate ed estranee e delle cellule danneggiate (autofagia). L'autofagia probabilmente rimuove la proteina spike e le proteine mal ripiegate indotte dalla proteina spike. L'autofagia può quindi svolgere un ruolo critico nell'invertire la "spikopathy" indotta da iniezioni di COVID. In effetti, l'attivazione dell'autofagia potrebbe essere l'unico meccanismo per rimuovere la proteina spike intracellulare. Un ampio corpus di informazioni teoriche supporta il concetto che l'attivazione dell'autofagia sia una strategia efficace per rimuovere la proteina spike. (79) Inoltre, è probabile che il digiuno intermittente induca uno stato di chetosi. È stato dimostrato che la chetosi ha enormi effetti benefici nei pazienti con malattie infiammatorie e neurologiche. (80-82)

Per informazioni più dettagliate, il lettore può consultare la Guida FLCCC sul digiuno intermittente e sulle sane abitudini alimentari.
https://covid19criticalcare.com/tools-and-guides/guide-to-intermittent-fasting/

Ivermectina (IVM)

È probabile che l'ivermectina e il digiuno intermittente agiscano sinergicamente per liberare il corpo dalla proteina spike. L'ivermectina si lega alla proteina spike, (83-88) aiutando l'eliminazione da parte dell'ospite. L'ivermectina inverte l'emoagglutinazione indotta dalla proteina spike. (89, 90) Inoltre, l'ivermectina ha potenti proprietà antinfiammatorie. (91-93) Uno studio sull'ivermectina dovrebbe essere incluso nell'approccio terapeutico di prima linea.

Dosaggio e somministrazione

Per un migliore assorbimento, è meglio assumere l'ivermectina durante o subito dopo i pasti.

Sembra che i pazienti danneggiati dal vaccino possano essere raggruppati in due categorie: i) responder all'ivermectina e ii) non responder all'ivermectina. Questa distinzione è importante, poiché quest'ultimo gruppo è più difficile da trattare e richiede una terapia più aggressiva.

Sulla base delle esperienze cliniche più aggiornate nella nostra rete collaborativa, proponiamo il seguente approccio terapeutico:

loIniziare la terapia con 0,3 mg/kg al giorno. Rivalutare i miglioramenti in 2-3 settimane.

§ Se non si nota alcun miglioramento, si dovrebbe iniziare un tentativo di sospensione. Si tenga presente che in una minoranza di casi, i pazienti che inizialmente non hanno percepito un beneficio con l'uso riferiranno un peggioramento dei sintomi quando IVM viene interrotto. Questi pazienti dovrebbero riprendere con ivermectina giornaliera.

§ Se si notano miglioramenti o una riduzione dei sintomi, si deve iniziare una prova di 10 giorni con una dose più elevata, in genere raddoppiando la dose (0,6 mg/kg al giorno), somministrata

che una percentuale significativa di pazienti responsivi all'ivermectina riferisce benefici ancora maggiori a dosi più elevate.

- Se il paziente segnala ulteriori benefici raddoppiando la dose iniziale, continuare la terapia con 0,6 mg/kg al giorno.
- Se il paziente non riferisce ulteriori benefici con la dose più elevata, ridurre l'ivermectina alla dose iniziale di 0,3 mg/kg al giorno.

- Per i responder all'ivermectina, è spesso necessario un trattamento quotidiano prolungato e cronico per supportare la loro guarigione. In molti pazienti, se l'ivermectina giornaliera viene interrotta, i sintomi di peggioramento spesso si ripresentano entro pochi giorni.

- Svezzamento/interruzione: una volta che i pazienti sono migliorati clinicamente in misura desiderabile con un regime di trattamento che include ivermectina giornaliera, manteniamo il regime di trattamento per almeno 2 mesi prima di provare a diminuire la dose e/o ridurre la frequenza di ivermectina. Lo svezzamento e/o l'interruzione non sono possibili in molti pazienti a causa della recidiva dei sintomi.

Precauzioni e controindicazioni.

L'ivermectina è controindicata nei pazienti che assumono l'agente immunosoppressore tacrolimus. A causa della possibile interazione farmacologica tra quercetina e ivermectina, questi farmaci non devono essere assunti contemporaneamente (ovvero, devono essere scaglionati tra mattina e sera). La sicurezza dell'ivermectina in gravidanza è incerta e questo farmaco deve pertanto essere evitato nel primo trimestre di gravidanza. (94)

Tabella 1. Come calcolare la dose di ivermectina
Utilizzare la tabella sottostante per determinare la quantità di ivermectina da assumere, in base al peso corporeo e alle raccomandazioni specifiche nel protocollo o nella guida che si sta seguendo. In base al dosaggio, è possibile determinare quante pillole o capsule è necessario assumere, tenendo presente che l'ivermectina è disponibile in diverse concentrazioni (ad esempio, 3, 6 o 12 mg) e forme di somministrazione (compresse, capsule, gocce, ecc.). Ricordare che le compresse possono essere dimezzate per un dosaggio più accurato, mentre le capsule non possono.

Ad esempio: una persona di 160 libbre deve assumere una dose giornaliera di 0,3 mg/kg. Il suo medico le ha fornito compresse da 3 mg. In base a questa tabella, la sua dose giornaliera dovrebbe essere di 21-23 mg, quindi dovrebbe assumere 7 compresse.

Quanto peso?		Il protocollo dice...			
In sterline	In chili	"0,2 mg/kg"	"0,3 mg/kg"	"0,4 mg/kg"	"0,6 mg/kg"
		Quindi la mia dose è...			
70–90	32–41	6-8mg	10-12 mg	13-16mg	19-25 mg
91–110	41–50	8-10 mg	12-15 mg	17-20mg	25-30 mg
111–130	50–59	10-12 mg	15-18mg	20-24 mg	30-35 mg
131–150	60–68	12-14mg	18-20mg	24-27mg	36-41mg
151–170	69–77	14-15mg	21-23 mg	27-31mg	41-46 mg
171–190	78–86	16-17mg	23-26mg	31-35 mg	47-52 mg
191–210	87–95	17-19mg	26-29mg	35-38mg	52-57mg
211–230	96–105	19-21mg	29-31mg	38-42mg	58-63 mg
231–250	105–114	21-23 mg	32-34mg	42-45 mg	63-68 mg
251–270	114–123	23-25 mg	34-37mg	46-49mg	68-74 mg
271–290	123–132	25-26mg	37-40mg	49-53 mg	74-79 mg

Moderare l'attività fisica

I pazienti con sintomi COVID prolungati e post-vaccino soffrono spesso di grave affaticamento post-sforzo e/o peggioramento dei sintomi con l'esercizio. (95, 96) L'esercizio aerobico è considerato uno dei peggiori interventi terapeutici per questi pazienti.

Dosaggio e somministrazione

Raccomandiamo di moderare l'attività a livelli tollerabili che non peggiorino i sintomi, mantenendo la frequenza cardiaca del paziente sotto i 110 BPM. Inoltre, i pazienti devono identificare il livello di attività oltre il quale i loro sintomi peggiorano, e quindi cercare di rimanere al di sotto di quel livello di attività. Stretching ed esercizi di bassa resistenza sono preferibili agli esercizi aerobici. Anche le misure che migliorano la funzione mitocondriale possono essere utili, ad esempio melatonina e fotobiomodulazione.

Meccanismi

Similmente ai pazienti con sindrome da stanchezza cronica, la stanchezza post-sforzo può essere correlata alla disfunzione mitocondriale e all'incapacità di aumentare la produzione di ATP. (95, 97, 98) Studi recenti su pazienti con COVID lungo e stanchezza post-sforzo hanno dimostrato marcate anomalie nel muscolo scheletrico con normale funzione cardiaca e apporto di ossigeno. (99, 100) Questi studi dimostrano un muscolo

passaggio delle fibre a un fenotipo meno aerobico con una diminuzione della fosforilazione ossidativa e disfunzione mitocondriale con deposito di amiloide nella matrice extracellulare tra le fibre muscolari.

L-Arginina e Vitamina C

Dosaggio e somministrazione

Si consiglia una dose di L-arginina di 1,5-2 g due volte al giorno, più 1000 mg di vitamina C per via orale due o tre volte al giorno.

Meccanismi

In uno studio randomizzato in singolo cieco, controllato con placebo, i partecipanti sono stati randomizzati 1:1 per ricevere due volte al giorno per via orale una combinazione di 1,66 g di L-arginina più 500 mg di vitamina C o un placebo per 28 giorni. L'esito primario era la distanza percorsa nel test del cammino di 6 minuti. (101)

A 28 giorni, L-arginina più vitamina C hanno aumentato la distanza percorsa in 6 minuti (+30 (40,5) m; placebo: +0 (75) m, p = 0,001) e hanno indotto un miglioramento maggiore nella forza di presa della mano (+3,4 (7,5) kg) rispetto al placebo (+1 (6,6) kg, p = 0,03). A 28 giorni, la stanchezza è stata segnalata da due partecipanti nel gruppo attivo (8,7%) e 21 nel gruppo placebo (80,1%; p < 0,0001). I risultati di questo studio sono supportati da uno studio di indagine che ha indagato il ruolo della combinazione di L-arginina e vitamina C. (102)

L'L-arginina è il substrato utilizzato per la produzione di ossido nitrico (NO) da parte della sintetasi dell'ossido nitrico (NOS). (103- 105) È stato dimostrato che i pazienti con infezione acuta da COVID-19 hanno bassi livelli plasmatici di L-arginina. (106, 107) Inoltre, le sindromi da COVID-19 sono caratterizzate da un'attività soppressa dell'ossido nitrico sintetasi endoteliale (eNOS) che aggrava la carenza di NO. (104) La proteina spike stessa può svolgere un ruolo importante nell'inibizione dell'attività di eNOS. (108) La carenza di NO è un fattore importante che causa disfunzione endoteliale ed eventi trombotici. Inoltre, l'attivazione del percorso NO-GMP ciclico ha effetti antinfiammatori modulando le cellule T attivate, riducendo il rilascio di citochine e stimolando la riparazione vascolare. (109) Inoltre, la L-arginina stessa è importante per la normale funzione delle cellule T e il passaggio da M1 a M2 dei macrofagi. (103-105) È probabile che un integratore di L-arginina/L-citrullina abbia effetti additivi o sinergici se combinato con un inibitore della fosfodiesterasi-5 (vedere sotto).

La vitamina C ha importanti proprietà antinfiammatorie, antiossidanti e immunostimolanti, tra cui una maggiore sintesi di interferoni di tipo I. (110-114) La vitamina C orale aiuta a promuovere la crescita di popolazioni batteriche protettive nel microbioma.

Cardio Miracle è un integratore con oltre 50 ingredienti formulati per aumentare la produzione di ossido nitrico (NO). L'integratore contiene L-arginina, L-citrullina, barbabietola (ricca di nitrati alimentari), L-ornitina, CoQ10, nonché una miscela di fitonutrienti di frutta e verdura.

Precauzioni e controindicazioni

Evitare la vitamina C nei pazienti con anamnesi di calcoli renali.

Naltrexone a basso dosaggio (LDN)

È stato dimostrato che l'LDN ha proprietà antinfiammatorie, analgesiche e neuromodulanti. (115, 116) In uno studio prima-dopo su pazienti con COVID lungo, O'Kelley ha dimostrato che l'LDN (1-3 mg) era sicuro e migliorava significativamente l'affaticamento, il benessere e riduceva la sintomatologia, inclusi dolori al petto e alle articolazioni. (117) Allo stesso modo, Bonilla et al hanno dimostrato che l'uso di LDN era associato a un minor numero di

numero di sintomi, miglioramento dei sintomi clinici (stanchezza, malessere post-sforzo, sonno non ristoratore e modello di sonno anormale) e uno stato funzionale migliore. (118)

Dosaggio e somministrazione

1-4,5 mg al giorno. Iniziare con 1 mg/giorno e aumentare a 4,5 mg/giorno, se necessario. Potrebbero volerci dai 2 ai 3 mesi per vedere l'effetto completo.

Precauzioni e controindicazioni

I medici devono usare cautela quando usano LDN nei pazienti che assumono anche oppioidi per il dolore cronico, poiché potrebbero manifestare sintomi di astinenza se questi farmaci vengono assunti contemporaneamente.

Nattochinasi

Dosaggio e somministrazione

100-200 mg (2000-4000 FU) due volte al giorno. Aspirina/ASA 81 mg al giorno possono essere aggiunti nei pazienti a basso rischio.

Meccanismi

La nattochinasi è un agente fibrinolitico e antipiastrinico altamente efficace che colpisce la coagulazione anomala nel paziente con lesioni da spike. Inoltre, è stato dimostrato che la nattochinasi lisa la proteina spike extracellulare; questo può migliorare ulteriormente l'azione anticoagulante della nattochinasi.(59, 64, 66)

Trattamento dell'attivazione dei mastociti

Uno studio empirico sul trattamento della sindrome da attivazione dei mastociti (MCAS) è supportato sia dalla letteratura peer-reviewed che da una vasta esperienza clinica. (119-121) È preferibile un regime combinato di bloccanti dei recettori H1 e H2 insieme a uno stabilizzatore dei mastociti. Dovrebbe essere anche sperimentata una dieta a basso contenuto di istamina (https://www.healthline.com/health/low-histamine-diet e) (122) e (https://covid19criticalcare.com/tools-and-guides/histamines-and-gut-health).

Bloccanti dell'istamina:

- Bloccanti del recettore H1. Loratadina 10 mg/die, Cetirizina 5-10 mg/die, Fexofenadina 180 mg/die. (123)
- Bloccanti dei recettori H2. Famotidina 20 mg due volte al giorno secondo tolleranza.

Stabilizzatori dei mastociti:

- Ketotifene. 1 mg in 5 ml. Iniziare con 0,5 ml alla sera. Una volta che i pazienti si saranno abituati, poiché ha un forte effetto ipnotico, aumentare di 0,5 ml alla volta fino a 5 ml. Alcuni pazienti possono aumentare fino a 10 ml al giorno (1 mg due volte al giorno). Il ketotifene ha effetti antistaminici ed è uno stabilizzatore dei mastociti. Il ketotifene può essere particolarmente utile nei pazienti con ipersensibilità gastrointestinale. (124, 125)
- Cromolyn, uno stabilizzatore dei mastociti, 200 mg tre volte al giorno. (123)
- Si dice che il nuovo flavonoide luteolina sia un potente inibitore dei mastociti. (126-129) Si suggerisce una dose di luteolina di 20-100 mg/die.
- Vitamina C; 1000 mg due volte al giorno. La vitamina C è fortemente raccomandata per le condizioni allergiche e MCAS. La vitamina C modula la funzione delle cellule immunitarie ed è un potente inibitore dell'istamina. (130-132)
- Curcuma (curcumina); 500 mg/giorno. È stato riportato che la curcumina blocca i recettori H1 e H2 e limita la degranulazione dei mastociti. (133, 134) La curcumina ha una bassa solubilità in acqua ed è scarsamente assorbita dall'organismo; (135) di conseguenza, è tradizionalmente assunta con latte intero e pepe nero, che

migliorarne l'assorbimento. Sono incoraggiate preparazioni o formulazioni di nano-curcumina progettate per migliorare l'assorbimento. (136-139)

- Montelukast 10 mg/giorno. Attenzione perché questo farmaco può causare depressione in alcuni pazienti. L'efficacia del montelukast come "stabilizzatore dei mastociti" è stata messa in discussione. (36)

Luce solare e fotobiomodulazione (PBM)

La luce solare ha grandi poteri terapeutici. I nostri antenati vagavano per la terra ed erano esposti alla luce solare quotidianamente, probabilmente con benefici per la salute profondamente importanti. (140) Di recente, Bowen e Arany hanno dimostrato che i trattamenti di fotobiomodulazione transcranica (casco) o total-body hanno migliorato la nebbia cerebrale da COVID-19. (141)

Dosaggio e somministrazione

Suggeriamo ai pazienti di esporsi a circa 30 minuti di sole a mezzogiorno, quando possibile (almeno 3 volte a settimana). Una passeggiata a mezzogiorno (al di sotto del livello di affaticamento) è un'alternativa praticabile. Quando nessuno di questi interventi è fattibile o pratico, e in coloro che desiderano evitare l'esposizione alle radiazioni ultraviolette, i pazienti possono esporsi alle radiazioni rosse e NIR emesse dai pannelli LED. A coloro interessati a questa terapia si consiglia di leggere il libro di Ari Whitten intitolato "The Ultimate Guide to Red Light Therapy". (142)

Sono disponibili in commercio numerosi pannelli LED con più luci rosse e IR (ad esempio. Italiano: https://sunpowerled.com , /https://mitoredlight.com/ ,Italiano: https://hoogahealth.com/ , https://platinumtherapylights.com/ Abbiamo ricevuto feedback positivi dai pazienti con l'utilizzo del $40Dispositivo portatile Hooga HG24 Abbiamo scoperto che i pazienti hanno bisogno di 2-10 minuti (in genere circa 5) e, di solito, viene somministrato a giorni alterni, 3-4 volte a settimana. A volte, gli individui con un bisogno maggiore (ad esempio, un sistema fragile) ne hanno bisogno quotidianamente e, in casi più rari, due volte al giorno.

Lo svantaggio teorico dei pannelli LED è che non imitano quella della radiazione solare poiché forniscono emissioni a picchi di luce rossa a 660 nm e NIR-A a 830 nm/1070 nm con un'ampiezza di 1-10 nm. Al contrario, le lampadine ThermaLight® (SaunaSpace® Saunas™https://sauna.space/ e Therabulb (Italiano: https://www.therabulb.com/) hanno uno spettro di radiazione molto simile a quello della radiazione solare, ma senza radiazione UV. Va notato che nello studio di Bowen e Arany è stato utilizzato uno spettro ristretto di luce rossa/IR; casco (1070 nm) e un letto di luce (660 e 850 nm).

Meccanismi

La PBM è indicata in letteratura come terapia della luce a basso livello, terapia della luce rossa e terapia della luce nel vicino infrarosso. La radianza spettrale della radiazione solare si estende da 10 nm a circa 3000 nm, ovvero lo spettro dall'ultravioletto (10-400 nm), visibile (400-700 nm con luce rossa 600-700 nm), radiazione nel vicino infrarosso (750-1500 nm (NIR-A)) e radiazione nel medio infrarosso (1500-3000 nm (NIR-B)).

Di tutte le lunghezze d'onda della luce solare, la radiazione NIR-A ha la penetrazione più profonda nei tessuti, arrivando fino a 23 cm. La NIR-A nell'intervallo da 1000 a 1500 nm è ottimale per il riscaldamento dei tessuti. In effetti, durante la pandemia influenzale del 1918, il "trattamento all'aria aperta dell'influenzae" sembrava essere il trattamento più efficace per i pazienti gravemente malati. (143) Il Surgeon-General del Massachusetts ha riferito che "*tanta aria e sole*" è stato altamente efficace per il trattamento della polmonite influenzale. Ha riferito che*"sono state somministrate pochissime medicine dopo che era stato dimostrato il valore di molta aria e sole*." Inoltre, commenta "*dallo scoraggiamento, il personale medico si è entusiasmato e i pazienti sono stati curati con la certezza che finalmente era stato trovato qualcosa che avrebbe dato buoni risultati*."

Uno studio prospettico più recente e di grandi dimensioni ha dimostrato che evitare l'esposizione al sole è un fattore di rischio per la mortalità per tutte le cause. (144) In questo studio, il tasso di mortalità tra coloro che evitavano l'esposizione al sole era circa due volte più alto rispetto al gruppo con la più alta esposizione al sole. Oltre alla radiazione UV che stimola la sintesi della vitamina D, la radiazione rossa e quella del vicino infrarosso (NIR) hanno un profondo effetto sulla fisiologia umana, in particolare agendo come stimolanti mitocondriali e aumentando la produzione di ATP. (145)

Il meccanismo d'azione più studiato del PBM è incentrato sul potenziamento dell'attività della citocromo c ossidasi, che è l'unità quattro della catena respiratoria mitocondriale, responsabile della riduzione finale dell'ossigeno in acqua. Inoltre, uno degli effetti più riproducibili del PBM è una riduzione complessiva dell'infiammazione. È stato dimostrato che il PBM riduce i marcatori del fenotipo M1 nei macrofagi attivati. (145) Molti rapporti hanno mostrato riduzioni nelle specie reattive dell'azoto e nelle prostaglandine in vari modelli animali. Inoltre, il PBM attiva un'ampia gamma di fattori di trascrizione che portano a una migliore sopravvivenza cellulare. È stato anche suggerito che la luce NIR aumenta la produzione di melatonina nei mitocondri. (146) Aguida et al hanno dimostrato che la luce infrarossa ha causato una marcata riduzione nel percorso di risposta infiammatoria dipendente da TLR-4 in una linea di coltura cellulare umana. (147) In questo studio, l'esposizione alla luce infrarossa ha determinato un calo significativo dell'attività di NFkB e AP1, nonché una marcata diminuzione dell'espressione dei geni proinfiammatori. L'aumento della temperatura corporea indotto da NIR-A e NIR-B attiva la produzione di proteine da shock termico (che aumentano l'autofagia) nonché percorsi essenziali di sopravvivenza allo stress cellulare.

Melatonina

La melatonina ha proprietà antinfiammatorie e antiossidanti ed è un potente regolatore della funzione mitocondriale. (148-152)

Dosaggio e somministrazione

2-6mg*rilascio lento/rilascio prolungato*prima di coricarsi. La dose deve essere iniziata con 750 mcg (µg) fino a 1 mg la sera e aumentata a seconda della tolleranza.

Precauzioni e controindicazioni

I pazienti con metabolismo lento potrebbero avere sogni molto spiacevoli e vividi con dosi più elevate.

Bromelina

Dosaggio e somministrazione

Bromelina 500 mg due volte al giorno +/- N-acetil cisteina (NAC) 600 mg due volte al giorno.

Meccanismi

*In vitro*studi hanno dimostrato che la bromelina scinde la proteina spike. (153-155) Questo effetto sembra essere potenziato dall'aggiunta di NAC. (156) Inoltre, è stato dimostrato che la bromelina induce una riduzione dose- e tempo-dipendente dell'espressione di ACE-2 e TMPRSS2 nelle cellule Vero E6. (153) Studi sperimentali hanno dimostrato che la bromelina presenta azioni immunomodulatorie uniche mediante la downregulation della prostaglandina proinfiammatoria PGE-2 attraverso l'inibizione di NF-kB e cicloossigenasi 2 (COX-2) e la upregulation della PGE-1 antinfiammatoria.(157)

La bromelina ha effetti anticoagulanti dose-dipendenti mediante la downregulation della PGE-2 e del trombossano A2 e la promozione della fibrinolisi mediante la stimolazione della conversione del plasminogeno in plasmina e la prevenzione dell'aggregazione piastrinica. (157) Il dott. Peter McCullough ha proposto un regime per il trattamento dei danni da vaccino, che include bromelina e nattochinasi. (157, 158)

Nigella Sativa

*Nigella sativa*è un piccolo arbusto originario dell'Europa meridionale, del Nord Africa e del Sud-est asiatico. I semi e l'olio di*Nigella sativa*sono stati utilizzati come agente medico per migliaia di anni.

Dosaggio e somministrazione

Nigella Sativa 200-500 mg di olio incapsulato due volte al giorno.

Meccanismi

Il componente attivo più importante è il timoidrochinone.*Nigella sativa*ha proprietà antibatteriche, antimicotiche, antivirali (SARS-CoV-2), antinfiammatorie, antiossidanti e immunomodulatorie. (159, 160)

Precauzioni e controindicazioni

Va notato che il timoidrochinone diminuisce l'assorbimento di ciclosporina e fenitoina. I pazienti che assumono questi farmaci dovrebbero, pertanto, evitare di assumere*Nigella sativa*(163) Inoltre, sono stati segnalati due casi di sindrome serotoninergica in pazienti che assumevano*Nigella sativa*sottoposti ad anestesia generale (probabile interazione con oppiacei). (164)

Resveratrolo o una combinazione di flavonoidi

Il resveratrolo è un fitochimico vegetale (flavonoide) che ha notevoli proprietà biologiche. (165-167) La cosa più importante è che attiva l'autofagia. (168, 169)

Dosaggio e somministrazione

400-500 mg al giorno. Il resveratrolo può potenziare l'effetto dell'alimentazione a tempo limitato (digiuno intermittente) nell'attivazione dell'autofagia. Il resveratrolo dovrebbe quindi essere assunto durante il digiuno e non con un pasto. Per i pazienti acutamente sintomatici, si suggerisce il resveratrolo in una dose di 500 mg due volte al giorno. Nei pazienti guariti e in quelli sottoposti a terapia preventiva/di mantenimento, una dose di 400-500 mg/giorno dovrebbe essere sufficiente.

Meccanismi

Il resveratrolo ha proprietà antinfiammatorie, antivirali (SARS-CoV-2), antiossidanti e anticoagulanti e ha effetti benefici sul microbioma. Il resveratrolo si lega anche alla proteina spike, aiutando a promuovere l'autofagia.

La quercetina, un flavonoide vegetale con molte delle proprietà biologiche del resveratrolo, agisce sinergicamente con il resveratrolo e aumenta la biodisponibilità del resveratrolo. (170-172) Il pterostilbene è un altro flavonoide vegetale simile al resveratrolo nella struttura con proprietà biologiche simili. (173-175) Tuttavia, la struttura unica del pterostilbene lo rende più liposolubile del resveratrolo, il che aumenta il suo assorbimento e l'assorbimento cellulare riducendo al contempo il tasso di eliminazione dal corpo. La ricerca ha dimostrato che il pterostilbene ha un'emivita sette volte superiore a quella del resveratrolo e ha una maggiore bioattività nel ridurre gli effetti dello stress ossidativo. Pertanto, suggeriamo un integratore combinato di "alta qualità" con resveratrolo e quercetina e idealmente contenente anche pterostilbene.

Precauzioni e controindicazioni

In generale, la biodisponibilità orale del resveratrolo è scarsa. (176) Tuttavia, una formulazione bio-migliorata contenente trans-resveratrolo dalla radice di poligono giapponese sembra avere una biodisponibilità migliorata.

La sicurezza di questi fitochimici in gravidanza non è stata determinata e pertanto è opportuno evitarne l'uso.

A causa della possibile interazione farmacologica tra quercetina e ivermectina, questi farmaci non devono essere assunti contemporaneamente (ovvero devono essere scaglionati tra mattina e sera).

L'uso di quercetina è stato raramente associato all'ipotiroidismo. (177) L'impatto clinico di questa associazione può essere limitato a quegli individui con malattia tiroidea preesistente o a quelli con tiroidite subclinica. La quercetina deve essere usata con cautela nei pazienti con ipotiroidismo e i livelli di TSH devono essere monitorati.

Probiotici/prebiotici

I pazienti con sindrome post-vaccino presentano classicamente una grave disbiosi con perdita di Bifidobacterium. (178-180)

Dosaggio e somministrazione

Si raccomanda uno yogurt greco senza zucchero aggiunto, con prebiotici e probiotici. I probiotici suggeriti includono Megasporebiotic (Microbiome labs), TrueBifidoPro (US Enzymes) e yourgutplus+. (181) Inoltre, l'uso di Glucomannano (dalla radice di Konjac) e/o semi di Chia forniscono fibre solubili e insolubili (prebiotiche) necessarie per la normalizzazione del microbioma.(182, 183)

Precauzioni e controindicazioni

Se i pazienti hanno una disbiosi da moderata a grave e/o una crescita eccessiva di batteri nell'intestino tenue (SBIO), i prebiotici potrebbero avere l'effetto indesiderato di "nutrire i batteri cattivi" e contribuire al peggioramento della disbiosi. I probiotici da soli e/o gli alimenti fermentati hanno meno probabilità di ospitare e nutrire microbi intestinali commensali e anormali. A seconda del marchio, alcuni prodotti pro/prebiotici possono essere molto ricchi di zucchero, il che favorisce l'infiammazione. Cerca marchi senza zuccheri aggiunti e prova a scegliere prodotti che siano anche senza glutine, senza caseina e senza soia.

Stimolazione del nervo vago e agonisti nicotinici

È stato dimostrato che la proteina spike contiene anche un dominio "simile alla tossina" nell'RBD su S1, con omologia di sequenza con la neurotossina NL-1, che si lega ai recettori dell'acetilcolina dell'acido nicotinico α7 (α7 nAChR) del sistema colinergico. (184-186) La neurotossina NL-1 è una neurotossina, simile all'archetipo della bungarotossina, un noto inibitore dell'α7 nAChR, con elevata affinità di legame. Il recettore nicotinico è la struttura principale della neuromodulazione colinergica. Il nACHR è una parte essenziale della comunicazione interneuronale all'interno del SNC e del sistema nervoso autonomo (nervo vago).

La disfunzione del nervo vago può essere una caratteristica comune nei pazienti con lesioni correlate alla spike, in particolare quelli con disautonomia; ciò può essere correlato agli effetti anticolinergici della proteina spike e all'infiammazione del nervo vago. Woo et al hanno eseguito una caratterizzazione istopatologica dei nervi vaghi post-mortem di pazienti COVID-19 e hanno rilevato l'RNA di SARS-CoV-2 insieme a un'infiltrazione di cellule infiammatorie composta principalmente da monociti. (187) Questi autori hanno concluso che SARS-CoV-2 induce l'infiammazione del nervo vago seguita da disfunzione autonomica, che potrebbe contribuire alla disautonomia osservata nel COVID lungo.

La stimolazione del nervo vago ha effetti antinfiammatori, analgesici e antidepressivi. Questi effetti sono guidati dal nervo vago che agisce sia tramite meccanismi centrali che periferici. Non invasivo

la stimolazione del nervo vago può essere somministrata con una varietà di tecnologie diverse. (188) La stimolazione transcutanea del nervo vago auricolare (taVNS) comporta la stimolazione del ramo auricolare del nervo vago che innerva bilateralmente l'orecchio umano. In un piccolo studio in doppio cieco controllato tramite telemedicina, la taVNS è stata associata a un moderato miglioramento dei sintomi del COVID lungo. (189) Analogamente, in un piccolo studio pilota di Natelson et al, 8 pazienti su 14 con COVID lungo hanno riportato un miglioramento dei sintomi con la taVNS. (190)

Il ligando agonista nicotina mostra un'affinità per l'nACHR fino a 30 volte superiore rispetto all'acetilcolina. (191) È stato quindi suggerito che la nicotina potrebbe spostare la proteina spike dall'attaccamento all'nAChR, con conseguente trasmissione del segnale colinergico inalterata. (192) Questa osservazione può spiegare la scoperta che il fumo tende a ridurre la gravità del COVID-19. (193) È stato riportato che il trattamento dei pazienti con sindrome post-COVID-19 con un cerotto alla nicotina produce un sostanziale miglioramento dei sintomi. (192) L'1-metilnicotinamide (1-MNA) è una sostanza endogena che viene prodotta nel fegato quando l'acido nicotinico viene metabolizzato. L'1-MNA dimostra proprietà antinfiammatorie e antitrombotiche. (194) In uno studio randomizzato condotto su pazienti con COVID lungo, i pazienti che hanno ricevuto 1-MNA hanno dimostrato un significativo miglioramento nel test del cammino di 6 minuti con una significativa riduzione dell'affaticamento. (194)

Terapie aggiuntive/di seconda linea

(Elencati in ordine di importanza)

Terapia con ossigeno iperbarico(HBOT) (195-203); HBOT ha potenti proprietà antinfiammatorie, riducendo le citochine pro-infiammatorie e aumentando l'IL-10. Inoltre, HBOT polarizza i macrofagi verso il fenotipo M2 e migliora la funzione mitocondriale. Sorprendentemente, è l'aumento della pressione, piuttosto che l'aumento della concentrazione di ossigeno disciolto, che sembra mediare questi effetti. HBOT viene somministrata a pressioni variabili, sia con che senza ossigeno. L'aggiunta di ossigeno aumenta la risposta clinica. La risposta clinica massima si ottiene tramite l'uso di camere ad alta pressione (che in genere raggiungono 2,4 ATM) con ossigeno al 100% per 60-90 minuti. Se HBOT viene somministrata utilizzando camere a pressione inferiore (meno di 1,5 ATM) senza ossigeno supplementare, la risposta clinica, sebbene presente, è significativamente inferiore, tanto che saranno necessarie un numero maggiore di sessioni per raggiungere un plateau clinico.

Zilberman-Itskovich et al hanno condotto uno studio randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco che ha valutato l'effetto dell'OTI in 73 pazienti con COVID lungo. (204) Sia i pazienti sottoposti a OTI che quelli sottoposti a placebo hanno ricevuto 40 sedute giornaliere (cinque volte a settimana) in una camera multi-posto. Il protocollo OTI includeva la respirazione di ossigeno al 100% tramite maschera a 2 ATM per 90 minuti. Nel gruppo OTI, si è verificato un miglioramento significativo della funzione cognitiva globale, dell'attenzione e della funzione esecutiva, nonché un miglioramento nel dominio energetico, nei sintomi psichiatrici e nel livello di dolore. I risultati clinici sono stati associati a un miglioramento significativo della perfusione cerebrale tramite risonanza magnetica e dei cambiamenti microstrutturali. In generale, la durata del trattamento con OTI dovrebbe essere basata sulla risposta clinica e continuata per almeno 40 sedute e fino a quando il beneficio non si è stabilizzato. Se non è evidente alcun beneficio clinicamente dopo 10 sedute, l'OTI dovrebbe essere considerata un fallimento terapeutico. Questa terapia è limitata da problemi logistici e costi. Diverse aziende offrono il noleggio di camere portatili a bassa pressione con la possibilità di acquistarle

(https://www.oxyhealth.com/vitaeris-320.html ,https://summit-to-sea.com/ ,https://www.ahahybarics.com/)

Tripla anticoagulazione. Il COVID lungo è caratterizzato da eventi trombotici che coinvolgono la circolazione venosa e arteriosa, nonché la microcircolazione. I meccanismi che spiegano la trombosi nel COVID lungo non sono stati completamente chiariti. (205) Tuttavia, le proteine spike virali e l'RNA possono essere rilevati mesi dopo che i pazienti si sono ripresi dal COVID acuto, risultati che possono essere responsabili della tromboinfiammazione persistente e dello sviluppo di microcoaguli. (206) Il danno endoteliale vascolare in corso promuove l'adesione piastrinica e la coagulazione, con conseguente compromissione delle funzioni degli organi. Inoltre, la trombosi aggraverà ulteriormente la vasculite contribuendo a un ulteriore deterioramento.
Pretorius et al hanno dimostrato che il plasma dei pazienti affetti da Covid lungo contiene grandi microcoaguli amiloidi anomali. (207-210) Inoltre, in questi studi, varie molecole infiammatorie sono risultate significativamente aumentate sia nel surnatante che intrappolate nei coaguli solubilizzati di questi pazienti.
Il ruolo degli anticoagulanti nella prevenzione o nel trattamento delle malattie a lungo termine-covid è controverso. (205, 206, 211, 212) Tuttavia, l'anticoagulazione può prevenire il rilascio o rimuovere sostanze procoagulanti, proteggendo così l'endotelio vascolare dai danni, riducendo le sequele trombotiche e fornendo un miglioramento sintomatico nei pazienti con COVID lungo. (212) Esistono tuttavia dati clinici limitati a supporto di questa strategia. Pretorius et al hanno riferito sull'uso della "tripla terapia" in 24 pazienti con COVID lungo e sulla presenza di microcoaguli di fibrina amiloide all'analisi del sangue vivo. (77) I pazienti sono stati trattati con un mese di doppia terapia antipiastrinica (Clopidogrel 75 mg/Aspirina 75 mg) una volta al giorno, nonché Apixaban 5 mg due volte al giorno. Questo è stato seguito da ASA e nattokinase da soli. Questi autori hanno riferito che "ciascuno dei 24 casi trattati ha riferito che i suoi sintomi principali erano risolti, e questo si è riflesso anche in una diminuzione sia dei microcoaguli di fibrina amiloide che dei punteggi di patologia piastrinica". La tripla terapia può essere presa in considerazione nei pazienti a basso rischio di sanguinamento che hanno risposto male alla combinazione di ASA e nattochinasi da soli; tuttavia, la tripla terapia dovrebbe essere istituita solo sotto la supervisione e il monitoraggio diretti di un medico con esperienza nella gestione dell'anticoagulazione.

Vitamina D(4000-5000 unità/giorno) e**Vitamina K2**(100 mcg/giorno); La dose di vitamina D deve essere regolata in base al livello basale di vitamina D. Tuttavia, una dose di 4000-5000 unità/giorno di vitamina D, insieme a vitamina K2 100 mcg/giorno, è una dose iniziale ragionevole.

Magnesio. Si suggerisce una dose iniziale di 100-200 mg al giorno, aumentando la dose a seconda della tolleranza fino a 300 mg (donne)-400 mg al giorno. Gli endpoint del trattamento includono un RBC-Mag all'estremità superiore del range normale (tra 4,2 e 6,8 mg/dL per essere circa 6,0 ng/dL). Esistono almeno 11 diversi tipi di magnesio che possono essere assunti sotto forma di integratore con biodisponibilità variabile. In genere, i sali organici di Mg hanno una solubilità maggiore rispetto ai sali inorganici e hanno una maggiore biodisponibilità. (213) Il citrato di magnesio è un tipo di magnesio ampiamente utilizzato sotto forma di sale ed è spesso raccomandato per trattare la stitichezza; dosi elevate possono causare diarrea e l'uso prolungato dovrebbe essere evitato. I composti di ossido di magnesio e citrato di magnesio, comunemente prescritti dai medici, hanno una scarsa biodisponibilità. (214) Il malato di magnesio, il taurato, il glicinato e l'L-treonato hanno una buona biodisponibilità e aumenteranno facilmente i livelli di magnesio nei globuli rossi. Il taurato di magnesio e l'L-treonato di magnesio aumentano significativamente i livelli di magnesio nelle cellule cerebrali; quindi sono usati nel trattamento della depressione e del morbo di Alzheimer. (214, 215) Un elevato apporto di magnesio da integratori alimentari e farmaci può causare diarrea, nausea e crampi addominali.

Acidi grassi omega-3; suggeriamo una combinazione di EPA/DHA con una dose iniziale di 1 g/giorno (EPA e DHA combinati) e aumentando fino a 4 g/giorno (di acidi grassi omega-3 attivi). Gli acidi grassi omega-3 hanno effetti antinfiammatori e cardioprotettivi e svolgono un ruolo importante nella risoluzione dell'infiammazione inducendo la produzione di resolvina. (216, 217) Inoltre, si ritiene che gli acidi grassi omega-3 forniscano potenti effetti vasculoprotettivi, migliorando la funzione endoteliale, limitando l'infiammazione vascolare, riducendo la trombosi e limitando la produzione di specie reattive dell'ossigeno. (218) Pesce,

in particolare il salmone selvatico atlantico (o dell'Alaska), è una buona fonte di acidi grassi omega-3. Gli integratori di omega-3 includono Vascepa™ (icosapent etile; un estere etilico dell'acido eicosapentaenoico [EPA]), Lovaza™ (una combinazione di esteri etilici di EPA e acido docosaesaenoico [DHA]) così come "integratori di olio di pesce regolari" contenenti una combinazione di EPA/DHA. Non è chiaro se i benefici cardiovascolari e antinfiammatori segnalati degli acidi grassi omega-3 siano dovuti principalmente all'EPA (vale a dire, al marketing farmaceutico) o alla combinazione di EPA e DHA. (219-226) Tuttavia, è ormai ampiamente riconosciuto che "*EPA e DHA vengono metabolizzati in mediatori diversi e sono ugualmente importanti per quanto riguarda la protezione cardiovascolare (e l'infiammazione).*" (223) Sulla base di questi dati suggeriamo una combinazione di EPA/DHA con una dose iniziale di 1 g/giorno (EPA e DHA combinati) e aumentando fino a 4 g/giorno (di acidi grassi omega-3 attivi).

N-acetil cisteina (NAC); 600-1500 mg/giorno (227-229) La NAC è il precursore del glutatione ridotto. La NAC penetra nelle cellule dove viene deacetilata per produrre L-cisteina, promuovendo così la sintesi di GSH. (229) Sulla base di un'ampia gamma di meccanismi antiossidanti, antinfiammatori e immunomodulanti, la somministrazione orale di NAC probabilmente svolge un ruolo adiuvante nel trattamento del danno da vaccino. Diversi studi hanno dimostrato che la NAC è ben assorbita dall'intestino e che un'integrazione con NAC è efficace per aumentare i livelli di GSH.

Il glutatione orale è scarsamente assorbito e generalmente non è raccomandato. (230, 231) Tuttavia, l'acetil glutatione è più lipofilo del glutatione, sufficientemente da essere assorbito intatto dalle cellule, e ha dimostrato di aumentare rapidamente i livelli intracellulari di GSH. Un integratore combinato che contiene acetil glutatione, NAC e vitamina C può aumentare la biodisponibilità del glutatione. Inoltre, è stato dimostrato che il glutatione liposomiale aumenta i livelli tissutali, la capacità antiossidante e la funzione immunitaria. (232)

Sildenafilcon o senza L-arginina-L-citrullina (233-238); dosi di sildenafil titolate da 25 a 100 mg 2-3 volte al giorno con polvere di L-arginina/L-citrullina due volte al giorno. Può essere utile per la nebbia cerebrale e per le malattie microvascolari con coagulazione e scarsa perfusione. È degno di nota che curcumina, resveratrolo, EGGG e acido valproico potenziano tutti gli inibitori della fosfodiesterasi 5 (PDE5).

Spermidina;1000-2000 mg (estratto di germe di grano) al giorno. La spermidina è una poliammina naturale che, come il resveratrolo, ha proprietà antinfiammatorie e antiossidanti. Preserva la funzione mitocondriale e ha dimostrato di ridurre le malattie cardiovascolari e la mortalità per tutte le cause e prolungare la durata della vita. (239, 240) Inoltre, come il resveratrolo, la spermidina promuove l'autofagia. Tuttavia, il resveratrolo e la spermidina attivano l'autofagia tramite diversi percorsi metabolici e pertanto è probabile che abbiano effetti additivi o sinergici. (241) Il germe di grano, i funghi, il pompelmo, le mele e il mango sono fonti naturali elevate di spermidina. (242) Gli integratori di germe di grano contengono elevate quantità di spermidina con buona biodisponibilità. Si consiglia una dose di 1000-2000 mg di estratto di germe di grano al giorno. È stato segnalato che le cellule tumorali hanno un metabolismo delle poliammine disregolato e pertanto è meglio evitare la spermidina nei pazienti con una neoplasia maligna nota. (243) Inoltre, la spermidina dovrebbe essere evitata negli uomini di età superiore ai 60 anni che presentano un rischio elevato di ictus ischemico. (244)

Dispositivo a microcorrente ARC. La microcorrente è un'elettroterapia non invasiva e sicura applicata tramite una serie di correnti elettriche subsensoriali (inferiori a 1 mA), che sono di una grandezza simile alle correnti generate endogenamente dal corpo umano. Le biocorrenti subsensoriali influenzano la crescita, l'adattamento e la riparazione dei tessuti, ottimizzando le funzioni fisiologiche, tra cui la segnalazione del sistema nervoso, la crescita muscolare e il rimodellamento. (245) Il dispositivo di microcorrente ARC viene indossato sulla parte inferiore delle gambe dei soggetti e attraversa un ciclo alternato di 3 ore. Segnalazioni aneddotiche di pazienti danneggiati da vaccino

suggeriscono che questo dispositivo fornisce un significativo miglioramento sintomatico. Il meccanismo fisiologico mediante il quale il dispositivo ha effetti sistemici è in qualche modo poco chiaro.

Blu di metilene: Il blu di metilene a basso dosaggio (LDMB) è un'opzione terapeutica nei pazienti con annebbiamento mentale e altri sintomi neurologici; può essere associato alla fotobiomodulazione transcranica.

Dosaggio e somministrazione

10-30 mg al giorno. La dose ottimale è altamente personalizzata e ogni paziente deve trovare la dose giusta per sé. È importante che i pazienti e/o i loro operatori sanitari acquistino blu di metilene di alta qualità, privo di impurità e di grado farmaceutico. I pazienti possono acquistare una soluzione di blu di metilene all'1% (ad esempio https://www.bphchem.com/product/mmethylene-blue-1-usp-grade-50-ml-1-drop-contains-0-5-mg-ofmmethylene-blue/), MB in polvere che richiede la ricostituzione in una soluzione all'1% (ad esempio da CZTL a Italiano: https://cztl.bz/?ref=Lwr85) o MB Trouches buccali(https://troscriptions.com/products /) (causerà macchie bluastre sulla bocca e sui denti; per evitare questo effetto è possibile ingerire delle compresse).

Una soluzione di blu di metilene all'1% contiene 10 mg di MB in 1 ml di soluzione (e 0,5 mg/goccia). Una soluzione di MB all'1% è formulata mescolando 1 grammo di blu di metilene con 100 ml di acqua. Utilizzare un flacone contagocce per somministrare: 1 goccia di soluzione all'1% è circa 0,5 mg di blu di metilene).

Dosaggio di LDMB: iniziare con 5 mg (0,5 ml) due volte al giorno per la prima settimana. Aumentare gradualmente il dosaggio ogni 2-3 giorni (guidato dai sintomi, ovvero miglioramento della stanchezza e/o miglioramento cognitivo) fino a raggiungere un massimo di 30 mg (3 ml) al giorno. Prendere il settimo giorno di riposo ogni settimana per consentire al corpo di "resettarsi".

Meccanismi

Il blu di metilene (MB) ha una serie di proprietà biologiche che possono essere potenzialmente benefiche nei pazienti danneggiati dal vaccino. Il MB induce la mitofagia (autofagia mitocondriale) e ha proprietà antinfiammatorie, antiossidanti, neuroprotettive e antivirali. (246, 247) Uno studio del 2013 ha scoperto che la neuroprotezione indotta dal blu di metilene è mediata, almeno in parte, dalla macroautofagia attraverso l'attivazione della segnalazione AMPK. (248)

MB attraversa facilmente la BBB ed entra preferibilmente nei mitocondri neuronali. MB ha un'elevata biodisponibilità per il cervello con livelli di tessuto cerebrale dieci volte superiori ai livelli sierici. (249, 250) Il blu di metilene a basso dosaggio (LDMB) stimola la respirazione mitocondriale donando elettroni alla catena di trasporto degli elettroni. MB può reindirizzare gli elettroni direttamente dal complesso I al complesso III, evitando la perdita di elettroni e la successiva produzione di ROS.

MB e fotobiomodulazione (PBM) hanno effetti benefici simili sulla funzione mitocondriale, sul danno ossidativo e sull'infiammazione. Il trattamento con MB è quindi spesso combinato con la terapia PBM. (251, 252). Tuttavia, poiché PBM e MB esercitano effetti benefici attraverso meccanismi distinti, si prevede che la combinazione dell'uso di queste due terapie migliori sinergicamente i risultati terapeutici. Numerosi studi indicano un miglioramento della funzione mitocondriale cerebrale e della funzione neurologica a seguito del trattamento con MB e PBM per uno spettro di malattie neurologiche. (250, 251, 253)

Precauzioni e controindicazioni

LDMB renderà la tua urina blu o blu-verde. Alcuni pazienti potrebbero avere una reazione Herx. Una reazione Herx può causare affaticamento, nausea, mal di testa o dolori muscolari. Se hai una reazione Herx, interrompi il protocollo per 48 ore e poi riprendi lentamente.

NON assumere MB se sei incinta o stai allattando.

MB è un potente inibitore delle monoamino ossidasi (IMAO) che, in associazione a un SSRI, può potenziare la sindrome serotoninergica, un'emergenza medica potenzialmente letale. Questa combinazione di farmaci deve essere fortemente evitata. Non assumere FLUVOXAMINA, FLUOEXETINA o BUPROPIONE o qualsiasi altro SSRI -NDRI (inibitore della ricaptazione della noradrenalina e della dopamina) con MB.

MB aumenta la tossicità dell'idrocodone bitartrato aumentando i livelli di serotonina nel sangue. Questa combinazione dovrebbe essere evitata.

I soggetti affetti da deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD) non devono essere trattati con MB poiché può causare anemia emolitica.

Stimolazione cerebrale non invasiva (NIBS),utilizzando la stimolazione transcranica a corrente continua o la stimolazione magnetica transcranica, è stato dimostrato che migliora la funzione cognitiva nei pazienti con COVID lungo e altre malattie neurologiche. (254-261) La NIBS è indolore, estremamente sicura e facile da somministrare. La NIBS è una terapia riconosciuta offerta da molti centri di medicina fisica e riabilitazione (ad esempio, vedere

https://www.hopkinsmedicine.org/physical_medicine_rehabilitation/services/programs/brainstimulation/treatment.html). I pazienti possono anche acquistare un dispositivo approvato dalla FDA per uso domestico (ad esempio, https://www.fisherwallace.com)

Vitamina C per via endovenosa;25 g alla settimana, insieme a vitamina C orale 1000 mg (1 grammo) 2-3 volte al giorno. La vitamina C EV ad alto dosaggio è "caustica" per le vene e deve essere somministrata lentamente nell'arco di 2-4 ore. Inoltre, per valutare la tollerabilità del paziente, la dose iniziale deve essere compresa tra 7,5 e 15 g. Dosi giornaliere totali di 8-12 g sono state ben tollerate, tuttavia, dosi elevate croniche sono state associate allo sviluppo di calcoli renali, quindi la durata della terapia deve essere limitata. Ridurre gradualmente la vitamina C EV in base alla tollerabilità.

Modifica comportamentale, terapia di rilassamento, terapia di consapevolezza(262),**e supporto psicologico** può aiutare a migliorare il benessere generale e la salute mentale dei pazienti. (263) Il suicidio è un problema reale nei pazienti danneggiati dal vaccino. I gruppi di supporto e la consulenza con professionisti della salute mentale sono importanti. Il Tai Chi, una forma di arte marziale tradizionale cinese che promuove la salute, ha dimostrato di essere utile per prevenire e curare malattie tra cui il COVID lungo. (264, 265) Lo yoga ha proprietà immunomodulanti che possono essere utili nei pazienti danneggiati dal vaccino. (266)

Terapie di terza linea

- **Stimolazione meccanica di bassa intensità**(LMMS o Whole-Body Vibration). È stato dimostrato che la stimolazione meccanica a bassa magnitudine (0,3-0,4 G) e ad alta frequenza (32-40 Hz) aumenta la densità ossea e gli indici di benessere generale nei pazienti con una varietà di disturbi medici. (267) Si postula che questo intervento recluta cellule staminali del midollo osseo oltre ad avere effetti metabolici e immunologici. Negli esseri umani, l'accelerazione a bassa magnitudine viene applicata attraverso i piedi stando in piedi su una piattaforma che oscilla a una frequenza di risonanza relativamente alta. Questi parametri sono molto sicuri, indolori e facili da somministrare. Questa terapia è offerta da centri di medicina fisica e riabilitazione, oppure è possibile acquistare un dispositivo per uso domesticohttps://www.juvent.com/health/) in modo simile alla stimolazione cerebrale non invasiva (NIBS).

- **"Ottimizzatore energetico mitocondriale"**con pirrolochinolina chinone, glicofosfolipidi, NADH e altri nutrienti (ad esempio, Life Extension Energy Optimizer, Restorative Solutions Mitochondrial Nutrition PQQ, Researched Nutritionals ATP 360® e ATP Fuel® e Pure Encapsulations Mitochondria-ATP) (268-274). Il CoQ10 non è raccomandato; in uno studio randomizzato controllato in doppio cieco, alte dosi di CoQ10 non hanno ridotto il numero o la gravità di
Sintomi correlati al Covid rispetto al placebo. (275)

- **Corticosteroide a basso dosaggio**; 10-15 mg/giorno di prednisone per 3 settimane. Ridurre gradualmente a 10 mg/giorno e poi a 5 mg/giorno, a seconda della tolleranza.

Altri potenziali trattamenti

(Richiede ulteriore valutazione)

- **Plasmaferesi**. La plasmaferesi migliora i livelli di citochine sistemiche, la coagulopatia e la risposta immunitaria nei pazienti con COVID grave con un potenziale beneficio in termini di mortalità. (276-283) Kiprov, et. al. hanno pubblicato un case report di un notevole miglioramento clinico in un paziente con COVID lungo. (284) In questo report, i marcatori dei macrofagi infiammatori del paziente sono diminuiti e i marcatori dei linfociti, tra cui le cellule natural killer e le cellule T CD8 citotossiche, sono aumentati; inoltre, le proteine infiammatorie circolanti sono diminuite. Inoltre, è probabile che la plasmaferesi rimuova gli autoanticorpi e migliori la coagulopatia di questi pazienti. Siamo a conoscenza di segnalazioni aneddotiche di netto miglioramento dei sintomi neurologici, in particolare SFN e nebbia cerebrale nei pazienti danneggiati dal vaccino trattati con questa modalità terapeutica. Tuttavia, questa è una risorsa limitata e costosa che, di per sé, non è priva di complicazioni. Inoltre, è necessario determinare la durata della risposta clinica. Sebbene la plasmaferesi/plasmaferesi sia un'opzione terapeutica per i pazienti con gravi problemi neurologici dopo la vaccinazione, sono necessari ulteriori dati prima che questa modalità possa essere ampiamente raccomandata.

- **Trattamento con immunoglobuline per via endovenosa (IVIG);**Il ruolo delle IVIG nel trattamento dei pazienti danneggiati dal vaccino non è chiaro. La risposta alle IVIG nella popolazione generale dei pazienti danneggiati dal vaccino è mista, con pochissimi che mostrano un miglioramento a lungo termine. Molti pazienti che segnalano un

il miglioramento iniziale ricadrà in 2-3 settimane. Altri pazienti non segnalano alcun beneficio, mentre alcuni sembrano peggiorati. A causa della presenza di anticorpi anti-SARS-CoV-2 non neutralizzanti e anticorpi anti-ACE-2, ecc., esiste la possibilità reale che le IVIG provochino un potenziamento immunitario anticorpo-dipendente (ADE) con una grave esacerbazione dei sintomi.

Tuttavia, le IVIG sono raccomandate in specifiche sindromi autoimmuni, che includono la sindrome di Guillain Barré, la mielite trasversa e la trombocitopenia immune. Questi pazienti devono essere trattati contemporaneamente con le principali terapie immunomodulanti. Le IVIG si sono dimostrate inefficaci in un RCT che ha arruolato pazienti con neuropatia delle piccole fibre. (285) Il fatto che molti pazienti riferiscano una risposta iniziale alle IVIG supporta l'idea che molti aspetti di questa malattia siano dovuti ad autoanticorpi. Le IVIG rimuoveranno gli anticorpi preformati, ma non impediscono alle cellule B di continuare a produrre anticorpi; quindi è probabile che la risposta sia di breve durata e sono quindi necessari interventi che limitino la produzione di autoanticorpi (principali terapie immunomodulanti).

- **Acido valproico**(286, 287); Depakote, 250 mg 2-3 volte al giorno. L'acido valproico ha effetti antinfiammatori e polarizza i macrofagi verso un fenotipo M2. (288) Gli inibitori dell'istone deacetilasi (HDAC) sono in fase di studio per la rigenerazione neurale. Inoltre, l'acido valproico ha importanti effetti anticoagulanti e antipiastrinici (289) ed è un induttore delle proteine da shock termico. (290) L'acido valproico può essere utile per i sintomi neurologici. Il trattamento deve essere limitato a meno di 6-9 mesi a causa della preoccupazione per la perdita di volume cerebrale, in particolare nei pazienti con disfunzione cognitiva. (291) In un modello di ischemia/ipossia cerebrale, il resveratrolo ha notevolmente migliorato gli effetti neuroprotettivi dell'acido valproico. (292) Inoltre, è stato riportato che il resveratrolo inverte la tossicità dell'acido valproico, (293, 294). Questi dati suggeriscono che il resveratrolo (in una dose di 500 mg – 1000 mg due volte al giorno) dovrebbe essere raccomandato nei pazienti a cui è stato prescritto l’acido valproico.

- **Ipertermia indotta e idroterapia fredda.**Il ruolo del bagno in sauna e della terapia del freddo (docce fredde, bagni freddi) nei pazienti con COVID lungo e nei danneggiati dal vaccino è sconosciuto. (295, 296) È stato dimostrato che il bagno in sauna regolare riduce la mortalità per tutte le cause e cardiovascolare, prolunga la durata della vita, migliora le prestazioni fisiche e migliora l'esito dei pazienti con malattie neuropsichiatriche. (297-301) L'ipertermia indotta aumenta l'espressione delle proteine da shock termico, che attivano l'autofagia. Inoltre, la terapia del calore aumenta l'espressione dei percorsi di stress cellulare, ha effetti antiossidanti e antinfiammatori e migliora la funzione mitocondriale. (295) Il bagno in sauna ha effetti fisiologici molto simili a quelli dell'esercizio aerobico (aumento della frequenza cardiaca, del volume sistolico e della gittata cardiaca). (302, 303) Poiché i pazienti con COVID lungo e i danneggiati dal vaccino sono intolleranti all'esercizio (non riescono ad aumentare la gittata cardiaca) (304), il bagno in sauna potrebbe essere scarsamente tollerato. Tuttavia, è stato dimostrato che la sauna e l'ipertermia indotta migliorano la funzione endoteliale e cardiaca nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica. (305) Inoltre, una recente meta-analisi ha riportato che la sauna ha migliorato la funzione cardiaca nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica. (306) La terapia Waon (sauna secca a infrarossi) ha mostrato risultati promettenti nei pazienti con sindrome da stanchezza cronica.
  (307, 308) I pazienti interessati al bagno in sauna dovrebbero determinare la loro tolleranza a sessioni brevi (5-10 minuti) e aumentare la durata a seconda della tolleranza (fino a 20 minuti) tre o quattro volte a settimana. Allo stesso modo, il ruolo della terapia del freddo nei pazienti danneggiati dal vaccino è sconosciuto; i pazienti dovrebbero determinare in modo simile la loro tolleranza a questo approccio terapeutico. (309, 310)

- **Pentossifillina (PTX)**; PTX ER, 400 mg tre volte al giorno, dovrebbe essere preso in considerazione in quei pazienti con gravi disturbi microcircolatori. PTX è un farmaco fosfodiesterasi non selettivo che ha effetti antinfiammatori e antiossidanti. Inoltre, PTX migliora la deformabilità dei globuli rossi e riduce la viscosità del sangue, quindi può mitigare l'iperviscosità e l'iperaggregazione dei globuli rossi, che è collegata allo sviluppo di coagulopatia nel danneggiato dal vaccino.

- **Maraviroc;**300 mg per via orale due volte al giorno. Se sono trascorse da 6 a 8 settimane e persistono sintomi significativi nonostante le terapie di cui sopra, questo farmaco può essere preso in considerazione. Nota: Maraviroc può essere costoso e presenta un rischio di effetti collaterali significativi e interazioni farmacologiche. Maraviroc è un antagonista del recettore della chemiochina CC di tipo 5 (CCR5). Sebbene molti pazienti COVID lunghi e post-vaccino siano stati trattati con Maraviroc, il ruolo di questo farmaco richiede un'ulteriore valutazione. (311)

- **Sulforafano (polvere di germogli di broccoli)**500 mcg – 1 g due volte al giorno. Mentre il sulforafano ha molti potenziali benefici nei pazienti con COVID, (312-314) COVID lungo e sindrome post-vaccino, ci sono dati clinici limitati a supporto di questo intervento. Il sulforafano ha effetti immunomodulatori prendendo di mira monociti/macrofagi, suggerendo un beneficio nelle condizioni infiammatorie croniche. (312-314) Il sulforafano è un integratore benefico che può essere utile per ridurre la neuroinfiammazione mediata dalla microglia e lo stress ossidativo. Inoltre, come è stato ampiamente divulgato, il sulforafano ha un ruolo importante nella profilassi del cancro. La farmacologia e il dosaggio ottimale del sulforafano sono complessi. Il sulforafano stesso è instabile.
  L'integratore dovrebbe contenere i due precursori,*glucorafanina*E*mirosinasi*, che reagiscono quando l'integratore viene assunto. Gli "estratti" di broccoli vengono prodotti in un modo che distrugge completamente l'attività dell'enzima mirosinasi. In quanto tali, questi estratti non sono in grado di produrre sulforafano quando vengono assunti in un integratore o in un alimento. (315, 316) Raccomandiamo una polvere di germogli di broccoli interi al 100%, che trattiene al massimo sia la glucorafanina che la mirosinasi, disattivando allo stesso tempo gli inibitori.

- **Dente di leone**(*Tarassaco officinale*). La radice, il fiore e le foglie del tarassaco contengono una serie di sostanze fitochimiche che hanno proprietà antinfiammatorie, antiossidanti, ipolipemizzanti, antimicrobiche e anticoagulanti**.**(317, 318) È ampiamente riportato che il dente di leone è efficace per "disintossicare" la proteina spike.*in vitro*uno studio ha dimostrato che un estratto di foglie di tarassaco ha alterato il legame della proteina spike del SARS-CoV-2 al recettore ACE**.**(319) Sembrerebbe che questo effetto fosse dovuto ad alterazioni (legame) del recettore ACE-2 piuttosto che al legame con la proteina spike. Pertanto, non è ancora chiaro se l'estratto di tarassaco si leghi effettivamente alla proteina spike e se ne potenzi la clearance. La European Scientific Cooperative on Phytotherapy raccomanda una dose di 4-10 g TID (20-30 mg/ml in acqua calda). (320) Va notato che l'estratto di tarassaco è considerato controindicato nei soggetti con malattie epatiche e biliari, ostruzione delle vie biliari, calcoli biliari, colangite e ulcera peptica attiva. (320) Inoltre, il tarassaco è ricco di potassio e dovrebbe essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale.

- **Terapie immunosoppressive**; Di norma, la terapia immunosoppressiva dovrebbe essere evitata, poiché questi farmaci possono esacerbare la disfunzione immunitaria nei pazienti danneggiati dal vaccino e impedire il ripristino dell'omeostasi immunitaria. Un trial di terapia immunosoppressiva può essere indicato nei pazienti con una sindrome autoimmune accertata che hanno fallito altri interventi terapeutici.

Pazienti con livelli elevati di omocisteina

I pazienti con livelli elevati di omocisteina possono trarre beneficio dal trattamento con 800 ug di 5-metil tetraidrofolato (5-MTHF), la forma biologicamente più attiva di acido folico. (321) L'integrazione con solo acido folico aumenterà paradossalmente i livelli di omocisteina, in particolare nei pazienti con polimorfismo MTHFR. (321) Inoltre, dovrebbero essere aggiunte vitamine del complesso B contenenti B2 (riboflavina) e vitamina B6, magnesio e vitamina D. (43)

Supplementi terapeutici specifici per la malattia

Neuropatia delle piccole fibre (SFN)/neuropatia autonomica

La SFN è una delle complicazioni più comuni, più durature e più invalidanti nei feriti da vaccino. Poiché i sintomi compaiono una volta che il nervo è già ferito e infiammato, potrebbe essere difficile da curare e invertire. È probabile che non esista una bacchetta magica per curare questa malattia e che si debba tentare una combinazione di terapie in sequenza per trovare una terapia personalizzata che abbia qualche beneficio.

- Il naltrexone a basso dosaggio (LDN) sembra svolgere un ruolo fondamentale nel trattamento della SFN.
- Antidepressivi triciclici (iniziare con una dose bassa e aumentare in base alla tollerabilità)
- Gabapentin: 300 mg due volte al giorno e aumentare secondo tollerabilità
- Acido alfa lipoico; 600 mg/giorno (l'acido alfa lipoico è un induttore delle proteine da shock termico). (322, 323)
- Zinco; 25 mg al giorno (zinco elementare) insieme allo ionoforo dello zinco quercetina. La SFN è una malattia autoimmune; la carenza di zinco è stata associata allo sviluppo di malattie autoimmuni. (324)
- Magnesio; 100-400 mg al giorno. Il magnesio è un importante stabilizzatore nervoso.
- Resveratrolo 500 mg due volte al giorno. Il resveratrolo ha importanti proprietà antinfiammatorie e immunomodulanti. Inoltre, il resveratrolo attiva l'autofagia.
- Cardio Miracle™ e integratori di L-arginina/L-citrullina**.**Cardio Miracle è un integratore con oltre 50 ingredienti formulati per aumentare la produzione di ossido nitrico (NO). Le pastiglie o le compresse che rilasciano ossido nitrico sono un'alternativa. L'NO probabilmente migliora il flusso microvascolare e la riparazione dei nervi. Sildenafil con o senza L-arginina-L-citrullina (233-238); dosi di Sildenafil titolate da 25 a 100 mg 2-3 volte al giorno con polvere di L-arginina/L-citrullina due volte al giorno.
- Acidi grassi Omega-3 2-4g/giorno. Gli acidi grassi Omega-3 hanno importanti proprietà antinfiammatorie e immunomodulanti.
- Fotobiomodulazione nel vicino infrarosso. Il PBM probabilmente migliora la neuropatia tramite percorsi NO e migliorando la funzione mitocondriale assonale e delle cellule di Schwann. (325, 326)
- È stato dimostrato che la terapia vibrazionale su tutto il corpo migliora i sintomi della neuropatia delle piccole fibre. (327, 328)
- POTS: garantire un'idratazione sufficiente e prendere in considerazione l'uso di calze a compressione o fasce addominali.
- POTS – Clonidina; 0,1 mg due volte al giorno secondo tolleranza.
- POTS – Fludrocortisone; da 0,1 a 0,2 mg/giorno o radice di liquirizia (contiene acido glicirrizico, un composto simile all'aldosterone).
- POTS – midodrina; 5-10 mg tre volte al giorno
- Uno studio sulla terapia con ossigeno iperbarico (HBOT)
- Va notato che la diagnosi di neuropatia delle piccole fibre/neuropatia autonomica è una diagnosi clinica. (28-35) Per fare questa diagnosi NON sono necessari test complessi e costosi.

Va notato che la SFN è strettamente associata a molteplici autoanticorpi. Il test per questi autoanticorpi non ha alcuno scopo clinico utile in quanto non modifica il piano di trattamento.

Sintomi neurologici generalizzati/"nebbia cerebrale"/affaticamento/sintomi visivi

- LDN sembra svolgere un ruolo fondamentale nel trattamento di molti sintomi neurologici.
- Blu di metilene (come indicato sopra) e fotobiomodulazione.
- Nigella Sativa; 200-500 mg due volte al giorno.
- La stimolazione cerebrale non invasiva (NIBS) dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con "nebbia cerebrale", disturbi della memoria e altri problemi cognitivi.
- È stato dimostrato che il bupropione, un inibitore della ricaptazione della noradrenalina-dopamina, migliora la stanchezza e la "nebbia cerebrale" nei pazienti affetti sia da cancro che da stanchezza non correlata al cancro. La dose consigliata è di 150 mg di compresse a rilascio prolungato al giorno. Dopo un mese, la dose può essere aumentata con cautela a 300 mg al giorno.**Il bupropione è CONTROINDICATO in combinazione con il blu di metilene.**

- Ossitocina intranasale. L'ossitocina è un nonapeptide prodotto nell'ipotalamo, che agisce come neuropeptide in diverse aree del cervello (in particolare l'amigdala e l'ippocampo) e come ormone e sostanza paracrina negli organi periferici. (329-331) L'ossitocina è stata colloquialmente definita "ormone dell'amore", dato il suo ruolo nell'interazione sociale e nel legame. (332) L'ossitocina ha potenti proprietà antinfiammatorie e immunomodulanti e può svolgere un ruolo importante nel minimizzare la neuroinfiammazione. Inoltre, è stato dimostrato che l'ossitocina stimola la crescita neuronale (330) L'ossitocina svolge un ruolo importante nella modulazione della risposta allo stress. (333) È stato anche segnalato che l'ossitocina ha un ruolo nella prevenzione e nel trattamento dell'emicrania. (334, 335) La via nasale sembra essere la modalità di somministrazione preferita. Martins et al hanno eseguito uno studio di ricerca della dose su volontari umani sani. Questi autori hanno misurato i cambiamenti nel flusso sanguigno dell'amigdala e hanno dimostrato una curva dose-risposta inversa, con dosi inferiori che determinano un maggiore aumento del flusso sanguigno. Riferiscono che la dose ottimale è compresa tra 9 e 18 UI. Ciò suggerisce che una o due inalazioni per narice (4 UI per inalazione) due volte al giorno possono essere ottimali (dosaggio totale di 16-32 UI al giorno). L'ossitocina deve essere evitata in gravidanza. Lo spray nasale all'ossitocina deve essere composto da 12 a 15 unità/0,1 ml (spray) e somministrato all'inizio in modo aggressivo per regolare i recettori a 2 spruzzi per narice BID (8 spruzzi al giorno) per la prima settimana e poi mantenimento a 2 spruzzi per narice (4/d) una volta al giorno. (336) L'ossitocina può anche essere somministrata tramite liquido SL o tramite pastiglia.

- Spermidina e Resveratrolo**.**Studi sperimentali hanno dimostrato che la spermidina riduce la neuroinfiammazione, riduce l'accumulo di proteine amiloidi e migliora la funzione cognitiva. (337, 338) Allo stesso modo, è stato dimostrato che il resveratrolo è utile nella prevenzione e nel trattamento del morbo di Alzheimer. (169)
- L'acido valproico e la pentossifillina possono rivelarsi utili in questi pazienti.
- Fluvoxamina: iniziare con una dose bassa di 12,5 mg/giorno e aumentare lentamente in base alla tolleranza. Alcuni pazienti segnalano un miglioramento significativo con la fluvoxamina, mentre altri pazienti sembrano tollerare male questo farmaco. La fluoxetina 20 mg/giorno è un'alternativa, così come gli antidepressivi triciclici (vedere la sezione sulla depressione di seguito).
- Questi sintomi possono essere mediati dalla sindrome da attivazione dei mastociti (MCAS); vedere il trattamento specifico di seguito.

Depressione

- Vedere la prossima monografia FLCCC sulla gestione della depressione.

- La depressione è un problema serio nei pazienti con COVID di lunga durata e nei pazienti post-vaccino e, sfortunatamente, il suicidio non è raro. (339-341) I pazienti con una storia di depressione e/o quelli che assumono farmaci SSRI sembrano essere particolarmente a rischio di depressione grave.
- I farmaci SSRI a lungo termine non sono generalmente raccomandati a causa degli effetti a lungo termine di questi farmaci sui recettori della serotonina, sulle vie di messaggeri intracellulari e sugli effetti genetici ed epigenetici. (342, 343) Va notato che la maggior parte degli agenti SSRI/SNRI, ma in particolare sertralina, fluvoxamina, paroxetina, venlafaxina e duloxetina sono associati ad ansia grave che può progredire in mania, autolesionismo, suicidio, scoppi d'ira, violenza fisica, pensieri omicidi e omicidio. (344-347) I pazienti trattati con agenti antidepressivi, pertanto, richiedono un attento monitoraggio per lo sviluppo di queste gravi reazioni avverse.
- Sembra esserci un'interazione tra vaccinazione, COVID-19, livelli di zinco e depressione. (348-351) L'infezione da COVID-19 e i vaccini COVID possono portare a bassi livelli di zinco. Una carenza di zinco è associata a un aumentato rischio di depressione. È stato dimostrato che il trattamento con zinco ha effetti antidepressivi e agisce in modo sinergico con i farmaci SSRI. (352) Si suggeriscono pertanto 25 mg di zinco al giorno (elementare), insieme allo ionoforo di zinco quercetina. (351)
- La stimolazione cerebrale non invasiva (NIBS) mediante stimolazione transcranica a corrente continua o stimolazione magnetica transcranica ha dimostrato di essere altamente efficace nel trattamento della depressione. (353-357) Infatti, The Fisher Wallace Stimulator® è approvato dalla FDA per il trattamento di depressione, ansia e insonnia. La NIBS è indolore, estremamente sicura e facile da somministrare. La NIBS è una terapia riconosciuta offerta da molti centri di medicina fisica e riabilitazione. I pazienti possono anche acquistare un dispositivo approvato dalla FDA per uso domestico (https://www.fisherwallace.com/).
- È stato dimostrato che il blu di metilene (dose come indicato sopra) è benefico nei pazienti con depressione. (358, 359)**NON ASSUMERE FLUVOXAMINA, FLUOXETINA, BUPROPIONE o qualsiasi altro SSRI-NDRI con MB.**

- È stato dimostrato che la fotobiomodulazione e la sauna sono altamente efficaci nel trattamento della depressione. (300, 360-362)
- Nei modelli sperimentali,*Nigella sativa*è stato dimostrato che ha un ruolo nel trattamento della depressione. (363)
- La flora intestinale alterata/disbiosi è stata collegata ad ansia e depressione e l'uso di probiotici è stato associato a un miglioramento dell'umore. (364-368) Poiché l'infezione da SARS-CoV-2 e coloro che sono stati vaccinati hanno disbiosi, si suggerisce l'uso di prebiotici e probiotici. (179, 180, 369, 370) Si raccomanda lo yogurt greco non zuccherato con prebiotici e probiotici. I probiotici suggeriti includono Megasporebiotic (Microbiome labs) e TrueBifidoPro (US Enzymes) e yourgutplus+. (181) Inoltre, l'uso di Glucomannano (dalla radice di Konjac) e/o semi di Chia forniscono fibre solubili e insolubili necessarie per la normalizzazione del microbioma. (182, 183, 371) Se i pazienti hanno una disbiosi da moderata a grave e/o una sovracrescita batterica dell'intestino tenue (SBIO), i prebiotici potrebbero avere l'effetto indesiderato di "nutrire i batteri cattivi" e contribuire al peggioramento della disbiosi. I probiotici da soli e/o gli alimenti fermentati hanno meno probabilità di ospitare e nutrire microbi intestinali commensali e anormali.

Pazienti con DIC elevata e quelli con evidenza di trombosi

- Vedere la sezione sull'anticoagulazione. Il rischio di sanguinamento del paziente deve essere valutato in quanto determinerà l'aggressività dell'anticoagulazione.
- Questi pazienti devono essere trattati con un DOAC o Coumadin per almeno tre mesi e poi sottoposti a una nuova valutazione per l'anticoagulazione continua.
- I pazienti devono continuare ad assumere ASA 81 mg/die, a meno che non siano ad alto rischio di sanguinamento.
- Si consiglia la nattochinasi alla dose di 100-200 mg due volte al giorno, a meno che non si corra un rischio elevato di emorragia.

- La tripla anticoagulazione dovrebbe essere presa in considerazione in pazienti selezionati. (77) Trattare non più di un mese. La tripla anticoagulazione aumenta il rischio di emorragia grave; i pazienti dovrebbero essere consigliati riguardo a questa complicazione.
- Nei pazienti con marcata malattia microvascolare/trombosi, la combinazione di pentossifillina e sildenafil dovrebbe essere sottoposta a sperimentazione terapeutica. (372, 373)

Miocardite/pericardite indotta da vaccino

- ACE inibitori/ARB, insieme a carvedilolo, se tollerato, per prevenire/limitare il declino progressivo della funzionalità cardiaca.
- Colchicina nei pazienti con pericardite – 0,6 mg/giorno per via orale; aumentare a 0,6 mg due volte al giorno se necessario. Ridurre la dose se i pazienti sviluppano diarrea. Monitorare la conta dei globuli bianchi. Ridurre la dose in caso di compromissione renale.
- Magnesio per ridurre il rischio di aritmie gravi (vedere dosaggio sopra).
- Coenzima Q (CoQ) 200-400 mg/giorno. (374-377)
- Acidi grassi omega-3 – EPA/DHA 2-4 g/giorno (378-380) Aumentare la dose lentamente in base alla tollerabilità.
- Combinazione di resveratrolo/flavonoidi per le sue proprietà antinfiammatorie e antiossidanti.
- Invio a un cardiologo o al pronto soccorso in caso di dolore toracico persistente o di altri segni e sintomi di eventi cardiaci.

Sindrome da riattivazione del virus herpes

- Valtrex; 500-1000 mg due volte al giorno per 7-10 giorni (l'aciclovir è un'alternativa). (381)
- Spironolactone 50-100 mg al giorno (382). Lo spironolactone ha proprietà antivirali contro il virus di Epstein Barr inibendo la sintesi dell'antigene del capside virale e la formazione del capside. Lo spironolactone ha probabilmente effetti antivirali contro altri virus dell'Herpes.
- L-Lisina; 1000 mg due volte al giorno (383, 384)
- Acido valproico; Depakote, 250 mg 2-3 volte al giorno. L'acido valproico ha attività contro HSV-1, HSV-2, HZV, CMV ed EBV. (385-387)
- Zinco 40 mg al giorno (388, 389)
- Quercetina “Fitosoma” 500 mg due volte al giorno (proprietà antivirali e ionoforo di Zinco) (390)

Tinnito

- Si tratta di una complicazione frequente e invalidante segnalata nella sindrome post-vaccino.
- Il tinnito si riferisce alla sensazione di suono in assenza di uno stimolo acustico esterno corrispondente e può, pertanto, essere classificato come un fenomeno fantasma. Le sensazioni di tinnito sono solitamente di natura acustica non formata come ronzio, sibilo o tintinnio. Il tinnito può essere localizzato unilateralmente o bilateralmente, ma può anche essere descritto come emergente all'interno della testa. (391)
- L'ideale sarebbe che i pazienti venissero valutati da un otorinolaringoiatra o da un audiologo per escludere patologie sottostanti.

- Esistono diversi approcci terapeutici per gestire questa malattia invalidante, tra cui: (391-393) lo
  - Terapia cognitivo comportamentale (394)
  - lo Terapia specializzata, tra cui terapia di rieducazione dell'acufene, apparecchi acustici, terapia del suono, allenamento percettivo uditivo e stimolazione magnetica transcranica ripetitiva. (391)
  - lo Sono stati utilizzati diversi agenti farmacologici per trattare l'acufene. Gli anticonvulsivanti, tra cui la carbamazepina, sono stati generalmente deludenti. I seguenti farmaci hanno mostrato alcuni benefici clinici.

- Agenti antidepressivi triciclici, in particolare nortriptilina e amitriptilina. (395, 396) Inoltre, l'SSRI sertralina ha mostrato una certa efficacia. (397)
- Clonazepam e/o altre benzodiazepine. Questi farmaci possono fornire un sollievo temporaneo, tuttavia, a causa di problemi di dipendenza, l'uso a lungo termine non è consigliato. (398)
- Melatonina a rilascio lento 2-6 mg prima di coricarsi. (399)

- Spray nasale di ossitocina. L'ossitocina agisce come neurotrasmettitore che influenza diversi circuiti neurali, in particolare nell'ipotalamo e nell'amigdala. (331) Lo spray nasale di ossitocina ha mostrato risultati promettenti per il trattamento dell'acufene (una sbuffata per ogni narice due volte al giorno; un dosaggio totale di 16 UI al giorno). (400) L'ossitocina deve essere evitata in gravidanza. Lo spray nasale di ossitocina deve essere composto da 12 a 15 unità/0,1 ml (spray) e somministrato all'inizio in modo aggressivo per regolare i recettori a 2 spruzzi per narice BID (8 spruzzi al giorno) per la prima settimana e poi il mantenimento a 2 spruzzi per narice (4/d) una volta al giorno. (336) L'ossitocina può anche essere somministrata tramite liquido SL o tramite pastiglia.

- La stimolazione cerebrale non invasiva (NIBS) ha dimostrato di essere efficace nel controllo dell'acufene resistente al trattamento. (260, 261)

Ageusia e anosmia (perdita del gusto e dell'olfatto)

- La perdita dell'olfatto e del gusto è un sintomo preoccupante nei pazienti post-COVID e nei feriti da vaccino. La perdita del gusto solitamente segue la perdita dell'olfatto. Meccanismi multipli possono spiegare la perdita dell'olfatto, tra cui lesioni dirette al bulbo olfattivo. (401) L'anosmia è una condizione particolarmente difficile da trattare. (402)
- Spray nasale di ossitocina. I recettori dell'ossitocina sono altamente espressi sui neuroni olfattivi e sulle strutture limbiche. È stato dimostrato che lo spray nasale di ossitocina migliora il senso dell'olfatto nei pazienti con schizofrenia. Si suggerisce una dose di una boccata in ogni narice due volte al giorno per un dosaggio totale di 16 UI al giorno. (403) L'ossitocina deve essere evitata in gravidanza.
- L'allenamento olfattivo sembra essere una terapia promettente per i pazienti con perdita olfattiva post-virale per recuperare in parte il senso dell'olfatto. (404)
- I corticosteroidi nasali sembrano inefficaci e non sono raccomandati per l'uso dell'anosmia. (405)

Paralisi di Bell/parestesia facciale/problemi visivi

- Naltrexone a basso dosaggio. Iniziare con 1 mg/giorno e aumentare a 4,5 mg/giorno se necessario. Potrebbero essere necessari 2-3 mesi per ottenere l'effetto completo.
- Corticosteroide a basso dosaggio: 10-15 mg/giorno di prednisone per 3 settimane. Ridurre gradualmente a 10 mg/giorno e poi a 5 mg/giorno a seconda della tolleranza.
- Riduzione del carico di lavoro, dello stress ed esercizi leggeri per un paio di mesi.

Alopecia (perdita di capelli)

Sono stati descritti tre tipi di alopecia in relazione all'infezione da COVID-19, al COVID lungo e alla sindrome post-vaccino. (406)

- Alopecia androgenetica (peggioramento della calvizie maschile)
- Alopecia areata, un disturbo autoimmune che di solito provoca una perdita di capelli imprevedibile e a chiazze. Nella maggior parte dei casi, i capelli cadono in piccole chiazze delle dimensioni di un quarto di dollaro. Attualmente non esiste una cura per l'alopecia areata; si consiglia di rivolgersi a un dermatologo. Ricerche preliminari sugli animali hanno scoperto che la quercetina può proteggere dalla progressione dell'alopecia areata e può promuovere la ricrescita dei capelli. (407, 408)

- Telogen effluvium, che provoca un assottigliamento temporaneo dei capelli, in particolare sul cuoio capelluto. Il telogen effluvium è una condizione reversibile in cui i capelli cadono dopo un'esperienza stressante. Lo stress spinge un gran numero di follicoli piliferi in una fase di riposo. Entro pochi mesi, quei capelli possono cadere. Questa condizione si verifica prevalentemente nelle donne e può essere correlata a un'espressione aumentata di mediatori pro-infiammatori. Non è richiesto alcun trattamento specifico, poiché i capelli solitamente ricrescono.
- I trattamenti di fotobiomodulazione sembrano essere molto efficaci nell'indurre la ricrescita dei capelli. (409, (410)
- Gli integratori alimentari contenenti acidi grassi omega-3 (Vascepa), vitamina D, vitamina C e zinco sono utili coadiuvanti per favorire la ricrescita dei capelli. (411-413)
- Il minoxidil topico può favorire la ricrescita dei capelli. (414) La finasteride 2,5 mg al giorno è un'opzione sia per gli uomini che per le donne; (415) consultare un dermatologo e in genere si raccomanda un trattamento per meno di 1 anno.
- È stato dimostrato che l'acido valproico topico stimola la ricrescita dei capelli. (416, 417)

Riferimenti

1. RL di Blaylock.Aggiornamento COVID: qual è la verità? Surgical Neurology International. 2022;13:167.
2. Rosa J..Un rapporto sul sistema statunitense di segnalazione degli eventi avversi da vaccino (VAERS) del COVID-19 acido ribonucleico messaggero 9mRNA) biologici. Scienza, politica sanitaria pubblica e diritto. 2021;2:59-80. 3. Neil M, Fenton N, Smalley J, Craig C, Guetzkow J, Rose J.Le ultime statistiche sui dati di mortalità in Inghilterra suggeriscono una sistematica categorizzazione errata dello stato vaccinale e un'efficacia incerta della vaccinazione contro il Covid-19. Research Gate. 2021.
4. Dickerman BA, Madenci AL, Gerlovin H, Kurgansky KE, Wise JK, Muniz MJ, et al. Sicurezza comparativa dei vaccini BNT162b2 e mRNA-1273 in una coorte nazionale di veterani statunitensi. JAMA Intern. Med. 2022;182:739-46.
5. Colunga Biancatelli RM, Solopov P, Sharlow E, Lazo J, Marik PE, Catravas J.La subunità 1 della proteina spike SARS-CoV-2 induce un danno polmonare acuto simile a COVID-19 nei topi transgenici K18-hACE2 e una disfunzione della barriera nelle cellule endoteliali umane. Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol. 2021;321:L477-L84. 6. Marik P, Iglesias J, Varon J, Kory P.Una revisione approfondita della fisiopatologia del COVID-19. Rivista internazionale di immunopatologia e farmacologia. 2021.
7. Seneff S, Nigh G, Kyriakopoulos AM, McCullough PA.Soppressione immunitaria innata da vaccinazioni mRNA SARS-CV-2: il ruolo dei G-quadruplex, degli esosomi e dei microRNA. Food & Chemical Toxicology. 2022;164:113008.
8. Chen BM, Cheng TL, Roffler SR.Immunogenicità del glicole polietilenico: aspetti teorici, clinici e pratici degli anticorpi anti-glicole polietilenico. ASC Nano. 2021;15:14022-48.
9. Mohamed M, Lila AS, Shimizu T, Alaaeldin E, Hussein A, Sarhan HA, Szebeni J.Liposomi PEGilati: risposte immunologiche. Scienza e Tecnologia dei Materiali Avanzati. 2019;20:710-24. 10. Hamad I, Hunter AC, Szebeni J, Moghimi SM.I poli(etilenglicole) generano prodotti di attivazione del complemento nel siero umano attraverso un aumento del turnover del percorso alternativo e un processo dipendente da MASP-2. Immunologia molecolare. 2008;46:225-32.
11. Seneff S, vicino G.Peggio della malattia? Revisione di alcune possibili conseguenze indesiderate delle vavvine mRNA contro il COVID-19. International Journal of Vaccine Theory, Practice, and Research. 2021;2:38-79.
12. Blumenthal KG, Robinson LB, Camargo CA, Shenoy ES, Banerji A, Landman AB.Reazioni allergiche acute ai vaccini mRNA COVID-19. JAMA. 2022;325:1562-4.
13. Cadegiani FA.Le catecolamine sono il fattore scatenante chiave della miocardite indotta dal vaccino mRNA SARS-CoV-2 e mRNA COVID-19: un'ipotesi convincente supportata da risultati epidemiologici, anatomopatologici, molecolari e fisiologici. Cureus. 2022;14:e27883.
14. Schauer J, Buddhe S, Gulhane A, Sagiv E.Risultati persistenti della risonanza magnetica cardiaca in una coorte di adolescenti con miopericardite post-vaccino mRNA COVID-19. J. Pediatr. 2022.
15. Verma AK, Lavine KJ, Lin CY.Miocardite dopo vaccinazione mRNA COVID-19. N. Engl. J. Med. 2022;385:1332-4.
16. Roltgen K, Nielsen SC, Silva O, Younes SF, Yang F, Wirz OF.Imprinting immunitario, ampiezza del riconoscimento delle varianti e risposta del centro germinativo nell'infezione e nella vaccinazione umana da SARS-CoV-2. Cell. 2022;185:1-16.

17. Swank Z, Senussi Y, Alter G, Walt DR.Un picco persistente di SARS-CoV-2 circolante è associato a sequele post-acute di COVID-19. medRxiv. 2022.
18. Patterson BK, Francisco EB, Yogendra R, Long E, Pise A, Hall E, et al. Persistenza della proteina SARS CoV-2 S1 nei monociti CD16+ nelle sequele post-acute di COVID-19 (PASC) fino a 15 mesi dopo l'infezione. Front. Immunol. 2022;12:746021.

19. Bortolotti D, Gentili V, Rizzo S, Rotola A, Rizzo R.La proteina Spike 1 di SARS-CoV-2 controlla l'attivazione delle cellule natural killer tramite il pathway HLA-E/NKG2A. Cell. 2020;9:1975.
20. Gallardo-Zapata J, Maldonado-Bernal C.Esaurimento delle cellule Natural Killer nell'infezione da SARS-CoV-2. Immunità innata. 2022;28:1-10.
21. Lee MJ, Leong MW, Rustagi A, Beck A, Zeng L, Holmes S.Il SARS-CoV-2 sfugge all'uccisione diretta delle cellule NK attraverso la riduzione della replicazione dei ligandi NKG2D mediata da Nsp1. bioRxiv. 2022.
22. van Eeden C, Khqn L, Osman MS, Tevaert JW.Disfunzione delle cellule Natural Killer e il suo ruolo nel COVID-19. Int. J. Mol. Sci. 2020;21:6351.
23. Gassen NC, Papies J, Bajaj T, Dethloff F, Emanuel J, Weckmann K, Heinz DE.L'analisi dell'autofagia controllata da SARS-CoV-2 rivela che spermidina, MK-2206 e niclosamide sono possibili agenti terapeutici antivirali. bioRxiv. 2020.
24. Verbeke R, Lentacker I, Smedt SC, DeWitte H.Tre decenni di sviluppo del vaccino a RNA messaggero. Nanotoday. 2019;28:100766.
25. Parhiz H, Brenner JS, Patel PN, Papp TE, Li Q, Shi R.Aggiunte all'infiammazione preesistente, le nanoparticelle mRNAlipidiche inducono esacerbazioni dell'infiammazione (IE). Journal of Controlled Release. 2022;344:50- 61.

26. Ndeupen S, Qin Z, Jacobsen S, Bouteau A, Estanbouli H, Igyarto BZ.Il componente nanoparticellare lipidico della piattaforma mRNA-LNP utilizzato negli studi preclinici sui vaccini è altamente infiammatorio. iScience. 2021;24:103479.
27. Olajide O, Iwuanyanwu VU, Adegbola OD, Al-Hindawi AA.La glicoproteina spike S1 di SARS-CoV-2 induce neuroinfiammazione nella microglia BV-2. Neurobiologia molecolare. 2022;59:45-458.
28. Oaklander AL, Mills AJ, Kelley M, Toran MK.Valutazioni della neuropatia periferica nei pazienti con COVID prolungato. Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm. 2022;9:e1146.
29. Burakgazi AZ.Neuropatia delle piccole fibre probabilmente associata al COVID-19. Case Rep. Neurol. 2022;14:208-12.
30. Shouman K, Vanichkachorn G, Chesire WP, Suarez MD, Shelly S.Disfunzione autonomica a seguito di infezione da COVID-19: un'esperienza precoce. Clinical Autonomic Research. 2021;31:385-94. 31. Hinduja A, Moutairou A, Calvet JH.Disfunzione sudomotoria nei pazienti guariti dal COVID-19
19. Neurofisiologia clinica. 2021;51:193-6.
32. Abdelnour L, Abdalla ME, Babiker S.Infezione da COVID 19 che si presenta come neuropatia periferica motoria. Journal of the Formosan Medical Association. 2020;119:1119-20.
33. Abrams RM, Simpson DM, Navis A, Jette N, Zhou L.Neuropatia delle piccole fibre associata all'infezione da SARS-CoV-2. Muscle & Nerve. 2021.
34. Zhou L, Shin S.Neuropatia delle piccole fibre. Neurologia pratica. 2021:36.
35. Bednarik J, Bursova S, Dusek L, Sommer C.Eziologia della neuropatia delle piccole fibre. Journal of the Peripheral Nervous System. 2009;14:177-83.
36. Theoharides TC, Tsilioni I, Ren H.Recenti progressi nella nostra comprensione dell'attivazione dei mastociti o dovremmo parlare di disturbi dei mediatori dei mastociti? Esperto Rev. Clin. Immunol. 2019;15:639-56.
37. Weinstock LB, Brook JB, Walters AS, Goris A, Afrin LB, Molderings GJ.I sintomi di attivazione dei mastociti sono prevalenti nel COVID lungo. International Journal of Infectious Diseases. 2021;112:217-26. 38. Gold JE, Okyay R, Licht WE, Hurley DJ.Indagine sulla prevalenza del COVID lungo e la sua relazione con la riattivazione del virus di Epstein-Barr. Patogeni. 2021;10:763.
39. Chen T, Song J, Liu H, Zheng H, Chen C.Rilevamento positivo del virus di Epstein-Barr nei pazienti con malattia da coronavirus 2019 (COVID-19). Scientific Reports. 2021;11:10902.
40. Le Balc'h P, Pinceaux K, Pronier C, Seguin P, Reizine F.Riattivazioni del virus herpes simplex e del citomegalovirus tra pazienti COVID-19 gravi. Crit. Care. 2020;24:530.
41. Peluso MJ, Deveau TM, Munter SE, Ryder D, Buck A, Lu S, Goldberg SA.Prove di recente riattivazione del virus di Epstein-Barr in individui affetti da Long Covid. medRxiv. 2022.

42. Pont G, Pastorino L, Manfredini M, Ozben T, Oliva G, Kaleci S.La diffusione del COVID-19 nel mondo è correlata all'allele C677T del gene della metilentetaridrofolato reduttasi (MTHFR). J. Clin. Lab. Anal. 2021;35:e23798.
43. Carso M, Hollenhorst J, Achenbach J.Decorso pericoloso per la vita nella malattia da coronavirus 2019 (COVID-19): esiste un collegamento tra il polimorfismo dell'acido metilenetetraidrofolico reduttasi (MTHFR) e l'iperomocisteinemia? Medical Hypotheses. 2020;114:110234.
44. Carpene G, Negrini D, Henry BM, Montagnana L, Lippi G.Omocisteina nella malattia da coronavirus (COVID-19): una revisione sistematica della letteratura. Diagnosi. 2022.
45. Ponti G, Roli L, Oliva G, Manfredini M, Trenti T, Kaleci S, et al. Valutazione dell'omocisteina (Hcy) per predire gli esiti dei pazienti COVID-19 ospedalizzati: uno studio multicentrico su 313 pazienti Covid-19. Clin. Chem. Lab. Med. 2021;59:e354-e7.
46. Abu-Farha M, Al-Sabah S, Hammad MM, Hebbar P, John SE, Taher I, Mohammad A.Marcatori genetici prognostici per la trombosi nei pazienti COVID-19: un'analisi mirata su D-dimero, omocisteina e tromboembolia. Fronteirs in Pharmacology. 2020;11:587451.
47. Duma D, Collins JB, Chou JW, Cidlowski JA.Le azioni sessualmente dimorfiche dei glucocorticoidi forniscono un collegamento alle malattie infiammatorie con differenze di genere nella prevalenza. Science Signaling. 2010;3(143):ra74.

48. Atoui A, Jarrah K, Al Mahmassani L, Bou-Fakhredin R, Taher AT.Trombosi venosa profonda ed embolia polmonare dopo vaccinazione mRNA COVID-19. Ann. Hematol. 2022;101:1111-3.
49. Tomassetti F, Nuccetelli M, Sarubbi S, Gisone F, Ciotti M.Valutazione di S-RBD e anticorpi leganti ACE-2 ad alta specificità su pazienti con SARS-CoV-2 dopo sei mesi dall'infezione. International Immunopharmacology. 2021;99:108013.
50. Gundry SR.Risultati osservazionali dei risultati del test cardiaco PULS per i marcatori infiammatori nei pazienti che ricevono vaccini a mRNA. Circolazione. 2021;144 (suppl. 1):A10712.
51. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, Chong BH, Froehlich JB, Kakkar AK, et al. Fattori al momento del ricovero associati al rischio di sanguinamento nei pazienti medici: risultati degli investigatori IMPROVE. Chest. 2011;139(1):69-79.
52. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY.Un nuovo punteggio user-friendly (HAS-BLED) per valutare il rischio di sanguinamento maggiore a 1 anno nei pazienti con fibrillazione atriale: Euro Heart Survey. Chest. 2010;138(5):1093-100.
53. Whitlock EP, Burda BU, Williams SB, Evans CV.Rischi di sanguinamento con l'uso di aspirina per la prevenzione primaria negli adulti: una revisione sistematica per la US Preventive Services Task Force. Ann. Intern. Med. 2016;164:826-35.
54. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, Yang S, Nakamya J, Brueckmann M, et al. Uso concomitante di terapia antipiastrinica con dabigatran o warfarin nello studio Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY). Circulation. 2013;127(5):634-40.
55. Sumi H, Hamada H, Tsushima H, Mihara H, Muraki H.Un nuovo enzima fibrinolitico (nattokinase) nel formaggio vegetale Natto; un alimento tipico e popolare nella dieta giapponese. Experientia. 1987;43:1110-1.
56. Weng Y, Yao J, Sparks S, Wang KY.Nattokinase: un agente antitrombotico orale per la prevenzione delle malattie cardiovascolari. Int. J. Mol. Sci. 2017;18:523.
57. Dabbagh F, Negahdaripour M, Berenjian A, Behfar A, Mohammadi F, Zamani M.Nattokinase: produzione e applicazione. Microbiologia applicata e biotecnologia. 2014;98:9199-206.
58. Nagata C, Wada K, Tamura T, Konishi K, Goto Y, Koda S, Tsuji M.Assunzione di soia e natto nella dieta e mortalità per malattie cardiovascolari negli adulti giapponesi: lo studio Takayama. Am. J. Clin. Nutr. 2017;105:426-631.
59. Sumi H, Hamada H, Nakanishi K, Hiratani H.Potenziamento dell'attività fibrinolitica nel plasma mediante somministrazione orale di nattokinase. Acta. Haematol. 1990;84:139-43.

60. Hsia CH, Shen MC, Lin JS, Wen YK, Hwang KL, Cham TM.La nattokinase diminuisce i livelli plasmatici di fibrinogeno, fattore VII e fattore VIII nei soggetti umani. Nutrition Research. 2009;29:190-6.
61. Kurosawa Y, Nirengi S, Homma T, Esaki K, Ohta M.Una dose singola di nattokinase orale potenzia i profili di trombolisi e anticoagulazione. Scientific Reports. 2015;5:11601.
62. Chen H, McGowan EM, Ren N, Lal S, Nassif N, Qu X, Lin Y.Nattokinase: un'alternativa promettente nella prevenzione e nel trattamento delle malattie cardiovascolari. Biomarker Insights. 2018;13:1-8.
63. Yatagai C, Maruyama M, Kawahara T, Sumi H.Rilascio dell'attivatore tissutale del plasminogeno promosso dalla nattochinasi dalle cellule umane. Pathoyphysiol. Haemost. Thromb. 2009;36:227-32.
64. Jang JY, Kim TS, Cai J, Kim J, Kim Y, Shin K.La nattokinase migliora il flusso sanguigno inibendo l'aggregazione piastrinica e la formazione di trombi. Lab. Anim. Res. 2013;29:221-5.
65. Fujita M, Ohnishi K, Takaoka S, Ogaswara K, Fukuyama R, Nakamuta H.Effetti antipertensivi della somministrazione orale continua di nattokinase e del suo frammento in ratti spontaneamente ipertesi. Biol. Pharm. Bull. 2011;34:1696-701.
66. Tanikawa T, Kiba Y, Yu J, Hsu K, Chen S, Ishii A, Suzuki R.Effetto degradativo della nattochinasi sulla proteina spike del SARS-CoV-2. Molecules. 2022;27:5405.
67. Ren NN, Chen HJ, Li Y, Megowan GW, Lin YG.Uno studio clinico sull'effetto della nattochinasi sull'aterosclerosi dell'arteria carotidea e sull'iperlipidemia [cinese, Abstract in inglese]. Zhonghua Yi Vue Za Zhi. 2017;97:2038-42.
68. Chen H, Chen J, Zhang F, Li Y, Wang R, Zheng Q.Gestione efficace del progresso dell'aterosclerosi e dell'iperlipidemia con nattokinase: uno studio clinico con 1.1062 partecipanti. Front. Cardiovasc. Med. 2022;9:964977.
69. Fujita M, Hong K, Ito Y, Misawa S, Takeuchi N, Kariya K, Nishimuro S.Trasporto di nattokinase attraverso il tratto intestinale del ratto. Biol. Pharm. Bull. 1995;18:1194-6.
70. Gallelli G, Di Mizio G, Palleria C, Siniscalchi A, Rubino P.I dati registrati nella vita reale supportano la sicurezza della nattokinase nei pazienti con malattie vascolari. Nutrients. 2021;13:2031.
71. Ramachandran L, Aqeel A, Jafri A, Sidhu Y, Djirdeh TM.Emoperitoneo associato a nattokinasi in una donna anziana. Cureo. 2022;13:e20074.
72. Chnag YY, Liu JS, Lai SL, Wu HS, Lan MY.Emorragia cerebellare provocata dall'uso combinato di nattokinase e aspirina in un paziente con microemorragie cerebrali. Inter. Med. 2008;47:467-9.
73. Metkar SK, Girigoswami A, Vijayashree R, Girigoswami K.Attenuazione della massa amiloide indotta da insulina sottocutanea in vivo utilizzando lumbrokinase e serratiopeptidase. International Journal of Biological Macromolecules. 2020;163:128-34.
74. Metkar SK, Girigoswami A, Murugesan R, Girigoswami K.Lumbrokinase per la degradazione e la riduzione delle fibrille amiloidi associate all'amiloidosi. Journal of Applied Biomedicine. 2017;15:96- 104.

75. Metkar SK, Girigoswami A, Bondage DD, Shinde UG, Girigoswami K.Il potenziale della lumbrokinasi e della serratiopeptidasi per la degradazione del peptide AB 1-42: un approccio in vitro e in silico. International Journal of Neuroscience. 2022.
76. Chen Y, Liu Y, Zhang J, Zhou K, Zhang X, Dai H.Efficacia e sicurezza della lumbrokinasi più aspirina rispetto alla sola aspirina per l'ictus ischemico acuto (LUCENT): protocollo di studio per uno studio multicentrico randomizzato controllato. Trials. 2022;23:285.
77. Pretorius E, Venter C, Laubshder G, Kotze M, Moremi K.Il trattamento triplo combinato di microcoaguli di amiloide di fibrina e patologia piastrinica in individui con COVID lungo/post-conseguenze acute di COVID-19 (PASC) può risolvere i loro sintomi persistenti. Research Square. 2021.
78. Gundry SR, Epstein J.Miglioramento della reattività vascolare mediante l'istituzione di una dieta "green-Based" con olio di pesce supplementare e composti polifenolici, estratto di semi d'uva e picnogenolo. Arteriosclerosi, trombosi e biologia vascolare. 2012;32:A310.

79. Halma MT, Saleeby Y, Marik PE.Esplorazione dell'autofagia nel trattamento della patologia correlata alla proteina spike. Endocrine and Metabolic Science. 2024.
80. Pietrzak D, Kasperek K, Rękawek P, Piątkowska-Chmiel I.Il ruolo terapeutico della dieta chetogenica nei disturbi neurologici. Nutrients. 2022;14(9).
81. Rosenbaum M, Hall KD, Guo J, Ravussin E, Mayer LS, Reitman ML, et al. Glucosio e omeostasi lipidica e infiammazione negli esseri umani che seguono una dieta chetogenica isocalorica. Obesità (Silver Spring). 2019;27(6):971-81.
82. Ji J, Fotros D, Sohouli MH, Velu P, Fatahi S, Liu Y.L'effetto di una dieta chetogenica sui marcatori correlati all'infiammazione: una revisione sistematica e una meta-analisi di studi clinici randomizzati. Nutr Rev. 2024. 83. Saha JK, Raihan MJ.Il meccanismo di legame dell'ivermectina e del levosalbutamolo con la proteina spike del SARS-CoV-2. Struct Chem. 2021;32(5):1985-92.
84. Kaur H, Shekhar N, Sharma S, Sarma P, Prakash A, Medhi B.Ivermectina come potenziale farmaco per il trattamento del COVID-19: una revisione in sincronia con attributi clinici e computazionali. Pharmacol Rep. 2021;73(3):736-49.
85. Dasgupta J, Sen U, Bakshi A, Dasgupta A, Manna K, Saha C.Nsp7 e la glicoproteina spike del SARS-CoV-2 sono considerati potenziali bersagli della vitamina D e dell'ivermectina. Preprints. 2020.
86. Aminpour M, Cannariato M, Preto J, Safaeerdebili E, Moracchiato A, Doria D.Analisi in silico della modalità di azione multi-mirata dell'ivermectina e composti correlati. Calcolo. 2022;10:51. 87. Choudhury A, Das NC, Patra R, Bhattacharya M, Ghosh P.Esplorazione dell'efficacia legante dell'ivermectina contro le proteine chiave della patogenesi del SARS-CoV-2: un*in silico*approccio. Virologia futura. 2021;16:277-91.

88. Insegnante S, Rheinstein PH.L'ivermectina si aggancia al dominio di legame del recettore spike della SARS-CoV-2 attaccato ad ACE2. In vivo. 2020;34:3023-6.
89. Scheim DE, Vottero P, Santin AD, Hirsh AG.I legami dei glicani sialilati dalla proteina Spike di SARS-CoV-2 al sangue e alle cellule endoteliali regolano le gravi morbilità del COVID-19. Int J Mol Sci. 2023;24(23).

90. Boschi C, Scheim DE, Bancod A, Militello M, Le Bideau M, Colson P, Fantini J.La proteina spike del SARS-CoV-2 induce l'emoagglutinazione: implicazioni per le morbilità e le terapie del COVID-19 e per gli effetti avversi del vaccino. International Journal of Molecular Sciences. 2023;23:15480.
91. Ci X, Li H, Yu Q, Zhang X, Yu L, Chen N, et al. L'avermectina esercita un effetto antinfiammatorio riducendo il fattore di trascrizione nucleare kappa-B e il pathway della proteina chinasi attivata dai mitogeni. Fundamental & Clinical Pharmacology. 2009;23:449-55.
92. Di Nicolantonio JJ, Barroso-Arranda J, McCarty M.L'ivermectina potrebbe essere un agente antinfiammatorio clinicamente utile per la fase avanzata del COVID-19. Open Heart. 2020;7:e001350.
93. Yan S, Ci X, Chen N, Chen C, Li X, Chu X, Li J.Effetti antinfiammatori dell'ivermectina nel modello murino di asma allergico. Inflamm. Res. 2011;60:589-96.
94. Nicolas P, Maia MF, Bassat Q, Kobylinski KC, Monteiro W.Sicurezza dell'ivermectina orale durante la gravidanza: una revisione sistematica e una meta-analisi. Lancet Glob. Salute. 2020;8:e92-e100. 95. Poenaru S, Abdallah SJ, Corrales-Medina V, Cowan J.COVID-19 e sindrome da stanchezza cronica/encefalomielite mialgica post-infettiva: una revisione narrativa. Ther. Adv. Infectious Dis. 2021;8:1-16. 96. Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM, Filippini N, Griffanti L, Okell T, et al. Effetti a medio termine dell'infezione da SARS-CoV-2 su più organi vitali, capacità di esercizio, cognizione, qualità della vita e salute mentale, dopo la dimissione ospedaliera. EClinicalMedicine. 2022;31:100683.
97. Stand NE, Myhill S, McLaren-Howard J.Disfunzione mitocondriale e fisiopatologia dell'encefalolite mialgica/sindrome da stanchezza cronica (ME/CFS_. Int. J. Clin. Exp. Med. 2012;5:208-20. 98. Wood E, Hall KH, Tate W.Ruolo dei mitocondri, stress ossidativo e risposta agli antiossidanti nell'encefalomielite mialgica/sindrome da stanchezza cronica: un possibile approccio ai 'long-hauler' SARS-CoV-2? Malattie croniche e medicina traslazionale. 2021;7:14-26.

99. Appelman B, Charlton BT, Goulding RP, Kerkhoff TJ, Breedveld EA, Noort W, et al. Le anomalie muscolari peggiorano dopo il malessere post-sforzo nel COVID lungo. Nat Comune. 2024;15(1):17. 100. Colosio M, Brocca L, Gatti MF, Neri M, Crea E, Cadile F, et al. Compromissioni strutturali e funzionali del muscolo scheletrico in pazienti con sequele postacute dell'infezione da SARS-CoV-2. J Appl Physiol (1985). 2023;135(4):902-17.
101. Tosato M, Calvani R, Picca A, Ciciarello F, Galluzzo V, Coelho-Júnior HJ, et al. Effetti dell'integrazione di l-arginina più vitamina C su prestazioni fisiche, funzione endoteliale e affaticamento persistente negli adulti con COVID lungo: uno studio clinico randomizzato controllato in singolo cieco. Nutrients. 2022;14(23).
102. Izzo R, Trimarco V, Mone P, Aloè T, Capra Marzani M, Diana A, et al. La combinazione di L-arginina con vitamina C migliora i sintomi COVID a lungo termine: il sondaggio LINCOLN. Ricerca Pharmacol. 2022;183:106360. 103. Hurson M, Regan MC, Kirk SJ, Wasserkrug HL, Barbul A.Effetti metabolici dell'arginina in una popolazione anziana sana. JPEN. 1995;19(3):227-30.
104. Gambardella J, Khondkar W, Morelli MB, Wang X, Santulli G, Trimarco V.Arginina e funzione endoteliale. Biomedicina. 2020;8(8).
105. Wu G, Meininger CJ, McNeal CJ, Bazer FW, Rhoads JM.Ruolo della L-arginina nella sintesi dell'ossido nitrico e nella salute degli esseri umani. Adv Exp Med Biol. 2021;1332:167-87.
106. Adebayo A, Varzideh F, Wilson S, Donkor K, Mone P, Lombardi A.L-Arginina e COVID-19: un aggiornamento. Nutrients. 2021;13:3951.
107. Rees CA, Rostad CA, Mantus G, Anderson EJ, Jaggi P, Ochoa JB, Basu RK.Profilo aminoacidico alterato nei pazienti con infezione da SARS-CoV-2. PNAS. 2021;118:e2101708118.
108. Lei Y, Zhang J, Schiavon CR, He M, Chen L, Shen H, et al. La proteina della punta SARS-CoV-2 altera la funzione endoteliale tramite downregulation di ACE 2. Ricerca sulla circolazione. 2022;128:1323-6. 109. Marti ILAA, Reith W.Risposte immunitarie dipendenti dall'arginina. Cell Mol Life Sci. 2021;78(13):5303-24.

110. Marik PE.Idrocortisone, acido ascorbico e tiamina (terapia HAT) per il trattamento della sepsi. Focus sull'acido ascorbico. Nutrients. 2018;10:1762.
111. Marik PE.Vitamina C per il trattamento della sepsi: la motivazione scientifica. Pharmacol. Therapeut. 2018;189:63-70.
112. Colunga Biancatelli RM, Berrill M, Marik PE.Le proprietà antivirali della vitamina C. Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2020;18:99-101.
113. Miranda-Massari JR, Toro AP, Loh D, Rodriguez JR, Borges RM.Gli effetti della vitamina C sui molteplici stadi patologici del COVID-19. Life. 2021;11:1341.
114. Holford P, Carr AC, Zawari M, Vizcaychipi MP.Intervento di vitamina C per COVID-19 critico: una revisione pragmatica dell'attuale livello di evidenza. Life. 2021;11:1166.
115. Giovane J, Parkitny L, McLain D.L'uso di naltrexone a basso dosaggio (LDN) come nuovo trattamento antinfiammatorio per il dolore cronico. Clin. Rheumatol. 2014;33:451-9.
116. Toljan K, Vrooman B.Naltrexone a basso dosaggio (LDN) - Revisione dell'utilizzo terapeutico. Med. Sci. 2018;6:82.
117. O'Kelly B, Vidal L, McHugh T, Woo J, Avramovic G, Lambert JS.Sicurezza ed efficacia del naltrexone a basso dosaggio in una coorte Covid lunga; uno studio interventistico pre-post. Brain Behav Immun Health. 2022;24:100485.
118. Bonilla H, Tian L, Marconi VC, Shafer R, McComsey GA, Miglis M, et al. Uso di naltrexone a basso dosaggio per la gestione delle sequele post-acute di COVID-19. Int Immunopharmacol. 2023;124(Pt B):110966.

119. Arun S, Storan A, Myers B.Sindrome da attivazione dei mastociti e legame con COVID lungo. Br J Hosp Med (Londra). 2022;83(7):1-10.
120. Sumantri S, Rengganis I.Disfunzione immunologica e sindrome da attivazione dei mastociti nel COVID lungo. Asia Pac Allergy. 2023;13(1):50-3.

121. Weinstock LB, Brook JB, Walters AS, Goris A, Afrin LB, Molderings GJ.I sintomi di attivazione dei mastociti sono prevalenti nel Long-COVID. Int J Infect Dis. 2021;112:217-26.
122. Comas-Basté O, Sánchez-Pérez S, Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla M, Vidal-Carou MDC. Intolleranza all'istamina: lo stato attuale dell'arte. Biomolecole. 2020;10(8).
123. Castells M, Butterfield J.Sindrome da attivazione dei mastociti e mastocitosi: opzioni di trattamento iniziali e gestione a lungo termine. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(4):1097-106.
124. Klooker TK, Braak B, Koopman KE, Welting O, Wouters MM, Schemann M.Lo stabilizzatore dei mastociti ketotifen riduce l'ipersensibilità viscerale e migliora i sintomi intestinali nei pazienti con sindrome dell'intestino irritabile. Gut. 2010;59:1213-21.
125. Wang J, Wang Y, Zhou H, Gu W, Wang X, Yang J.Efficacia clinica e sicurezza del ketotifene nel trattamento della sindrome dell'intestino irritabile con diarrea. European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2020;32:706-12.

126. Weng Z, Patel AB, Panagiotidou S, Theoharides TC.Il nuovo flavone tetrametossiluteolina è un potente inibitore dei mastociti umani. J. Allergy Clin. Immunol. 2015;135:1044-52.
127. Patel AB, Teoharides TC.La metossiluteolina inibisce il rilascio di mediatori proinfiammatori stimolati da neuropeptidi tramite l'attivazione di mTOR dai mastociti umani. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2017;361:462-71. 128. Theoharides TC.COVID-19, mastociti polmonari, tempeste di citochine e azioni benefiche della luteolina. Biofactors. 2020;46:306-8.
129. Theoharides TT, Cholevas C, Polyzoidis K, Poliotis A.Nebbia cerebrale e chemofog associati alla sindrome da COVID lungo: la luteolina in soccorso. Biofactors. 2021;47:232-41.
130. Johnston CS.L'azione antistaminica dell'acido ascorbico. Biochimica subcellulare. 1996;25:189-213.
131. Johnston CS, Martin LJ, Cai X.Effetto antistaminico dell'acido ascorbico supplementare e chemiotassi dei neutrofili. J. Am. Coll. Nutr. 1992;11(2):172-6.
132. Johnston CS, Solomon RE, Corte C.La deplezione della vitamina C è associata ad alterazioni dell'istamina nel sangue e della carnitina libera nel plasma negli adulti. J. Am. Coll. Nutr. 1996;15(6):586-91.
133. Jacob A, Wu R, Zhou M, Wang P.Meccanismo dell'effetto antinfiammatorio della curcumina: attivazione del PPARgamma. Ricerca PPAR. 2007;2007:89369.
134. Kakavas S, Karayiannis D, Mastora Z.La complessa interazione tra immunonutrizione, mastociti e segnalazione dell'istamina nel COVID-19. Nutrients. 2021;13:3458.
135. Kunnumakkara AB, Harsha C, Banik K, Vikkurthi R, Sailo BL, Bordoloi D.La biodisponibilità della curcumina è un problema negli esseri umani: lezioni dagli studi clinici. Parere di esperti su metabolismo e tossicologia dei farmaci. 2019;15:705-33.
136. Moballegh Nasery M, Abadi B, Poormoghadam D, Zarrabi A, Keyhanvar P, Tavakol S, Sethi G. Consegna della curcumina mediata da nanoparticelle a base biologica: una revisione. Molecole. 2020;25:689. 137. Valizadeh H, Danshina S, Gencer MZ, Ammari A, Sadeghi A, Aslani S.Terapia con nano-curcumina, un metodo promettente per modulare le citochine infiammatorie nei pazienti COVID-19. International Immunopharmacology. 2020;89:107088.

138. Ahmadi R, Salari S, Reihani H, Eslami S.Efficacia della formulazione orale di nano-curcumina nella gestione del COVID-19 ambulatoriale da lieve a moderato: uno studio clinico randomizzato in triplo cieco controllato con placebo. Food Science & Nutrition. 2021;9:4068-75.
139. Rahimi HR, Nedaeinia R, Shamloo AS, Nikdoust S.Nuovo sistema di somministrazione per prodotti naturali: formulazioni di nano-curcumina. AJP. 2016;6:383.
140. Heiskanen V, Pfiffner M, Partonen T.Luce solare e salute; spostare l'attenzione dalla vitamina D3 alla fotobiomodulazione tramite luce rossa e vicino all'infrarosso. Ageing Research Reviews. 2022;61:101089. 141. Bowen R, Arany PR.L'uso di trattamenti di fotobiomodulazione transcranica o total body migliora la nebbia cerebrale da COVID-19. J Biophotonics. 2023;16(8):e202200391.
142. Sbiancato A.La guida definitiva alla terapia con luce rossa: Archangel Ink; 2018.

143. Hobday RA, Cason JW.Il trattamento all'aria aperta dell'influenza pandemica. Am. J. Public Health. 2022;99 Suppl.2:S236-S42.
144. Lindqvist PG, Epstein E, Landin-Olsson M, Ingvar C, Nielsen K, stenbeck M, Olsson H.Evitare l'esposizione al sole è un fattore di rischio per la mortalità per tutte le cause: risultati della coorte Melanoma in Southern Sweden. Journal of Internal Medicine. 2014;276:77-86.
145. Signor Hamblin.Meccanismi e applicazione degli effetti anti-infiammatori della fotobiomodulazione. AIMS Biophys. 2017;4:337-61.
146. Yeager RL, Oleske DA, Sanders RA, Eells JT, Henshel DS.Melatonina come componente principale della terapia con luce rossa. Medical Hypotheses. 2007;69:372-6.
147. Aguida B, Pooam M, Ahmad M, Jourdan N.La terapia con luce infrarossa allevia l'iperinfiammazione dipendente da TLR-4 del tipo indotto da COVID-19. Biologia comunicativa e integrativa. 2021;14(1):200.

148. Molina-Carballo A, Palacios-Lopez R, Jerez-Calero A, Agil A.Effetto protettivo della somministrazione di melatonina contro l'infezione da SARS-CoV-2: una revisione sistematica. Current Issues in Molecular Biology. 2022;44:31-45.
149. Hasan ZT, AlAtrakji MQ, Mehuaiden AK.L'effetto della melatonina su trombosi, sepsi e tasso di mortalità nei pazienti COVID-19. International Journal of Infectious Diseases. 2022;114:79-84. 150. Reiter RJ, Sharma R, Ma Q, Liu C, Manucha W, Abreu-Gonzalez P.Plasticità del metabolismo del glucosio nelle cellule immunitarie attivate: vantaggi per l'inibizione della melatonina nella malattia da COVID-19. Melatonin Res. 2020;3:362-79.

151. Reiter RR, Sharma R, Castillo R, Marik PE, Rodriguez AD, Cardinali DP.Corona virus-19, Glicolisi monociti/macrofagi e inibizione da parte della melatonina. J. SARS-CoV2 COVID. 2021;2:29-31.
152. Colunga Biancatelli RM, Berrill M, Mohammed YH, Marik PE.Melatonina per il trattamento della sepsi: la motivazione scientifica. J. Thorac. Dis. 2020;12 (Suppl 1):S54-S65.
153. Reid PM, Borgstahl GE, Radhakrishnan P.La bromelina inibisce l'infezione da SARS-CoV-2 prendendo di mira ACE-2, TMPRSS2 e la proteina spike. Clin. Transl. Med. 2021;11:e281.
154. Tallei TE, Yelnetty A, Idroes R, Emran TB, Sippi W.Un'analisi basata sullo studio di docking molecolare e simulazione di dinamica molecolare della Bromelina come varianti anti-SARS-CoV-2. Front. Pharmacol. 2021;12:717757.
155. Sagar S, Rathinavel AK, Lutz WE, Struble LR, Khurana S.La bromelina inibisce l'infezione da SARS-CoV-2 nelle cellule VeroE6. bioRxiv. 2020.
156. Akhter J, Queromes G, Pillai K, Badar S, Frobert E, Valle SJ.La combinazione di bromelina e acetilcisteina (BromAc) inattiva sinergicamente SARS-CoV-2. Virus. 2021;13:425.
157. McCullough PA, Proctor BC, Wynn C.Razionale clinico per la detossificazione della proteina spike di base del SARS-CoV-2 nelle sindromi post COVID-19 e da danno da vaccino. Journal of American Phyicians and Surgeons. 2023;28:90-3.
158. Hulscher N, Procter BC, Wynn C, McCullough PA.Approccio clinico alle sequele post-acute dopo l'infezione da COVID-19 e la vaccinazione. Cureus. 2023;15(11):e49204.
159. Islam MT, Guha B, Hosen S, Alam T, Shahadat S.Nigellalogy: una revisione sulla Nigella Sativa. MOJ Bioequiv. Disponibile 2017;3:00056.
160. Ashraf S, Ashraf S, Ashraf M, Imran MA, Kancheom L, Siddiqui UN, Farooq I.Miele e*Nigella sativa* contro il COVID-19 in Pakistan (HNS-COVID-PK): uno studio clinico randomizzato multicentrico controllato con placebo. medRxiv. 2021.
161. Barbash IJ, Davis BS, Yabes JG, Seymour CW, Angus DC, Kahn JM.Modelli di trattamento e risultati clinici dopo l'introduzione del Medicare Sepsis Performance Measure (SEP-1). Ann. Intern. Med. 2021.

162. Fakhar-e-Alam Kulyar M, Li R, Mehmood K, Waqas M, Li K, Li J.Potenziale influenza di*Nagella sativa (*Cumino nero) nel rafforzamento del sistema immunitario: una speranza per rallentare la pandemia di COVID-19. Fitomedicina. 2021;85:153277.
163. Hannan MA.Cumino nero (Nigella sativa L.): una revisione completa su fitochimica, benefici per la salute, farmacologia molecolare e sicurezza. Nutrients. 2021;13(6).
164. Warner ME, Naranjo J, Pollard EM, Weingarten TN, Warner MA.Farmaci serotoninergici, integratori erboristici e sindrome serotoninergica perioperatoria. Can. J. Anaesth. 2017;64:940-6. 165. Gligorijevic N, Stanic-Vucinic D, Radomirovic M, Stajadinovic M, Khulal U, Nedic O.Ruolo del resveratrolo nella prevenzione e nel controllo dei disturbi cardiovascolari e delle complicazioni cardiovascolari correlate alla malattia da COVID-19: modalità di azione e approcci esplorati per aumentarne la biodisponibilità. Molecules. 2021;26:2834.

166. Pandey P, Rane JS, Chatterjee A, Kumar A, Khan R, Prakash A, Ray S.Targeting della proteina spike SARS-CoV-2 del COVID-19 con sostanze fitochimiche naturali: uno studio in silico per lo sviluppo di farmaci. Journal of Biomolecular Structure and Dynamics. 2020.
167. de Sa Coutinho D, Pacheco MT, Frozza RL, Bernardi A.Effetti antinfiammatori del resveratrolo: approfondimenti meccanicistici. International Journal of Molecular Sciences. 2018;19:1812.
168. Park D, Jeong H, Lee MN, Koh A, Kwon O, Yang YR, et al. Il resveratrolo induce l'autofagia inibendo direttamente mTOR tramite competizione ATP. Scientific Reports. 2016;6:21772.
169. Kou X, Chen N.Resveratrolo e regolatore naturale dell'autofagia per la prevenzione e il trattamento della malattia di Alzheimer. Nutrients. 2017;9:927.
170. De Santi C, Pietrabissa A, Spisni R, Mosca F, Pacifici GM.Solfatazione del resveratrolo, un composto naturale presente nel vino, e sua inibizione da parte dei flavonoidi naturali. Xenobiotica. 2000;30:857-66. 171. Yang JY, Della-Fera MA, Rayalam S, Ambati S, Hartzell DL, Park HJ, Baile CA.Inibizione potenziata dell'adipogenesi e induzione dell'apoptosi negli adipociti 3T3-L1 con combinazioni di resveratrolo e quercetina. Life Sciences. 2008;82:1032-9.
172. Saeedi-Boroujeni A, Mahmoudian-Sani MR.Potenziale antinfiammatorio della quercetina nel trattamento del COVID-19. J. Inflamm. 2021;18:3.
173. Chan EW, Wong CW, Tan YH, Foo JP, Wong SK.Resveratrolo e pterostilbene: una panoramica comparativa della loro chimica, biosintesi, fonti vegetali e proprietà farmacologiche. Journal of Applied Pharmaceutical Science. 2019;9:124-9.
174. Chang J, Rimando A, Pallas M, Camins A, Porquet D, Reeves J, Smith MA.Il pterostilbene a basso dosaggio, ma non il resveratrolo, è un potente neuromodulatore nell'invecchiamento e nella malattia di Alzheimer. Neurobiology of Aging. 2012;33:2062-71.
175. Liu Y, You Y, Lu J, Chen X, Yang Z.Recenti progressi nella sintesi, bioattività e farmacocinetica del Pterostilbene, un importante analogo del resveratrolo. Molecules. 2020;25:5166. 176. Walle T. Biodisponibilità del resveratrolo. Annals of the New York Academy of Sciences. 2011;1215:9-15.

177. Sathyapalan T, Manuchehri AM, Thatcher NJ, Rigby AS, Chapman T.L'effetto dell'integrazione di fitoestrogeni di soia sullo stato della tiroide e sui marcatori del rischio cardiovascolare in pazienti con ipotiroidismo subclinico: uno studio randomizzato, in doppio cieco, crossover. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2020;96:1422-49.
178. Gutierrez-Castrellon P, Gandara-Marti T, Abreu AT, Nieto-Rufino CD, Lopez-Orduna E.Il probiotico migliora la clearance sintomatica e virale nei pazienti ambulatoriali affetti da Covid-19: uno studio randomizzato, in quadruplo cieco, controllato con placebo. Microbi intestinali. 2022;14:e2018899.
179. Zuo T, Wu X, Wen W, Lan P.Alterazioni del microbioma intestinale nel COVID-19. Genomica, proteomica e bioinformatica. 2021.
180. Chen Y, Gu S, Chen Y, Lu H, Shi D, Guo J.Follow-up a sei mesi della ricchezza del microbiota intestinale nei pazienti con COVID-19. Intestino. 2021.

181. Thomas R, Aldous J, Forsyth R, Chater A, Williams M.L'influenza di una miscela di Lactobacillus probiotico e inulina prebiotica sulla durata e gravità dei sintomi tra gli individui con COVID-19. Infect. Dis. Diag. Treat. 2022;5:12.
182. Mao YH, Xu Y, Zhao FS, Wang ZM, Zhao M.Effetti protettivi del glucomannano di konjac sul microbioma intestinale con perturbazione antibiotica nei topi. Polimeri di carboidrati. 2022;290:119476. 183. de Falco B, Amato M, Lanzotti V.Prodotti a base di semi di chia: una panoramica. Phytochemistry Reviews. 2017;16:745-60.

184. Parry PI, Lefringhausen A, Turni C, Neil CJ, Cosford R, Hudson NJ, Gillespie J.'Spikeopatia: la proteina Spike del COVID-19 è patogena, sia dal virus che dall'mRNA del vaccino. Biomedicines. 2023;11(8). 185. Changeux JP, Amoura Z, Rey FA, Miyara M.Un'ipotesi nicotinica per il Covid-19 con implicazioni preventive e terapeutiche. CR Biol. 2020;343(1):33-9.
186. O'Brien BCV, Weber L, Hueffer K, Weltzin MM.L'ectodominio spike di SARS-CoV-2 ha come target i recettori nicotinici dell'acetilcolina α7. J Biol Chem. 2023;299(5):104707.
187. Woo MS, Shafiq M, Fitzek A, Dottermusch M, Altmeppen H, Mohammadi B, et al. L'infiammazione del nervo vago contribuisce alla disautonomia nel COVID-19. Acta Neuropathol. 2023;146(3):387-94. 188. Yap JYY, Keatch C, Lambert E, Woods W, Stoddart PR, Kameneva T.Revisione critica della stimolazione transcutanea del nervo vago: sfide per la traduzione nella pratica clinica. Front Neurosci. 2020;14:284.

189. Badran BW, Huffman SM, Dancy M, Austelle CW, Bikson M, Kautz SA, George MS.Uno studio pilota randomizzato controllato di stimolazione transcutanea del nervo vago auricolare (taVNS) supervisionata, domiciliare e auto-somministrata per gestire i sintomi prolungati del COVID. Bioelectron Med. 2022;8(1):13.
190. Natelson BH, Blate M, Soto T.Stimolazione transcutanea del nervo vago nel trattamento della sindrome da stanchezza cronica da Covid-19 di lunga durata. medrxiv. 2022.
191. Gotti C, Zoli M, Clementi F.Recettori nicotinici dell'acetilcolina nel cervello: sottotipi nativi e loro rilevanza. Trends Pharmacol Sci. 2006;27(9):482-91.
192. Leitzke M.La sindrome post-COVID-19 è una grave compromissione della neuromodulazione orchestrata dall'acetilcolina che risponde alla somministrazione di nicotina? Bioelectron Med. 2023;9(1):2.
193. Farsalinos K, Bagos PG, Giannouchos T, Niaura R, Barbouni A, Poulas K.Prevalenza del fumo tra i pazienti COVID-19 ospedalizzati e la sua associazione con la gravità della malattia e la mortalità: una rianalisi ampliata di una recente pubblicazione. Harm Reduct J. 2021;18(1):9.
194. Chudzik M, Burzyńska M, Kapusta J.Utilizzo di 1-MNA per migliorare la tolleranza all'esercizio e l'affaticamento nei pazienti dopo COVID-19. Nutrients. 2022;14(15).
195. Robbins T, Gonevski M, Clark C, Sharma K, Magar A.Ossigenoterapia iperbarica per il trattamento del COVID lungo: valutazione precoce di un intervento altamente promettente. Medicina clinica. 2021;21:e629-e32.
196. Oliaei S, Mehrtak M, Karimi A, Noori T, Shojaei A, Dadras O.Gli effetti dell'ossigenoterapia iperbarica (HBOT) sulla malattia da coronavirus-2019 (COVID-19): una revisione sistematica. Eur. J. Med. Res. 2021;26:96.
197. Senniappan K, Jeyabalan S, Rangappa P, Kanchi M.Ossigenoterapia iperbarica: può essere una nuova terapia di supporto nel COVID-19? Indian Journal of Anaesthesia. 2020;64:835-41.
198. Kjellberg A, De Maio A, Lindholm P.L'ossigeno iperbarico può essere utilizzato in modo sicuro come trattamento anti-infiammatorio per il COVID-19? Medical Hypotheses. 2020;144:110224.
199. Hadanny A, Abbott S, Suzin G, Bechor Y, Efrati S.Effetto della terapia con ossigeno iperbarico sui deficit neurocognitivi cronici dei pazienti con lesioni cerebrali post-traumatiche: analisi retrospettiva. BMJ Open. 2018;8:e023387.
200. Han CH, Zhang PX, Xu WG, Li RP.Polarizzazione dei macrofagi nel sangue dopo decompressione nei topi. 7. 2017(236):240.

201. De Maio A, Hightower LE.COVID-19, sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) e terapia con ossigeno iperbarico (HBOT): qual è il collegamento? Cell Stress & Chaperones. 2020;25:717-20.
202. Buras JA, Holt D, Orlow D, Belikoff B, Pavildes S, Reenstra WR.L'ossigeno iperbarico protegge dalla mortalità per sepsi tramite un meccanismo dipendente dall'interleuchina-10. Crit. Care Med. 2006;34:2624-9.
203. Tezgin D, Giardina C, Perdrizet GA, Hightower LE.L'effetto dell'ossigeno iperbarico sul metabolismo energetico mitocondriale e glicolitico: il concetto di caloristasi. Cell Stress and Chaperones. 2020;25:667-77.

204. Zilberman-Itskovich S, Catalogna M, Sasson E, Hadanny A, Lang E, Finci S, et al. L'ossigenoterapia iperbarica migliora le funzioni neurocognitive e i sintomi della condizione post-COVID: studio randomizzato controllato. Scientific Reports. 2022;12:11252.
205. Violi F, Harenberg J, Pignatelli P, Cammisotto V.COVID-19 e trombosi da COVID lungo: dalla scienza clinica e di base alla terapia. Trombosi emolitica. 2023.
206. Iba T, Connors JM, Levy JH.Quale ruolo gioca la microtrombosi nel COVID lungo? Semin Trombo Emostasi. 2023.
207. Kell DB, Laubscher GJ, Pretorius E.Un ruolo centrale per i microcoaguli di fibrina amiloide nel COVID/PASC lungo: origini e implicazioni terapeutiche. Biochemical Journal. 2022;479:537-59. 208. Kruger A, Vlok M, Turner S, Venter C, Laubscher GJ, Kell DB, Pretorius E.La proteomica dei microcoaguli di amiloide di fibrina nelle lunghe sequele COVID/post-acute di COVID-19 (PASC) mostra molte molecole proinfiammatorie intrappolate che possono anche contribuire a un sistema fibrinolitico fallito. Cardiovascular Diabetology. 2022;21:190.

209. Pretorius E, Vlok M, Venter C, Bezuidenhout JA, Kell DB.La patologia persistente delle proteine della coagulazione nel COVID lungo/post-sequela acuta del COVID-19 (PASC) è accompagnata da livelli aumentati di antiplasmina. Cardiovasc. Diabetol. 2021;20:172.
210. Turner S, Naidoo CA, Usher TJ, Kruger A, Venter C, Kell DB, Pretorius E.Livelli elevati di molecole infiammatorie nel sangue dei pazienti affetti da COVID lungo indicano un'endoteliite trombotica. medRxiv. 2022.

211. Davelaar J, Jessurun N, Schaap G, Bode C, Vonkeman H.L'effetto di corticosteroidi, antibiotici e anticoagulanti sullo sviluppo della sindrome post-COVID-19 nei pazienti ospedalizzati per COVID-19 6 mesi dopo la dimissione: uno studio di follow-up retrospettivo. Clin Exp Med. 2023;23(8):4881-8.
212. Wang C, Yu C, Jing H, Wu X, Novakovic VA, Xie R, Shi J.COVID lungo: la natura delle sequele trombotiche determina la necessità di un'anticoagulazione precoce. Front Cell Infect Microbiol. 2022;12:861703.

213. Rilander R..Biodisponibilità dei sali di magnesio - Una revisione. Journal of Pharmacy and Nutrition Sciences. 2014;4:57-9.
214. Uysal N, Kizildag S, Yuce Z, Guvendi G, Kandis S, Koc B, Ates M.Cronologia (biodisponibilità) dei composti di magnesio in ore: quale composto di magnesio funziona meglio? Ricerca sugli oligoelementi biologici. 2018.
215. Li W, Yu J, Liu Y, Huang X, Abumaria N, Zhu Y, et al. L'aumento del magnesio cerebrale previene la perdita sinaptica e inverte i deficit cognitivi nel modello murino di malattia di Alzheimer. Molecular Brain. 2014;7:65.

216. Lee CR, Zeldin DC.Risolvere l'infiammazione infettiva prendendo di mira la risposta dell'ospite. N. Engl. J. Med. 2015;373:2183-5.
217. Serhan CN.Nuovi mediatori lipidici pro-risoluzione nell'infiammazione sono piste per la fisiologia della risoluzione. Nature. 2014;510:92-101.
218. Kosmopoulos A, Bhatt L, Meglis G, Verma R, Pan Y.Uno studio randomizzato sull'icosapent etile nei pazienti ambulatoriali affetti da COVID-19. iScience. 2021;24:103040.

219. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al. Effetti dell'acido eicosapentaenoico sugli eventi coronarici maggiori nei pazienti ipercolesterolemici (JELIS): un'analisi randomizzata, in aperto e in cieco degli endpoint. Lancet. 2007;369(9567):1090-8.
220. Il dottor Harris**.**Capire perché REDUCE-It era una panoramica meccanicistica positiva dell'acido eicosapentaenoico. Progress in Cardiovascular Diseases. 2019;62:401-5.
221. Bhatt D, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT**.**Riduzione del rischio cardiovascolare con icosapent etile per ipertrigliceridemia. N. Engl. J. Med. 2019;380:11.
222. Kastelstein JJ, Stroes ES**.**Alla ricerca del miracolo dell'acido eicosapentaenoico. N. Engl. J. Med. 2019;380:89-91.
223. Guo XF, Li KL, Li JM, Li D**.**Effetti di EPA e DHA sulla pressione sanguigna e sui fattori infiammatori: una meta-analisi di studi clinici randomizzati. Clinical Reviews in Food Science and Nutrition. 2019;59:3380-93.

224. di Schacky C**.**Importanza dei livelli ematici di EPA e DHA nella struttura e funzione del cervello. Nutrients. 2021;13:1074.
225. Cottin SC, Sanders TA, Hall WL**.**Gli effetti differenziali di EPA e DHA sui fattori di rischio cardiovascolare. Proceeding of the Nutrition Society. 2011;70:215-31.
226. Allaire J, Couture P, Leclerc M, Charest A, Marin J**.**Un confronto randomizzato, crossover, testa a testa tra l'integrazione di acido eicosapentaenoico e acido docosaesaenoico per ridurre i marcatori dell'infiammazione in uomini e donne: studio Comparing PA to DHA (ComparED). Am. J. Clin. Nutr. 2016;104:280-7.
227. Izquierdo JL, Soriano JB, Gonzalez Y, Lumbreras S**.**Utilizzo di N-acetilcisteina ad alte dosi come trattamento orale per pazienti con COVID-19. Science Progress. 2022;105.
228. Shi Z, Puyo CA**.**N-acetilcisteina per combattere il COVID-19: una revisione delle prove. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2020;16:1047-55.
229. De Flora S, Balansky R, La Maestra S**.**Ragioni per l'uso della N-acetilcisteina sia nella prevenzione che nella terapia adiuvante del COVID-19. FASEB J. 2020.
230. Schmitt B, Vicenzi M, Garrel C, Denis FM**.**Effetti di N-acetilcisteina, glutatione orale (GSH) e una nuova forma sublinguale di GSH sui marcatori dello stress ossidativo: uno studio crossover comparativo. Redox Biology. 2015;6:198-205.
231. Allen J, ingegnere edile Bradley**.**Effetti dell'integrazione orale di glutatione sui biomarcatori dello stress ossidativo sistemico nei volontari umani. Journal of Alternative & Complementary Medicine. 2011;17:827-33. 232. Sinha R, Sinha I, Calcagnotto A, Trushin N, Haley JS**.**L'integrazione orale con glutatione liposomiale aumenta le riserve corporee di glutatione e i marcatori della funzione immunitaria. Eur. J. Clin. Nutr. 2018;72:105-11.

233. Santamarina MG, Boisier D, Contreras R, Baque M, Volpacchio M**.**COVID-19: un'ipotesi sul mismatch ventilazione-perfusione. Crit. Care. 2020;24:395.
234. Mario L, Roberto M, Marta L, Teresa CM, Laura M**.**Ipotesi di terapia COVID-19 con sildenafil. International Journal of Preventive Medicine. 2020;11:76.
235. Santamarina MG, Beddings I, Martinez Lomakin F, Boisier Riscal D**.**Sildenafil per il trattamento di pazienti con COVID-19 e mismatch di perfusione: uno studio pilota randomizzato. Crit. Care. 2022;26:1.
236. Kniotek M, Boguska A**.**Il sildenafil può influenzare il sistema immunitario innato e adattativo sia negli animali da esperimento che nei pazienti. Journal of Immunology Research. 2017;2017:4541958. 237. Isidori AM, Giannetta E, Pofi R, Venneri MA, Gianfrilli D, Campolo F**.**Targeting del pathway NO-cGMP-PDE5 nell'infezione da COVID-19. Il progetto DEDALO. Andrologia. 2021;9:33-8.
238. Al-kuraishy HM, Ali-Gareeb AI, Al-Niemi MS, Buhadily AK**.**COVID-19 e inibitori dell'enzima fosfodiesterasi di tipo 5. J. Microsc. Ultrastruct. 2022;8:141-5.
239. Madeo F, Eisenberg T, Pietrocola F, Kroemer G**.**Spermidina nella salute e nella malattia. Science. 2018;359:410.

240. Eisenberg T, Abdellatif M, Schroeder S, Primessnig U, Stekovic S, Pendl T, et al. Cardioprotezione ed estensione della durata della vita tramite poliammina spermidina naturale. Nat. Med. 2016;22:1428-38.
241. Morselli E, Marino G, Bennetzen MV, Eisenberg T, Megalou E, Schroeder S, Cabrera S. Spermidina e resveratrolo inducono l'autofagia attraverso percorsi distinti che convergono sull'acetilproteoma. J. Cell. Biol. 2022;192:615-29.
242. Kiechl S, Pechlaner R, Willeit P, Notdurfier M, Paulweber B, Willeit K, et al. Un'assunzione maggiore di spermidina è associata a una mortalità inferiore: uno studio prospettico basato sulla popolazione. Am. J. Clin. Nutr. 2018;108:371-80.
243. Nowotarski SL, Woster PM, Casero RA.Poliammine e cancro: implicazioni per chemioprevenzione e chemioterapia. Expert Rev. Mol. Med. 2014.
244. Zheng L, Xie Y, Sun Z, Zhang R, Ma Y, Xu J, Zheng J.Spermidina sierica in relazione al rischio di ictus: uno studio multilivello. Front. Nutr. 2022;9:843616.
245. Kolimechkov S, Seijo M, Swaine I, Thirkell J, Colado JC, Naclerio F.Effetti fisiologici della microcorrente e sua applicazione per massimizzare le risposte acute e gli adattamenti cronici all'esercizio. Eur J Appl Physiol. 2023;123(3):451-65.
246. Di Y, He YL, Zhao T, Huang X, Wu KW, liu SH, et al. Il blu di metilene riduce il danno ischemico cerebrale acuto tramite l'induzione della mitofagia. Mol. Med. 2015;21:420-9.
247. Jiang Z, Watts LT, Huang S, Shen Q, Rodriguez P, Chen C.Gli effetti del blu di metilene su autofagia e apoptosi nel tessuto normale definito da MRI, penombra ischemica e nucleo ischemico. PloS ONE. 2015;10:e0131929.
248. XIe L, Li W, Winters A, Yuan F, Jin K, Yang S.Il blu di metilene induce la macroautofagia attraverso il pathway della proteina chinasi attivata dall'adenosina monofosfato 5' per proteggere i neuroni dalla deprivazione del siero. Fronteirs in Cellular Neuroscience. 2013;7:56.
249. Peter C, Hongwan D, Kupfer A, Lauterburg BH.Farmacocinetica e distribuzione negli organi del blu di metilene per via endovenosa e orale. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2000;56:247-50.
250. Tucker D, Lu Y, Zhang Q.Dalla funzione mitocondriale alla neuroprotezione: un ruolo emergente per il blu di metilene. Mol. Neurobiol. 2018;55:5137-53.
251. Yang L, Youngblood H, Wu C, Zhang Q.I mitocondri come bersaglio per la neuroprotezione: ruolo del blu di metilene e della fotobiomodulazione. Neurodegenerazione traslazionale. 2020;9:19.
252. Gonzalez-Lima F, Auchter A.Protezione contro la neurodegenerazione con blu di metilene a basso dosaggio e luce nel vicino infrarosso. Fronteirs in Cellular Neuroscience. 2015;9:179.
253. Rojas JC, Bruchey AK, Gonzalez-Lima F.Meccanismi neurometabolici per il potenziamento della memoria e la neuroprotezione del blu di metilene. Prog. Neurobiol. 2012;96:32-45.
254. Sabel BA, Flammer J, Merabet LB.Attivazione della visione residua e triade cervello-occhio-vascolare: disregolazione, plasticità e ripristino nella vista bassa e nella cecità - una revisione. Restorative Neurology and Neuroscience. 2018;36:767-91.
255. Siegert A, Diedrich L, Antal A.Nuovi metodi, vecchi cervelli - Una revisione sistematica sugli effetti della tDCS sulla cognizione degli anziani. Fronteirs in Human Neuroscience. 2021;15:730134.
256. Teselink J, Bawa KK, Koo GK, Sankhe K, Liu CS, Oh P.Efficacia della stimolazione cerebrale non invasiva sulla cognizione globale e sui sintomi neuropsichiatrici nella malattia di Alzheimer e nel deterioramento cognitivo lieve: una meta-analisi e revisione sistematica. Ageing Research Reviews. 2021;72:101499.
257. Sabel BA, Zhou W, Huber F, Schmidt F, Sabel K.La terapia di stimolazione microcorrente cerebrale non invasiva del COVID-19 lungo riduce la disregolazione vascolare e migliora il deterioramento visivo e cognitivo. Restorative Neurology and Neuroscience. 2021;39:393-408.
258. Ahorsu DK, Adjaottor ES, Lam BY.Effetto dell'intervento della stimolazione cerebrale non invasiva sulle funzioni cognitive tra le persone con trauma cranico: una revisione sistematica e meta-analisi. Brain Sci. 2021;11:840.

259. Finisguerra A, Borgatti R, Urgesi C.Stimolazione cerebrale non invasiva per la riabilitazione di bambini e adolescenti con disturbi dello sviluppo neurologico: una revisione sistematica. Fronteirs in Psychology. 2019;10:135.
260. Chen JJ, Zeng BS, Wu CN, Stubbs B, Carvalho AF, Su KP.Associazione di interventi di stimolazione cerebrale non invasiva centrale con efficacia e sicurezza nella gestione dell'acufene. Una meta-analisi. JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg. 2020;146:801-9.
261. Chen JJ, Zeng BY, Lui CC, Chen TY, Chen YW, Tseng PT.Tinnito associato al vaccino COVID-19 di Pfizer-BioNTech e trattamento con stimolazione magnetica transcranica. QJM. 2022.
262. Sanabria-Mazo JP, Montero-Marin J, Feliu-Soler A, Gasion V, Navarro-Gil M.Programma basato sulla consapevolezza più rieducazione dell'amigdala e dell'inusla (MAIR) per il trattamento delle donne con fibromialgia: uno studio pilota randomizzato controllato. J. Clin. Med. 2020;9:3246.
263. Giovanni Battista.COVID-19 a lungo termine: presunta fisiopatologia, fattori di rischio e trattamenti. medRxiv. 2020.

264. Shu C, Feng S, Cui Q, Cheng S, Wang Y.Impatto del Tai Chi su PCR, TNF-alfa e IL-6 nell'infiammazione: una revisione sistematica e meta-analisi. Ann. Palliat. Med. 2021;10:7468-6478. 265. Zhang Z, Ren JG, Guo JL, An L, Li S, Zhang ZC.Effetti del Tai Chi e del Qigong sulla riabilitazione dopo COVID-19: un protocollo per una revisione sistematica e una meta-analisi. BMJ Open. 2022;12:e059067.
266. Falkenberg RI, Eising C, Peters ML.Yoga e funzionamento del sistema immunitario: una revisione sistematica di studi clinici randomizzati. J. Behav. Med. 2018;41:467-82.
267. Mogil RJ, Kaste SC, Ferry RJ, Hudson MM, Howell CR.Effetto della stimolazione meccanica a bassa intensità e alta frequenza sulla BMD tra i giovani sopravvissuti al cancro infantile. Uno studio clinico randomizzato. JAMA Oncol. 2016;2:908-15.
268. Misra HS, rajpurohit YS, Khairnar NP.Pirroloquinolina-chinone e i suoi ruoli versatili nei processi biologici. J. Biosci. 2012;37:312-25.
269. Akagawa M, Nakano M, Ikemoto K.Recenti progressi negli studi sui benefici per la salute del pirroloquinolina chinone. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry. 2016;80:13-22. 270. Hamilton D, Jensen GS.Supporto nutraceutico della funzione mitocondriale associato alla riduzione di affaticamento e infiammazione a lungo termine. Alternative Therapies in Health & Medicine. 2021;27:8-18.
271. Nicolson GL, Settineri R, Ellithorpe R.La terapia sostitutiva dei lipidi con una formulazione glicofolipidica di NADH e CoQ10 riduce significativamente l'affaticamento nelle malattie croniche affaticanti intrattabili e nei pazienti con malattia di Lyme cronica. International Journal of Clinical Medicine. 2012;3:163-70.
272. Chowanadisiai W, Bauerly KA, Tchaparian E, Wong A, Rucker RB.La pirroloquinolina chinone stimola la biogenesi mitocondriale attraverso la fosforilazione della proteina legante l'elemento di risposta cAMP e l'aumento dell'espressione di PGC-1alpha. J. Biol. Chem. 2010;285:142-52.
273. Nicolson GL, Settineri R.Terapia sostitutiva dei lipidi: un approccio alimentare funzionale con nuove formulazioni per ridurre il danno ossidativo cellulare, la fatica associata al cancro e gli effetti avversi della terapia contro il cancro. Functional Foods in Health and Disease. 2011;1:135-60.
274. Nicolson GL, Rosenblatt S, de Mattos GF, Settineri R, Allevamento PC, Ash ME.Usi clinici degli integratori sostitutivi dei lipidi di membrana nel ripristino della funzionalità della membrana e nella riduzione dell'affaticamento nelle malattie croniche e nel cancro. Discoveries. 2016;4:e54.
275. Hansen KS, Mogensen TH, Agergaard J, Schiøttz-Christensen B, Østergaard L, Vibholm LK, Leth S. Terapia con coenzima Q10 ad alto dosaggio rispetto al placebo in pazienti con condizione post COVID-19: uno studio randomizzato, di fase 2, crossover. Lancet Reg Health Eur. 2023;24:100539.
276. Jamme M, Mazeraud A.Efficacia della plasmaferesi nella malattia da Coronavirus 2019: più correlata a ciò che aggiungi e non a ciò che togli? Crit. Care Med. 2021.
277. Patidar GK, Land KJ, Vrielink H, Dann EJ, Spitalnik SL.Comprendere il ruolo dello scambio plasmatico terapeutico nel COVID-19: linee guida e pratiche preliminari. Vox Sanguinis. 2021.

278. Hashemian SM, Shafigh N, Afzal G, Jamaati H, Tabarsi P, Marjani M.La plasmaferesi riduce i livelli di citochine e cellule immunitarie nei pazienti COVID-19 con sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS). Pulmonary. 2021;27:486-92.
279. Balagholi S, Dabbaghi R, Eshghi P, Mousavi SA, Heshmati F, Mohammadi S.Potenziale della plasmaferesi terapeutica nel trattamento dei pazienti COVID-19: immunopatogenesi e coagulopatia. Transfusion and Apheresis Science. 2020;59:102993.
280. Keith P, Giorno M, Perkins L, Moyer L, Hewitt K, Wells A.Un nuovo approccio terapeutico al nuovo coronavirus: un argomento a favore dell'uso dello scambio plasmatico terapeutico per il COVID-19 fulminante. Crit. Care. 2020;24:128.
281. Morath C, Weigand MA, Zeier M, Speer C, Tiwari-Heckler S.Scambio plasmatico in pazienti COVID-19 gravemente malati. Crit. Care. 2020;24:481.
282. Fernandez J, Gratacos-Gines J, Olivas P, Costa M, Nieto S, Mateo D.Plasma exchange: una terapia di salvataggio efficace nei pazienti gravemente malati con infezione da Coronavirus Disease 2019. Crit. Care Med. 2020.

283. Gucyetmez B, Atalan HK, Sertdemir I, Cakir U, Telci L.Scambio plasmatico terapeutico in pazienti con polmonite da COVID-19 in terapia intensiva: uno studio retrospettivo. Crit. Care. 2020;24:492. 284. Kiprov DD, Herskowitz A, Kim D, Lieb M, Liu C, Watanabe E.Rapporto di caso. Effetti terapeutici e immunomodulatori della plasmaferesi nel COVID a lungo termine. F1000Research. 2022;10:1189. 285. Geerts M, de Greef BT, Sopacua M, Faber CG.Terapia con immunoglobuline per via endovenosa in pazienti con neuropatia idiopatica delle piccole fibre dolorosa. Neurologia. 2022;96:e2534-e45.
286. Pitt B, Sutton NR, Wang Z, Holinstat M.Potenziale riutilizzo dell'inibitore HDAC acido valproico per i pazienti con COVID-19. Eur. J. Pharmacol. 2021;898:173988.
287. Unal G, Turan B, Balcioglu YH.Gestione immunofarmacologica del COVID-19: potenziale ruolo terapeutico dell'acido valproico. Medical Hypotheses. 2020;14:109891.
288. Wu C, Li A, Leng Y, Kang J.L'inibizione dell'istone deacetilasi da parte del valproato di sodio regola la polarizzazione dei sottoinsiemi dei macrofagi. DNA and Cell Biology. 2012;31:592-9.
289. Larsson P, Alwis I, Niego B, Glise L, Daglas M, Jackson SP.L'acido valproico aumenta selettivamente la produzione di attivatore del plasminogeno di tipo tessuto endoteliale vascolare e riduce la formazione di trombi nel topo. J. Thromb. Haemost. 2016;14:2496-508.
290. Koriyama Y, Sugitani K, Ogai K, Kato S.L'induzione della proteina da shock termico 70 mediante acido valproico ritarda la morte delle cellule fotorecettrici tramite N-metil-N-nitrosurea nei topi. J. Neurochem. 2014;130:707-19.
291. Fleisher AS, Truran D, Mai JT, Langbaum JB, Aisen PS, Cummings JL.Uso cronico di divalproex sodico e atrofia cerebrale nella malattia di Alzheimer. Neurologia. 2011;77:1263-71.
292. Faggi L, Pignataro G, Parrella E, Porrini V, Cepparulo P, Cuomo O, et al. L'associazione sinergica di valproato e resveratrolo riduce il danno cerebrale nell'ictus ischemico. interno J.Mol. Sci. 2018;19:172.
293. Chen Y, Lin PX, Hsieh GL, Peng CC, Peng RY.La teratogenicità proteomica e genomica provocata dall'acido valproico è prevenibile con resveratrolo e alfa-tocoferolo. PloS ONE. 2014;9:e116534. 294. Santos-terra J, Deckmann I, Carello-Collar G, Nunes GD, Riesgo R, Gottfried C.Il resveratrolo previene le alterazioni citoarchitettoniche e interneuronali nel modello di autismo con acido valproico. Int. J. Mol. Sci. 2022;23:4075.

295. Cohen M.Alzare la temperatura sul COVID-19: il calore come intervento terapeutico. F1000Research. 2020;9:292.
296. Ramirez FE, Sanchez A, Pirskanen AT.Idrotermoterapia nella prevenzione e nel trattamento dei casi da lievi a moderati di COVID-19. Ipotesi mediche. 2021;146:110363.
297. Hussain J, Cohen M.Effetti clinici del bagno regolare nella sauna secca: una revisione sistematica. Medicina complementare e alternativa basata sull'evidenza. 2018;2018:1857413.
298. Laukkanen JA, Laukkanen T, Kunustor SK.Benefici cardiovascolari e altri benefici per la salute della sauna: una revisione delle prove. Mayo Clin. Proc. 2018;93:1111-21.

299. Laukkanen T, Khan H, Zaccardi F, Laukkanen JA.Associazione tra bagno in sauna e mortalità cardiovascolare fatale e per tutte le cause. JAMA Intern. Med. 2015;175:542-8.
300. Janssen CW, Lowry CA, Mehl MR, Allen JJ, Kelly KL.Ipertermia total body per il trattamento del disturbo depressivo maggiore. Uno studio clinico randomizzato. JAMA Psychiatry. 2016;73:789-95.
301. Laukkanen T, Kunutsor S, Kauhanen J, Laukkanen JA.Il bagno in sauna è inversamente associato alla demenza e al morbo di Alzheimer negli uomini finlandesi di mezza età. Age & Ageing. 2017;46:245-9.
302. Kunutsor SK, Khan H, Laukkanen T, Laukkanen JA.Associazioni congiunte di sauna e fitness cardiorespiratorio sul rischio cardiovascolare e di mortalità per tutte le cause: uno studio di coorte prospettico a lungo termine. Annals of Medicine. 2018;50:139-46.
303. Scoon GS, Hopkins WG, Mayhew S, Cotter JD.Effetto del bagno in sauna post-esercizio sulle prestazioni di resistenza dei corridori maschi agonisti. Journal of Science and Medicine in Sport. 2007;10:259-62.
304. Brown JT, Saigal A, Karia N, Patel RK, Razvi Y, Steeden JA.Intolleranza all'esercizio continuo dopo COVID-19: studio di un test di esercizio cardiopolmonare aumentato mediante risonanza magnetica. J. Am. Heart Assoc. 2022;11:e024207.
305. Kihara T, Biro S, Imamura M, Yoshifuku S, Takasaki K, Ideda Y.Il trattamento ripetuto con sauna migliora la funzione endoteliale vascolare e cardiaca nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica. J. Am. Coll. Cardiol. 2002;39:754-9.
306. Kallstrom M, Soveri I, Oldgren J, LaukkANEN j, Ichiki T, tEI c.Effetti del bagno di sauna sull'insufficienza cardiaca: una revisione sistematica e meta-analisi. Cardiologia clinica. 2018;41:1491-501.
307. Amano K, Yanagihori R, tEI c.La terapia Waon è efficace come trattamento dell'encefalomielite mialgica/ sindrome da stanchezza cronica. J. Jpn. Soc. Balneol. Climatol. Phys. Med. 2015;78:285-302. 308. Soejima Y, Munemoto T, Masuda A, Uwatoko Y, Miyata M, tEI c.Effetti della terapia Waon sulla sindrome da stanchezza cronica: uno studio pilota. Intern. Med. 2015;54:333-8.
309. Shevchuk N.Doccia fredda adattata come potenziale trattamento per la depressione. Medical Hypotheses. 2008;70:995-1001.
310. Mooventhan A, Nivethitha L.Effetti basati su prove scientifiche dell'idroterapia su vari sistemi del corpo. North American Journal of Medical Sciences. 2014;6:199-209.
311. Patterson B, Yogendra R, Guevara-Coto J, Osgood E, Bream J, Parikh P.Prendere di mira l'asse monociti-endoteliale-piastrinico con maraviroc e pravastatina come opzione terapeutica per il trattamento del COVID lungo/ delle sequele post-acute del COVID (PASC). Research Square. 2022.
312. Houghton CA, Fassett RG, Coombes JS.Sulforano: ricerca traslazionale dal laboratorio alla clinica. Nutrition Reviews. 2013;71:709-26.
313. Kim JK, Parco SU.Attuali potenziali benefici per la salute del sulforafano. EXCLI Journal. 2016;15:571-7.
314. Mokhtari RB, Baluch N, Homayouni TS, Kumar S, Yeger H.Il ruolo del sulforafano nella chemioprevenzione del cancro e nei benefici per la salute: una mini-revisione. J. Cell Commun. Signal. 2018;12:91-101. 315. Clarke JD, Hsu A, Riedl K, Bella D, Stevens JF, Ho E.Biodisponibilità e interconversione di sulforafano ed erucina in soggetti umani che consumano germogli di broccoli o integratori di broccoli in uno studio cross-over. Pharmacol. Res. 2011;64:456-63.
316. Khandouzi N, Shidfar F, Rajab A, Rahideh T, Hosseini P, Taheri MM.Gli effetti dello zenzero sulla glicemia a digiuno, emoglobina A1C, apolipoproteina B, apolipoproteina A-1 e malondialdeide nei pazienti diabetici di tipo 2. Iranian Journal of Pharmaceutical Research. 2015;14:131-40.
317. Gonzalez-Castejon M, Visioli F, Rodrigues-Casado A.Diverse attività biologiche del dente di leone. Nutrition Reviews. 2012;70:534-47.
318. Le Olas B.Nuove prospettive sull'effetto del tarassaco, dei suoi prodotti alimentari e di altri preparati sul sistema cardiovascolare e sulle sue malattie. Nutrients. 2022;14:1350.

319. Tran HT, Gigl M, Le NP, Dawid C, Lamy E.Effetto in vitro di *Tarassaco officinale* estratto acquoso di foglie sull'interazione tra il recettore di superficie cellulare ACE2 e la proteina spike D614 della SARS-CoV-2 e quattro mutanti. Pharmaceuticals. 2021;14:1055.
320. "Taraxaci folium" e "taraxaci radix". Monografia sugli usi medicinali delle droghe vegetali. Fine ed. ed. Stoccarda, Germania: Thieme; 2003:499-504.
321. Servy EJ, Jacquesson-Fournols L, Cohen M, Menezo YJ.Portatori di isoforme MTHFR. 5-MTHF (5-metil tetraidrofolato) vs acido folico: una chiave per l'esito della gravidanza: una serie di casi. Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2018;35:1431-5.
322. Kinnunen S, Hyyppa S, Oksala N, Laaksonen DE, Hannila ML, Sen CK.L'integrazione di acido alfa-lipoico aumenta la produzione di proteine da shock termico e diminuisce le concentrazioni di acido lattico post-esercizio nei trottatori standardbred sottoposti ad esercizio. Research in Veterinary Science. 2009;87:462-7.
323. Elbadawy AM, Elmoniem RO, Elsayed AM.Acido alfa lipoico e diabete mellito: potenziali effetti sulla neuropatia periferica e diversi parametri metabolici. Alexandria Journal of Medicine. 2021;57:113-20.

324. Sanna A, Firinu D, Zavattari P, Valera P.Stato dello zinco e autoimmunità: una revisione sistematica e meta-analisi. Nutrients. 2018;10:68.
325. Anju M, Maiya AG, Hande M.Terapia laser a bassa intensità per pazienti con neuropatia periferica diabetica dolorosa - Una revisione sistematica. Diabete e sindrome metabolica: ricerca clinica e revisioni. 2019;13:2667-70.
326. Leonard DR, Farooqi MH, Myers S.Ripristino della sensibilità, riduzione del dolore e miglioramento dell'equilibrio in soggetti con neuropatia periferica diabetica. Uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo con trattamento monocromatico nel vicino infrarosso. Diabetes Care. 2004;27:168-72.
327. Hong J, Barnes MJ, Kessler NJ.Studio di caso: Uso della terapia vibrazionale nel trattamento della neuropatia periferica delle piccole fibre diabetica. International Journal of Diabetes Mellitus. 2015;3:72-5.
328. Kessler NJ, Hong J.Terapia vibrazionale total body per la neuropatia periferica diabetica dolorosa: uno studio pilota. Journal of Bodywork & Movement Therapies. 2013;17:518-22.
329. Diep PT, Buemann B, Uvnas-Moberg K.Ossitocina, possibile trattamento per il COVID-19? Tutto da guadagnare, niente da perdere. Neuropsichiatria clinica. 2020;17:192-5.
330. Leuner B, Caponiti JM, Gould E.L'ossitocina stimola la neurogenesi adulta anche in condizioni di stress e di elevati livelli di glucocorticoidi. Hippocampus. 2012;22:861-8.
331. Lee HJ, Macbeth AH, Pagani J, Young WS.Ossitocina: il grande facilitatore della vita. Prog. Neurobiol. 2009;88:127-51.
332. MacDonald K, McDonald TM.Il peptide che lega: una revisione sistematica dell'ossitocina e dei suoi effetti prosociali negli esseri umani. Harv. Rev. Psychiatry. 2010;18:1-21.
333. Matsushita H, Latt HM, Koga Y, Nishiki T, Matsui H.Ossitocina e stress: meccanismi neurali, disturbi correlati allo stress e approcci terapeutici. Neuroscienze. 2019;417:1-10.
334. Tzabazis A, Kori S, Meccanico J, Miller J, Pascual C, Carson D.Ossitocina e emicrania. Mal di testa. 2017;57:64-75.
335. Krause DN, Warfvinge K, Haanes KA, Edvinsson L.Influenze ormonali nell'emicrania: interazioni di estrogeni, ossitocina e CGRP. Nature Reviews Neurology. 2021;17:621-33.
336. Horn S, Bathgate R, Lioutas C, Bracken K, Ivell R.Cellule epiteliali endometriali bovine come sistema modello per studiare la regolazione del recettore dell'ossitocina. Human Reproduction Update. 1998;4:605-14.
337. Freitag K, Sterczyk N, Wendlinger S, Schulz J, Ralser M, Fleck L, et al. La spermidina riduce la neuroinfiammazione e la beta amiloide solubile in un modello murino di malattia di Alzheimer. Giornale di neuroinfiammazione. 2022;19:172.
338. Schroeder S, Hofer S, Zimmermann A, Pechlaner R, Pendl T, Bergmann M, Ristic S.La spermidina dietetica migliora la funzione cognitiva. Cell Reports. 2021;35:108985.

339. Il mio amico Blaylock.Vaccini, depressione e neurodegenerazione dopo i 50 anni: un altro motivo per evitare i vaccini raccomandati. Medical Veritas. 2008;5:1742-7.
340. Pappa S, Barmparessou Z, Sakka E, Sakkas N, Pappas A.Depressione, insonnia e disturbo post-traumatico da stress nei sopravvissuti al COVID-19: ruolo del genere e impatto sulla qualità della vita. J. Pers. Med. 2022;12:486.
341. Porter C, Favara M, Scott D, Craske MG, Stein A.Impatto della pandemia di COVID-19 sui sintomi di ansia e depressione nei giovani del Sud del mondo: evidenze da uno studio di coorte in quattro Paesi. medRxiv. 2021.
342. Lau T, Horschitz S, Berger S, Bartsch D, Schloss P.Internalizzazione indotta da antidepressivi del trasportatore della serotonina nei neuroni serotoninergici. FASEB J. 2008;22:1702-14.
343. Renoir T.Sindrome da sospensione del trattamento con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina antidepressivi: una revisione delle prove cliniche e dei possibili meccanismi coinvolti. 4. 2013(45). 344. Hengartner MP, Ploderi M.Antidepressivi di nuova generazione e rischio di suicidio in studi clinici randomizzati: una rianalisi del database FDA. Psychother. Psychosom. 2019;88:247-8.
345. Hengartner MP, Amendola S, Kaminski JA.Rischio di suicidio con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e altri antidepressivi di nuova generazione negli adulti: una revisione sistematica e una meta-analisi di studi osservazionali. J. Epidemiol. Community Health. 2021;75:523-30.
346. Breggin RP.Fluvoxamina come causa di stimolazione, mania e aggressività con un'analisi critica dell'etichetta approvata dalla FDA. International Journal of Risk & Safety Mediciine. 2001;14:71-86.
347. Antidepressivi e violenza: i numeri, RxISK. 17 agosto 2015.https://rxisk . org/ antidepressants-and-violence-the-numbers/: RxISK; 2022.
348. Levenson CW.Zinco: il nuovo antidepressivo? Nutrition Reviews. 2006;64:39-42.
349. Nowak G, Szewczyk B, Pilc A.Zinco e depressione. Un aggiornamento. Rapporti farmacologici. 2005;57:713-8.
350. Cereda G, Ciappolino V, Boscutti A, Cantu F, Enrico P, Oldani L.Lo zinco come nutriente neuroprotettivo per le manifestazioni neuropsichiatriche correlate al COVID-19: una revisione della letteratura. Adv. Nutr. 2022;13:66-79.

351. Ahmed A, Ghit A, Houjak A, Elkazzaz M.Ruolo dello zinco e degli ionofori dello zinco nella salute del cervello e nella depressione, in particolare durante la pandemia di COVID-19. In: Palmero S, Olivier B, eds. COVID-19 Pandemic, mental health and neuroscience- New Scenarios for understanding and treatment: IntechOpen; 2022.
352. Ranjbar E, Kasaei MS, Mohammad-Shirazi M, Shams J, Mostafavi SA.Effetti dell'integrazione di zinco nei pazienti con depressione maggiore: uno studio clinico randomizzato. Iranian J. Psychiatry. 2013;8:73-9.

353. Liu S, Sheng J, Li B, Zhang X.Recenti progressi nella stimolazione cerebrale non invasiva per il disturbo depressivo maggiore. Fronteirs in Human Neuroscience. 2017;11:526.
354. Brononi AR, Sampaio-Junior B, Moffa AH, Aparicio L, Gordon P, Klein I, Rios RM.Stimolazione cerebrale non invasiva nei disturbi psichiatrici: un primer. Brazilian Journal of Psychiatry. 2019;4:70-81. 355. Dunlop K, Hanlon CA, Downar J.Trattamenti di stimolazione cerebrale non invasiva per dipendenza e depressione maggiore. Annals of the New York Academy of Sciences. 2017;1394:31-54.
356. Mutz J, Edgcumbe DR, Brunoni AR, Fu CH.Efficacia e accettabilità della stimolazione cerebrale non invasiva per il trattamento della depressione unipolare e bipolare nell'adulto: una revisione sistematica e una metanalisi di studi clinici randomizzati controllati con placebo. Neuroscience and Biohevioral Reviews. 2018;92:291-303. 357. McClure D, Greenman SC, Koppulu SS, Varvara M, Yaseen ZS, Galynker II.Uno studio pilota sulla sicurezza e l'efficacia della stimolazione elettroterapica cranica nel trattamento della depressione bipolare II. J. Nerv. Ment. Dis. 2015;203:827-35.
358. Alda M, Mckinnon M, Blagdon R, Garnham J, MacLellan S, Hajek T.Trattamento con blu di metilene per i sintomi residui del disturbo bipolare: studio randomizzato crossover. British Journal of Psychiatry. 2017;210:54-60.

359. Naylor GJ, Smith AH, Connelly P.Uno studio controllato sul blu di metilene nella malattia depressiva grave. Biological Psychiatry. 1987;22:657-9.
360. Askalsky P, Losifescu DV.Fotobiomodulazione transcranica per la gestione della depressione: prospettive attuali. Malattia neuropsichiatrica e trattamento. 2019;15:3255-72.
361. Benedetti F, Colombo C, Barbini B, Campori E, Smeraldi E.La luce solare mattutina riduce la durata dell'ospedalizzazione nella depressione bipolare. J. Affective Disorders. 2001;62:221-3.
362. Schiffer F, Johnston AL, Ravichandran C, Polcari A, Teicher MH, Webb RH.Benefici psicologici 2 e 4 settimane dopo un singolo trattamento con luce infrarossa vicina alla fronte: uno studio pilota su 10 pazienti con depressione maggiore e ansia. Behavioral and Brain Function. 2009;5:46.
363. Safhi MM, Qumayri HM, Masmali AU, Siddiqui R, Alam MF.Il timochinone e la fluoxetina alleviano la depressione attenuando il danno ossidativo e i marcatori infiammatori nei ratti diabetici di tipo 2. Archives of Physiology & Biochemistry. 2019;125(2):150-5.
364. Forster JA, McVey Neufeld KA.Asse intestino-cervello: come il microbioma influenza ansia e depressione. Trends in Neurosciences. 2013;38:305-12.
365. Lach G, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF.Ansia, depressione e microbioma: un ruolo per i peptidi intestinali. Neurotherapeutics. 2018;15:36-59.
366. Sharon G.Il microbiota intestinale umano del disturbo dello spettro autistico promuove sintomi comportamentali nei topi. Cell. 2019;177(6):1600-18.
367. Benton D, Williams C, Brown A.Impatto del consumo di una bevanda a base di latte contenente un probiotico su umore e cognizione. Eur. J. Clin. Nutr. 2007;61:355-61.
368. Rao AV, Bested AC, Beaulne TM, Katzman MA, Iorio C, Berardi JM, Logan AC.Uno studio pilota randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo di un probioico nei sintomi emozionali della sindrome da stanchezza cronica. Patogeni intestinali. 2009;1:6.
369. Din AU, Mazhar M, Waseem M, Ahmad w, Bibi A.Disordini correlati alla disbiosi del microbioma SARS-CoV-2 e possibile ruolo probiotico. Biomedicina e farmacoterapia. 2021;133:110947. 370. Hazan S, Stollman N, Bozkurt H, Dave S, Daniels J, Borody TJ.Microbi persi nel COVID-19: deplezione di Bifidobacterium, Faecalibacterium e perdita di diversità del microbioma associata alla gravità dell'infezione da SARS-CoV-2. BMJ Open Gastroenterology. 2022;9:e000871.
371. Zhang Y, Zhao Y, Yang W, Song G, Zhong P, Ren Y.La complessità strutturale del glucomannano di Konjac e dei suoi derivati governa la diversità e gli output del microbiota intestinale. Polimeri di carboidrati. 2022;292:119639.

372. Mostafa-Hedeab G, Al-kuraishy HM, Al-Gareeb AA, Jeandet P, Saaad HM, El-Saber Batiha G.Un'alba nascente della pentossifillina nella gestione dei disturbi infiammatori nel Covid-19. Inflammopharmacology. 2022.
373. Ng WK, Rosenblatt Y, Brock GB, O'Gorman DB, Gan BS.Inibitori della fosfodiesterasi nell'ischemia vascolare: un caso clinico e una revisione del loro utilizzo in condizioni ischemiche. Can. J. Plast. Surg. 2010;18:e5-e9. 374. Yang YK. Trattamento con coenzima Q10 dei disturbi cardiovascolari dell'invecchiamento, tra cui insufficienza cardiaca, ipertensione e disfunzione endoteliale. Clinica Chimica Acta. 2015;450:83-9.
375. Yuan S, Schmidt HM, Wood KC, Straub AC.Coenzima Q nella regolazione redox cellulare e nell'insufficienza cardiaca clinica. Biologia e medicina dei radicali liberi. 2021;167:321-34.
376. Yin YJ, Zeng SL, Li YW, Wu Z, Huang DJ.L'effetto del coenzima Q10 più trimetazidina sul trattamento della miocardite virale acuta. Am. J. Transl. Res. 2021;13:13854-61.
377. Gutierrez-Mariscal FM, de al Cruz-Ares S, Torres-Pena JD, Alcala-Diaz JF.Coenzima Q10 e malattie cardiovascolari. Antiossidanti. 2021;10:906.
378. Sakamoto A, Saotome M, Iguchi K, Maekawa Y.Acidi grassi polinsaturi omega-3 di origine marina e insufficienza cardiaca: comprensione attuale per la rilevanza clinica di base. Int. J. Mol. Sci. 2019;20:4025.

379. Toko H, Morita H, Katakura M, Hashimoto M, Ko T, Bujo S, et al. L'acido grasso Omega-3 previene lo sviluppo di insufficienza cardiaca modificando la composizione degli acidi grassi nel cuore. Scientific Reports. 2020;10:15553.

380. Liu J, Meng Q, Zheng L, Yu P, HU H, Zhuang R, et al. Effetto degli acidi grassi polinsaturi omega-3 sul rimodellamento del ventricolo sinistro nell'insufficienza cardiaca cronica: una revisione sistematica e meta-analisi. Br. J. Nutr. 2022.

381. Usami O, Saitoh H, Ashino Y, Hattori T.L'aciclovir riduce la durata della febbre nei pazienti con malattia infettiva simile alla mononucleosi. Tohoku J. Experi. Med. 2013;229:137-42.

382. Verma D, Thompson J, Swaminathan S.Lo spironolattone blocca la produzione del virus di Epstein-Barr inibendo la funzione della proteina SM dell'EBV. PNAS. 2016;113:3609-14.

383. Griffith RS, Wlash DE, Myrmel KH, Thompson RW.Successo della terapia con L-Lisina nell'infezione da Herpes simplex frequentemente ricorrente. Trattamento e profilassi. Dermatologica. 1987;175:183-90. 384. Griffith RS, Norins AL, Kagan C.Uno studio multicentrico della terapia con lisina nell'infezione da herpes simplex. Dermatologica. 1978;156:257-67.

385. Andreu S, Ripa I, Bello-Morales R, Lopez-Guerrero JA.Acido valproico e suoi derivati amidici come nuovi antivirali contro gli Alphaherpesvirus. Viruses. 2020;12:1356.

386. Gorres KL, Daigle D, Mohanram S, Mcinerney GE, Lyons DE.La valpromide inibisce la riattivazione del ciclo litico del virus Epstein-Barr. mBio. 2016;7:e00113-e6.

387. Ornaghi S, Davis JN, Gorres KL, Miller G, Paidas MJ.Gli stabilizzatori dell'umore inibiscono l'infezione da citomegalovirus. Virologia. 2016;499:121-35.

388. Berg K, Bolt G, Andersen H, Owen TC.Lo zinco potenzia di dieci volte l'azione antivirale dell'IFN-alfa umano. J. Interferon Cytokine Res. 2001;21:471-4.

389. Skalny AV, Rink L, Ajsuvakova OP, Aschner M, Gritsenko VA.Zinco e infezioni delle vie respiratorie: prospettive per COVID-19. Int. J. Mol. Med. 2020;46:17-26.

390. Dabbagh-Bazarbachi H, Clergeaud G, Quesada IM, Ortiz M, O'Sullivan CK.Attività ionofora dello zinco della quercetina e dell'epigallocatechina-gallato: dalle cellule Hepa 1-6 a un modello liposomiale. J. Agric. Food Chem. 2014;62:8085-93.

391. Linguaggio B.Trattamento dell'acufene. Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2015;23:361-8.

392. Linguaggio B.Approcci farmacologici al trattamento dell'acufene. Drug Discovery Today. 2010;15:300-5.

393. Langguth B, Elgoyhen AB, Cederroth CR.Approcci terapeutici al trattamento dell'acufene. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2019;59:291-313.

394. MartinezDevesda P, Waddell A, Perera R, Theodoulou M.Terapia cognitivo comportamentale per l'acufene (revisione). Cochrane Database of Syst. Rev. 2007 (CD005233).

395. Sullivan M, Katon W, Russo J, Dobie R, Sakai C.Uno studio randomizzato sulla nortriptilina per gli effetti gravi del tinnito cronico su depressione, disabilità e sintomi del tinnito. Archives of Internal Medicine. 1993;153:2251-9.

396. Bayar N, Boke B, Turan E, Belgin E.Efficacia dell'amitriptilina nel trattamento dell'acufene soggettivo. Journal of Otolaryngology. 2001;30:300-3.

397. Zoger S, Svedlund J, Holgers KM.Gli effetti della sertralina sulla sofferenza grave da tinnito - Uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo. J. Clin. Psicofarmacologia. 2006;26:32-9. 398. Bahmad FM, Venosa AR, Oliveira CA.Benzodiazepine e GABAergici nel trattamento del tinnito grave e invalidante di origine prevalentemente cocleare. 12. 2006(140):144.

399. Hosseinzadeh A, Kamrava SK, Moore BC, Reiter RJ, Ghaznavi HK.Aspetti molecolari del trattamento con melatonina nell'acufene: una revisione. Current Drug Targets. 2019;20:1112-28.

400. Azevedo AA, Figueirdo rR, Elgoyhen AB, Langguth B, Schlee W.Trattamento dell'acufene con ossitocina: uno studio pilota. Front. Neurol. 2017;8:494.

401. Han AY, Mukdad L, Long JL, Lopez IA.Anosmia nel COVID-19: meccanismi e significato. Sensi chimici. 2020;45:423-8.
402. Boesveldt S, Postma EM, Boak D, Schopf V, Martens J, Duffy VB.Anosmia - Una revisione clinica. Sensi chimici. 2017;42:513-23.
403. Lee MR, Wehring HJ, McMahon RP, Cascella N, Liu F, Bellack A, Strauss GP.Effetti dell'ossitocina intranasale aggiuntiva sull'identificazione olfattiva e sui sintomi clinici nella schizofrenia: risultati di uno studio pilota randomizzato in doppio cieco controllato con placebo. Schizophr. Ews. 2013;145:110-5.
404. Sorokowaka A, Drechsler E, Karwowski M, Hummel T.Effetti dell'allenamento olfattivo: una meta-analisi. Rhinology. 2017;55:17-26.
405. Rashid RA, Zgair A, Al-Ani R.Effetto del corticosteroide nasale nel trattamento dell'anosmia dovuta a COVID-19: uno studio randomizzato in doppio cieco controllato con placebo. American Journal of Otolaryngology-Head and Neck Medicine and Surgery. 2021;42:103033.
406. Nguyen B, Tosti A.Alopecia nel COVID-19: revisione sistematica e meta-analisi. JAAD International. 2022;7:67-77.
407. Darwin E, Hirt PA, Fertig R, Doliner B, Delcanto G.Alopecia areata: revisione di epidemiologia, caratteristiche cliniche, patogenesi e nuove opzioni di trattamento. International Journal of Trichology. 2018;10:51-60.
408. Wikramanayake TC, Villasante AC, Mauro LM, Perez CI, Jimenez JJ.Prevenzione e trattamento dell'alopecia areata con quercetina nel modello murino C3H/HeJ. Cell Stress and Chaperones. 2012;17:267- 74.

409. Signor Hamblin.Fotobiomodulazione per la gestione dell'alopecia: meccanismi d'azione, selezione dei pazienti e prospettive. Dermatologia clinica, cosmetica e sperimentale. 2019;12:669-78. 410. Torres AE, Lim HW.Fotobiomodulazione per la gestione della caduta dei capelli. Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 2021;37:91-8.
411. Nichols AJ, Hughs OB, Canazza A, Zaiac M.Uno studio in aperto e cieco per valutatori sull'efficacia e la sicurezza di un nuovo integratore alimentare nell'alopecia androgenetica: uno studio pilota. Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology. 2017;10:52.
412. Karatas F, Sahin S, sever AR, Altundag K.Gestione della perdita di capelli associata alla terapia endocrina in pazienti con cancro al seno: una panoramica. SpringerPlus. 2016;5:585.
413. Il presidente del Consiglio Harvey.La terapia combinata dietetica e di integrazione risolve l'alopecia areata in un paziente pediatrico: uno studio di caso. Cureus. 2020;12:e11371.
414. Stoehr JR, Choi JN, Colavincenzo M, Vanderweil S.Uso off-label del minoxidil topico nell'alopecia: una revisione. Am. J. Clin. Dermatol. 2019;20:237-50.
415. Gupta AK, Venkataraman M, Talukder M, Bamimore MA.Finasteride per la caduta dei capelli: una revisione. Journal of Dermatological Treatment. 2021.
416. Jo SJ, Shin H, Park YW, PPaik SH, Park WS, Shin HJ.L'acido valproico topico aumenta il numero di capelli nei pazienti maschi affetti da alopecia androgenetica: studio di fattibilità clinica randomizzato, comparativo, mediante analisi del fototricogramma. Journal of Dermatology. 2014;41:285-91.
417. Lee SH, Yoon J, Shin SH, Zahoor M, Kim HJ, Park PJ, Min DS.L'acido valproico induce la rigenerazione dei capelli nel modello murino e attiva l'attività della fosfatasi alcalina nelle cellule della papilla dermica umana. PloS ONE. 2012;7:e34152.