



## OPȚIUNI TERAPEUTICE PENTRU FIECARE STADIU AL BOLII

STUDIU REALIZAT DE  
DR. BIOFIZ. VIRGILIU GHEORGHE V.

IMUNOMEDICA



CENTRUL DE PREVENȚIE,  
DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT  
SFÂNTUL IOAN BOTEZĂTORUL

## De ce se moare de COVID-19

SARS-CoV-2 este un virus extrem de versatil și periculos pentru sănătatea umană, mai ales atunci când bolnavii întrunesc anumiți factori de risc și când infecția nu este tratată încă din prima fază, a multiplicării virale. Pentru a putea contracara atacul, neutralizând virusul, trebuie cunoscute foarte bine natura bolii, factorii de risc și simptomele. De asemenea, este foarte important să existe din partea bolnavului deschiderea psihologică de a-și accepta boala fără panică, pentru a o putea trata încă de la primele ei semne.

De pildă, trebuie știut că această afecțiune presupune trei mari faze: o fază a replicării virale sau simptomatice, o fază pulmonară timpurie (precoce sau inflamatorie) și o fază pulmonară târzie (tardivă sau hiperinflamatorie).

Ele sunt precedate de o perioadă silențioasă, cea a incubăției, pe care, pentru a simplifica lucrurile, nu o vom încadra în rândul fazelor bolii, deoarece este asimptomatică și nu poate fi identificată decât retrospectiv, calculând timpul trecut de la contactul cunoscut sau cu un presupus bolnav de COVID-19.

De asemenea, cele trei faze ale bolii sunt urmate de o etapă post-COVID-19, care pentru anumiți oameni este marcată de complicații pulmonare, cardiovasculare și metabolice, de oboseală cronică, de tulburări neurologice și psiho-afective și de posibile dereglări de durată ale sistemului imun.

Dacă nu am făcut încă această boală, este timpul să ne pregătim pentru a o face. Trebuie să studiem factorii de risc, pentru a ne da seama dacă ne încadrăm în categoria celor care ar putea face o formă severă de COVID-19.

Factorii de risc pe care nu îi putem influența (de exemplu: vârsta, sexul masculin, prezența unor comorbidități) pot fi contrabalansați prin acțiuni de corectare a celorlalți factori, spre exemplu: creșterea nivelului vitaminei D3 prin suplimentare, schimbarea alimentației de tip fast-food cu o alimentație sănătoasă, bogată în fructe și legume proaspete, găsirea unor soluții pentru diminuarea stresului în viața noastră de zi cu zi, renunțarea la fumat, practicarea unui sport pentru a combate sedentarismul etc. Trebuie să facem tot ceea ce depinde de noi pentru a preîntâmpina o formă severă de COVID-19 (vezi *Anexa 7*). Dar poate cel mai important lucru este să depistăm la timp boala și, încă din prima sau a doua zi, să începem tratamentul.

Pentru a fi prevăzători, ar trebui ca în această perioadă de pandemie să luăm drept COVID-19 orice episod de „răceală” sau „gripă” care ne încearcă. Până și stările de epuizare sau durerile de cap ivite din senin, febra musculară inexplicabilă sau alte simptome aparent banale ar trebui privite ca un început de COVID-19 și tratate ca atare, adică printr-un program complex de suplimente nutritive și antivirale, menite să oprească o posibilă multiplicare a virusului. Este vorba de tratamente care nu au efecte adverse notabile și pe care vom prefera să le administrăm „degeaba”, ca nu cumva să pierdem primul și poate cel mai important moment în lupta cu boala. (Ele sunt de altfel benefice în orice fel de infecție, virală sau bacteriană.)

Din cauza fricii excesive, chiar obsesive, unii oameni refuză să creadă că au COVID-19. Zilele trec, iar ei iau doar Paracetamol ca să le scadă febra, iar dacă nu au nici febră, așteaptă să le treacă durerea de cap sau celelalte simptome. Problema este că, netratând boala în perioada replicării virale, care de cele mai multe ori este o perioadă tăcută a bolii, un fel de viroză ușoară, se intră pe nepregătite în faza inflamatorie, când deja viața bolnavului este pusă în pericol.

### ATENȚIE!

- În unele cazuri, faza simptomatică, până prin a 8-a zi, poate să fie atât de inofensivă, încât mulți să o neglijeze complet, fie crezând că nu au boala, fie crezând că nu este o afecțiune foarte periculoasă. Aceasta, mai ales pentru că, într-un anumit moment al evoluției bolii, în perioada simptomatică, scade și febra, se diminuează foarte mult simptomele, după care, la nici două-trei zile, începe agravarea tuturor acestora, adăugându-se și senzația lipsei aerului, apăsarea în piept etc.
- Am insistat mai mult asupra acestui aspect, fiindcă noi înșine am avut mai mulți prieteni sau cunoscuți pe care am încercat să-i convingem că simptomele lor sunt tipice infecției cu SARS-CoV-2 sau că e oricum probabil să aibă și ei boala, atâta timp cât și alții din familie o au, și nu am reușit. Peste nici o săptămână erau internați de urgență, căci le scăzuse brusc saturația oxigenului, iar familia speriată chemase de urgență Salvarea. Câți oare nu și-au pierdut viața până acum, tocmai pentru că au desconsiderat simptomele și boala în sine!
- În funcție de factorii de risc sau de ceea ce s-a făcut în faza replicării virale, boala poate îmbrăca un caracter mai sever sau poate trece ușor, chiar mai ușor decât o viroză oarecare, însă într-un timp ceva mai lung, de două-trei

săptămâni. Așadar, este esențială inițierea terapiei încă de la primele semne ale bolii. Chiar dacă nu există certitudinea că este vorba de COVID-19, este mai bine să fie inițiată terapia preventiv, ca ieșirea din faza replicării virale și intrarea în cea inflamatorie să nu însemne și explozia furtunii de citokine care pune în pericol viața bolnavului.

- Am cunoscut mai multe persoane care, până prin a 8-a sau a 9-a zi, nu au luat nici o măsură de tratament, ca să se trezească brusc, în numai câteva ceasuri, 12-24 ore, cu o scădere semnificativă a saturației oxigenului la valori sub 94%-90% și chiar mai mici. În aceste cazuri devine mult mai dificilă tratarea acasă, dar nu imposibilă. Desigur, în această situație trebuie, în primul rând, suplimentat oxigenul cu un concentrator de oxigen. Saturația trebuie urmărită cu un puls-oximetru, suficient de des pentru a putea identifica la timp o agravare a stării bolnavului. De altfel, în orice casă unde se află un bolnav de COVID-19 cu riscul unei afecțiuni severe, ar trebui să existe un puls-oximetru, măcar pe perioada bolii.

## Concluzie

Nimeni nu poate fi sigur că se va încadra între cei care fac forme ușoare, mai ales dacă întrunește câțiva dintre factorii de risc. De aceea, imediat ce apar simptomele caracteristice, este esențial să se înceapă tratamentul specific fazei bolii în care se încadrează bolnavul. În câteva zile va fi mult mai clar dacă este vorba de un diagnostic COVID-19 sau cu totul altceva. Dacă se adevărește acest diagnostic, e un timp câștigat, iar dacă nu, nu s-a pierdut nimic. Aceasta, deoarece medicamentele recomandate nu au efecte adverse majore, iar suplimentele sunt total inofensive, putând, în cel mai rău caz, să creeze ușoare probleme digestive (greață, diaree).

## Suplimentele în COVID-19

Suplimentele recomandate în cele ce urmează, ordonate după importanța lor, pot fi luate pe parcursul tuturor stadiilor bolii și chiar în perioada de recuperare. Nu au efecte adverse în cantitățile recomandate, mult sub doza toxică constatată în studiile de siguranță desfășurate de-a lungul timpului. Majoritatea acestor suplimente sunt imunomodulatoare și antiinflamatoare.

Am constatat că mulți au reținerea de a urma tratamentul cu suplimente, pentru numărul mare al pastilelor ce trebuie înghițite. Este vorba însă mai degrabă de un blocaj psihologic. Dacă vom realiza că acestea nu sunt medicamente, ci doar niște alimente mai concentrate, majoritatea extrase din plante, vom realiza că toată problema administrării lor se rezumă doar la înghițirea acestora. Rețineți în acest context că dozele prea mici nu vor avea efectul așteptat, mai ales într-o boală precum COVID-19.

### Suplimente absolut esențiale

1. Vitamina D3 (60.000-100.000 UI în prima zi, apoi 20.000 UI în fiecare zi pe perioada bolii, adică timp de 10-14 zile, pentru a continua după însănătoșire cu 5.000 UI/zi măcar o lună de zile). Dacă există deficit mare se pot lua 100 000 UI pe zi timp de 5-6 zile și continuat cu 20 000. Dacă deficitul nu se poate evalua rapid mai bine este să se administreze dozele mari, căci vitamina D este cea mai importantă vitamină în lupta cu inflamația și controlul infecției cu SARS-CoV-2. Efectele adverse sunt inexistente mai ales pe perioade de administrare scurte de câteva săptămâni;
2. Vitamina C (minim 1.000 mg x 4/zi) – de preferat mai mult (se poate consuma praf până la 15-20 grame pe zi, dizolvat în apă și amestecat cu bicarbonat de sodiu în proporție de 2:1-3:1 pentru a-i scădea aciditatea);
3. Zinc (50 mg x 2/zi);
4. Clorură de magneziu (200-300 ml/zi dintr-o soluție 2,5%);
5. Omega 3 (2-4 g/zi);
6. Seleniu (200 mcg x 2/zi);



7. Melatonină (12 mg/zi la culcare);
8. Quercetin (1.000-2.000 mg/zi);
9. Enzime proteolitice și fibrinolitice, gen Wobenzym (3 comprimate x 3/zi), Serratiopeptidază (20.000-40.000 UI x 3/zi), Nattokinază (2.000 UI x 2/zi) – pentru efectul antiinflamator se iau neapărat pe stomacul gol, cu 30 de minute înaintea meselor sau la 2-3 ore după masă. (Au efect ușor anticoagulant benefic de altfel în COVID-19. Se pot administra doar un fel sau toate luate împreună, ținând cont însă de faptul că potențează ușor anticoagulantele de sinteză.);
10. Curcumin (1.000-4.000 mg/zi).

## Suplimente opționale

11. Artemisinin (200-500 mg/zi) – substanța activă din pelin dulce (peliniță), însă este mai eficient Artesunatul, o formulă mai ușor absorbabilă;
12. N-acetilcisteină (600 mg x 1-3 ori/zi sau mai mult, sub formă orală sau injectabilă);
13. Berberină (500-1.500 mg/zi) sub formă de extract din plante precum dracila, strugurii Oregon;
14. Ceai verde (1-3 căni/zi) sau extract standardizat (500-1.500 mg/zi) conținând Epigallocatechin galate (EGCg) în doză de 100-400 mg/zi;
15. Astragalus, extract din rădăcină (500-1.500 mg/zi);
16. Boswellia serrata, extract 65% (500 mg x 1-2/zi);
17. Rădăcină de lemn dulce (500 mg x 3/zi) – atenție, poate crește tensiunea arterială!;
18. Ashwaganda extract standardizat (300-900 mg/zi);
19. Feverfew (iarba fetei) capsule cu plantă (400-1.200 mg/zi);
20. Frunze de măsline – extract standardizat conținând Oleuropein 6% (500-1.500 mg/zi);
21. Complex vitaminic B cu doze minime de 5-10 mg din principalele vitamine (B1, B2, B3, B6), 1-3 capsule/zi. (Vitamina B6 este deosebit de importantă pentru răspunsul imun celular – pacienții grav bolnavi necesită minim 50-100 mg/zi.);
22. Vitamina E (400-1.200 UI/zi);

- 23.** Vitamina A (25.000 UI/zi) (sub formă de retinol) +/- carotenoizi antioxidanți (beta-caroten natural 10.000-25.000 UI/zi, astaxanthină 4-12 mg/zi, luteină 10-20 mg/zi);
- 24.** Silimarină, extract standardizat (750 mg-1.000 mg/zi), ca suport hepatic;
- 25.** Acid Alfa Lipoic (300 mg x 2/zi), ca antioxidant și ca suport hepatic;
- 26.** Ginkgo biloba, extract standardizat (120-360 mg/zi) – îmbunătățește circulația și are efect ușor anticoagulant.

## Profilaxia COVID

Chiar și cei care nu au nici un semn de boală și nici un contact cunoscut cu un bolnav de COVID-19 ar fi bine să suplimenteze continuu, timp de mai multe luni, până la contractarea bolii, următoarele suplimente:

- 1.** Vitamina D3 (5.000 UI/zi) – cu minim 2 litri de lichide pe zi;
- 2.** Vitamina C (1-3 g/zi sau mai mult);
- 3.** Zinc (25-50 mg/zi);
- 4.** Seleniu (200 mcg/zi);
- 5.** Melatonină (3-12 mg/zi, seara la culcare);
- 6.** Magneziu (200-400 mg/zi) – sub formă de citrat sau clorură de magneziu 2,5%, 100 ml/zi;
- 7.** Quercetin (500 mg/zi);
- 8.** Curcumin (500 mg/zi);
- 9.** Omega 3 (1000 mg/zi).

Aceste rezerve de vitamine, minerale și antioxidanți vor ajuta organismul să intre mult mai pregătit în lupta cu boala, atunci când va fi cazul, iar dacă nu, oricum vor avea efecte benefice, mai ales prin menținerea sistemul imun și a celui cardiovascular într-o stare mai bună de funcționare decât înainte.

## Medicamente cu efect antiviral sau modulator imun

### Medicamente recomandate pe parcursul fazei simptomatice

1. **Ivermectină** (200-400  $\mu\text{g/kg}$  corp/zi, patru zile consecutiv) – un antiparazitar cu efect antiviral foarte puternic. La o greutate medie de 70 de kg, se ajunge la o doză de 14-28 mg/zi, timp de 4 zile. Un tratament standard pentru adulți ar putea fi 25 mg/zi, 4 zile. În studii, doza variază, așa încât cel mai bine este să avem drept criteriu de dozaj numărul sau greutatea factorilor de risc. Astfel, la un cumul ridicat al factorilor de risc, e mai bine ca doza să fie 400  $\mu\text{g/kg}$  corp, patru zile consecutiv. Este o doză la care nu se înregistrează toxicitate, dar uneori pot apărea, tranzitor, dureri de cap și amețeli. Preparatele de ivermectină sub formă de soluție au concentrația 1%: 1 ml conține 10 mg, deci 2,5 ml soluție conțin 25 mg, doza zilnică recomandată pentru un adult.
2. **Doxiciclină** (100 mg x 2/zi, în prima zi, apoi 100 mg/zi) – 5-10 zile s-a dovedit utilă în prevenirea și tratamentul formelor severe de boală, mai ales în combinație cu Ivermectină. În formele mai severe de boală, doza se poate menține 200 mg/zi, timp de 5-10 zile.
3. **Umifenovir** (sub denumirea de Arbidol, în Rusia, Arpetol, în Belarus, și Arbivir, Arbimax, Arpefliu, Imustat, în Ucraina; preparatele se găsesc și în Republica Moldova) – se ia mai ales în perioada simptomatică, tocmai pentru că este specializat pe inhibiția replicării virale (200 mg la fiecare 6-8 ore, timp de 5 zile). Se poate lua și preventiv, în cazul în care ați fost sau sunteți în contact cu un bolnav de COVID-19. În această situație, se iau 200 mg/zi. Efectele adverse sunt neglijabile.
4. **Plaquenil** (hidroxiclorochină) – 200 mg/zi se pot lua pe tot parcursul bolii, întotdeauna în asociere cu zincul, 50 mg x 2/zi. Prelungește intervalul QT, efect semnificativ la doze mari (600 mg/zi), pe care nu le recomandăm fără supraveghere medicală și efectuarea unei electrocardiograme!
5. **Albastru de metilen** (5-7,5 ml în 200 ml apă x 3/ zi) – poate fi folosit ca o alternativă la Plaquenil, sau în combinație cu acesta, asociat întotdeauna cu zincul.



6. **Dipiridamol**<sup>12</sup>. (50 mg x 3/zi).
7. **Acid ursodeoxicolic** sau **Ursofalk** (10 mg/kg corp/zi: 500-1000 mg/zi, timp de 10-30 zile).
8. **Colchicină** (0,5 mg x 2/zi, timp de 10-30 zile) – poate da diaree.
9. **Aspenter** (75-150 mg/zi) – aspirină în doză mică, antiagregantă.
10. **Famotidină** (40 mg/zi timp de 10 zile) – pentru efectul antiviral.
11. **Metformin** (250mg x 2/zi) – ca modulator imun și reglator al glicemiei; se poate administra chiar la pacienți nediabetici, dar predispuși la diabet, mai ales din momentul introducerii antiinflamatorului steroidian care conduce la creșterea glicemiei. Se poate dubla cantitatea dacă se constată că persistă o glicemie ridicată.

## OBSERVAȚII

Tratamentele antivirale trebuie administrate neapărat din primele zile ale bolii. Dacă din diferite motive nu s-au administrat în prima săptămână pot fi administrate și în a doua și a treia săptămână, mai ales dacă există semnele unei inflamații puternice, a unei evoluții negative a bolii ceea ce poate presupune o încărcătură virală mare și o excreție prelungită în timp a virusului.

În principiu, în faza simptomatică, a replicării virale, la majoritatea bolnavilor nu este nevoie de anticoagulant și antiinflamator steroidian. Se preconizează că introducerea prea timpurie a corticosteroizilor întârzie neutralizarea virusului de către sistemul imun. Dar la persoanele cu factori de risc pentru tromboză poate fi introdus chiar din această fază tratamentul anticoagulant în doză profilactică: Clexane (Enoxaparină), sau altă heparină fracționată, 0.4 ml=4.000 U la persoanele de greutate medie o dată pe zi, sau altă heparină fracționată, în doză echivalentă.

Ce se întâmplă însă cu bolnavii care, chiar din această fază, prezintă semnele unei inflamații foarte puternice, manifestată prin febră înaltă și uneori desaturare? Dacă este prezentă desaturarea ușoară se va începe tratamentul anticoagulant profilactic (care se pare că este esențial pentru creșterea saturației, căci mecanismul principal al afectării pulmonare este apariția microtrombilor în vasele capilare pulmonare)<sup>3</sup>.

La acesta se adaugă un tratament modulator imun care să scadă inflamația fără a scădea imunitatea, prevenind astfel furtuna de citokine care poate apărea. Ca modulatori imuni se comportă unele dintre substanțele enumerate mai sus:

- Ivermectina;
- Doxyciclina;
- Dipiridamolul;

- Acidul ursodeoxicolic (Ursofalk);
- Quercetinul;
- Curcuminul;
- Parthenolide (din extractul de iarba fetei, eng.: Feverfew sau Tanacetum);
- Ulinastatin (o glicoproteină cu rol de inhibitor enzimatic, pentru administrare injectabilă; nu este disponibilă momentan pe piața noastră de medicamente).

Lista ar putea include multe alte substanțe naturale sau sintetice cu rol modulator imun. Dacă febra însă continuă zilnic la valori tot mai mari, marcând trecerea în faza inflamatorie a bolii, este posibil să avem de a face cu începutul temutei furtuni de citokine, în controlul căreia e neapărat necesar să apelăm la corticosteroizi și la antibiotice.

## Discuție

Deoarece nu exista certitudinea unei infecții bacteriene la bolnavii care fac inflamație excesivă, pentru că nu au putut fi identificate ca atare bacterii în culturile din produsele biologice decât la un procent foarte mic de pacienți, în prezent protocoalele de tratament oficiale nu includ antibiotice cu spectru larg decât pentru bolnavii la care s-au depistat nivele crescute de procalcitonină serică.

În practică însă, mulți medici preferă să dea o acoperire antibiotică la bolnavii cu febră mare persistentă chiar din faza multiplicării virale (imediat după începutul bolii), mai ales când aceștia sunt din categoriile cu risc. Aceasta se datorează faptului că majoritatea medicilor echivalează febra mare cu o infecție bacteriană puternică, dar este și o măsură de prevedere, căci e riscant să dai tratament imunosupresor (corticosteroidian) pentru scăderea inflamației unui bolnav cu febră mare, supus adesea unor manevre invazive, fără o minimă acoperire antibiotică.

Încă nu s-a demonstrat cu certitudine că practica administrării antibioticelor în COVID-19 este benefică, dar totuși, din observațiile clinice înregistrate până acum, pacienții care, în faza furtunii de citokine, au primit combinații de antibiotice cu spectru larg, acoperind și bacteriile atipice și pe cele anaerobe, au avut evoluție mai bună decât cei care nu au primit antibiotice.

Deși răspunsul inflamator excesiv din COVID-19 pare să fie bazat pe un mecanism imun, nu e complet exclusă implicarea unor bacterii (probabil

atipice) care se dezvoltă pe fondul supresiei interferonului provocată de virus în faza multiplicării virale.

Bacteriile atipice nu cresc semnificativ procalcitonina serică, iar infecțiile cu bacterii atipice nu pot fi diferențiate clar de infecțiile virale pe baza nivelului procalcitoninei<sup>4 5</sup>. În privința celui mai potrivit antibiotic pentru această fază a COVID-19, se poate spune că, deși până de curând atenția tuturor s-a îndreptat spre Azitromicină (activă și asupra bacteriilor atipice), aceasta se pare că este benefică doar împreună cu Plaquenilul, prin potențarea efectului antiviral al acestuia.

Însă deoarece există riscul complicațiilor cardiovasculare (tulburări de ritm cardiac prin prelungirea excesivă a intervalului QT) date de această asocieră, la care se adaugă adesea efectul altor medicamente luate concomitent și care prelungesc QT-ul, ultimele recomandări exclud Plaquenilul din schema de tratament și astfel fac aproape inutilă folosirea Azitromicinei.

Doxiciclina, un antibiotic activ pe multe bacterii, printre care și cele atipice (fără perete celular), a fost administrată cu succes, în orice fază a bolii, dar cea mai eficientă metodă a fost introducerea ei încă din faza de multiplicare virală. Este cu atât mai eficientă când este combinată cu Ivermectina.

Alte antibiotice pot fi introduse ulterior, la pacienții care intră în faza hiperinflamatorie și prezintă semne de COVID-19 sever.

### **OBSERVAȚIE**

Tamiflu (oseltamivir) este un medicament antiviral care blochează o enzimă virală numită neuraminidază. Deoarece virusul SARS-CoV-2 nu posedă această enzimă, administrarea de Tamiflu este complet ineficientă în COVID-19. Ea are o oarecare utilitate la începutul bolii, când nu se poate diferenția gripa sau *Influenza* de COVID-19, dar mai ales în prezența pozitivării testelor pentru COVID-19, continuarea administrării de Tamiflu este nejustificată.

## Nebulizare, gargară și badijonări

### Inhibarea replicării virale sau lupta cu virusul ce a invadat mucoasa căilor respiratorii

Se pare că rezervorul viral într-un organism infectat este mucoasa nazală, bucală și faringiană. Este esențial ca, mai ales în faza replicării virale, să se folosească nebulizarea și gargara, pentru a curăța local aceste mucoase de virus, cel puțin din zona gât și nas, dacă nu și de pe traiectul căilor respiratorii inferioare. Studiile arată chiar că aceste procedee de decontaminare, aplicate regulat, pot preveni în mare măsură transmiterea virală<sup>6</sup>. Ce putem folosi?

#### 1. Nebulizarea cu **Albastru de metilen 0,1%** (2-5 ml x 2/zi)

Cu ajutorul piesei bucale atașate nebulizatorului pot fi făcute inhalații cu Albastru de metilen 0.1%. Este vorba de Albastrul de metilen de uz extern cumpărat de la farmacie, care are o concentrație de 1% și se diluează în ser fiziologic în proporție de 1 la 10.

Putem face această diluție în două moduri:

- (a) Fie din 250 ml ser fiziologic se scot 25 ml și se aruncă, iar în locul acestora se introduc cu seringă 25 ml Albastru de metilen. Flaconul acesta trebuie îmbrăcat într-o folie de aluminiu, căci albastrul de metilen este fotosensibil și își pierde din proprietăți când este expus la lumină.
- (b) Fie într-o seringă de 10 ml se combină 1 ml de albastru de metilen 1% și 9 ml ser fiziologic (metodă mai practică, prin care se prepară o cantitate mai mică de soluție diluată, ce poate fi folosită în 1-2 zile).

Se vor face nebulizări minim de două ori pe zi, cu 2-5 ml din această soluție, până la dispariția bolii. Albastrul de metilen este esențial în lupta cu COVID-ul, atât intern, pe cale orală, ca prevenție<sup>7</sup> sau terapie, cât și în nebulizare.

Doctorul Deepak Golwalkar recomandă în plus administrarea sublinguală a soluției de 0,1% de albastru de metilen, 2-3 ml de două ori pe zi.

Se recomandă ca acest tratament să fie folosit și în perioada de recuperare, deoarece curăță plămânii și ajută mult la recuperarea acestora, eliminând riscul de fibroză. (Oral, albastrul de metilen se administrează în doză de 1 mg/kg corp sau 1 ml din soluția de 1% pentru fiecare 10 kg de greutate corporală, adică la o persoană de 70 kg, 7 ml într-o cană cu apă (200 ml) de 1-3/zi<sup>8 9 10 11 12 13</sup>).

2. Nebulizări mai pot fi făcute cu soluție de argint coloidal 10 ppm sau cu apă oxigenată 1.5% (se amestecă apa oxigenată 3% de uz extern în procent de 1:1 cu ser fiziologic sau apă distilată). Cu apă oxigenată 0.5-1.5% se pot face gargară și spălături nazale cu efect în diminuarea titrului viral<sup>14 15 16</sup>.
3. Difuzarea **uleiurilor esențiale**: cimbru, oregano<sup>17</sup> (carvacrol), rozmarin (acid ursolic)<sup>18</sup>, eucalipt, mentă, cuișoare, scorțișoară, lavandă ajută mult în COVID-19. Prin acțiunea lor antiinflamatoare, imunomodulatoare, bronhodilatatoare și antivirală se dovedesc a fi un suport foarte bun în terapia COVID-19<sup>19</sup>.
4. Betadina poate fi folosită pentru gargară și badijonări nazale<sup>20 21 22 23 24 25</sup>. Pentru gargară se diluează betadina de uz extern 10% până la concentrația de 0,15%, astfel: în 20 ml apă se pun 3-4 picături de betadină 10% și se face gargară și clătirea gurii timp de 2 minute, ca și cu o apă de gură.
5. Pentru badijonaj nazal se poate folosi direct soluția de Betadină 10% de uz extern, în care se înmoaie un bețișor de vată pentru curățarea urechilor și **se șterge blând** interiorul ambelor nări (fără a freca tare). Dacă apar iritații după administrarea repetată, se va întrerupe, dar atenție, iritațiile provin, în general, de la frecarea exagerată a bețișorului de mucoasa nazală, care nu este necesară.
6. **Alcoolul de 40°** s-a dovedit a fi folositor pentru distrugerea învelișului viral: se poate pune pe o compresă și se respiră aburii de alcool timp de 5 minute de mai multe ori pe zi. Se poate face clătirea gurii cu 5-10 ml de țuică sau bitter de mai multe ori pe zi. Se poate înghiți în doză mică, 5-10



ml x 3-5/zi, țuică naturală, bitter sau o tinctură medicinală (din cimbru, busuioc etc.), de preferat fără a fi diluată în apă<sup>26 27 28</sup>.

**ATENȚIE!**

- Albastrul de metilen nu trebuie administrat femeilor însărcinate, celor care au alergii la această substanță, celor cu deficiență de Glucozo-6 fosfat dehidrogenază și celor cu afecțiuni grave ale ficatului sau rinichilor<sup>29</sup>.

## Precauții legate de tratamentul simptomatic al febrei și durerilor

Recomandarea curentă este de a se folosi Paracetamolul pentru tratamentul durerii și al episoadelor febrile din COVID, deoarece restul antiinflamatoarelor nesteroidiene au fost suspectate că, prin stimularea supraexpresiei proteinei ACE2 și prin inhibarea enzimei COX, ar putea crește riscul de complicații bacteriene pulmonare, de tromboză, de detresă respiratorie severă și de insuficiență renală acută<sup>30</sup>. (Paracetamolul este un caz aparte de AINS care nu posedă activitate antiinflamatorie și antiagregantă plachetară.)

Trebuie însă știut că Paracetamolul nu este un medicament inofensiv. La doze mari, prelungite, poate induce lezarea ireversibilă a ficatului și rinichilor, prin depleția glutatationului celular. Doza de 2.000 mg/zi (4 tablete) este deja o doză mare, care provoacă modificări evidente de metabolism, mai ales la cei care au niveluri mici de glutatation înainte de inițierea tratamentului. 97% dintre cazurile de insuficiență hepatică acută medicamentoasă sunt provocate de Paracetamol.

Deoarece multă lume consideră Paracetamolul un medicament util în ameliorarea cursului bolii, pacienții îl iau cu multă conștiințiozitate la fiecare puseu febril sau chiar în absența febrei, pentru simptome precum durerile de cap, durerile musculare etc. fiind convinși că îi va ajuta „să le treacă mai repede”. Lucrurile nu stau chiar așa. Deși unii autori au socotit folosirea Paracetamolului în COVID mai sigură decât a altor antiinflamatorii nesteroidiene, e posibil ca tocmai consumul excesiv de Paracetamol în perioada replicării virale, în lipsa factorilor care regenerează glutatationul (N-acetilcisteina, seleniul), să fie unul dintre factorii importanți de risc pentru formele severe de COVID-19<sup>31</sup>.

De asemenea, absența efectelor antiplachetare și antiinflamatorii este chiar un dezavantaj în COVID, iar studiile mai noi au arătat că, în ciuda efectelor negative teoretice, AINS nu cresc mortalitatea, ci chiar o scad cu puțin<sup>32</sup>.

Este adevărat însă că AINS luate regulat în doze mari au o rată foarte mare de complicații digestive (gastrită, ulcer). Toate aceste dovezi ne duc la concluzia că, pentru tratamentul regulat al febrei, durerii și inflamației, antiinflamatoarele naturale sunt cele mai sigure!

Multe dintre suplimentele recomandate în faza multiplicării virale au efect antiinflamator notabil, mai ales la doze mari, și sunt mai eficiente uneori decât antiinflamatoarele de sinteză, și anume: Curcuminul, Boswellia, Quercetinul, lemnul dulce, feverfew, extractul de ceai verde, extractul din frunze de măslin, enzimele fibrinolitice, vitamina D3, melatonina în doze mari etc.

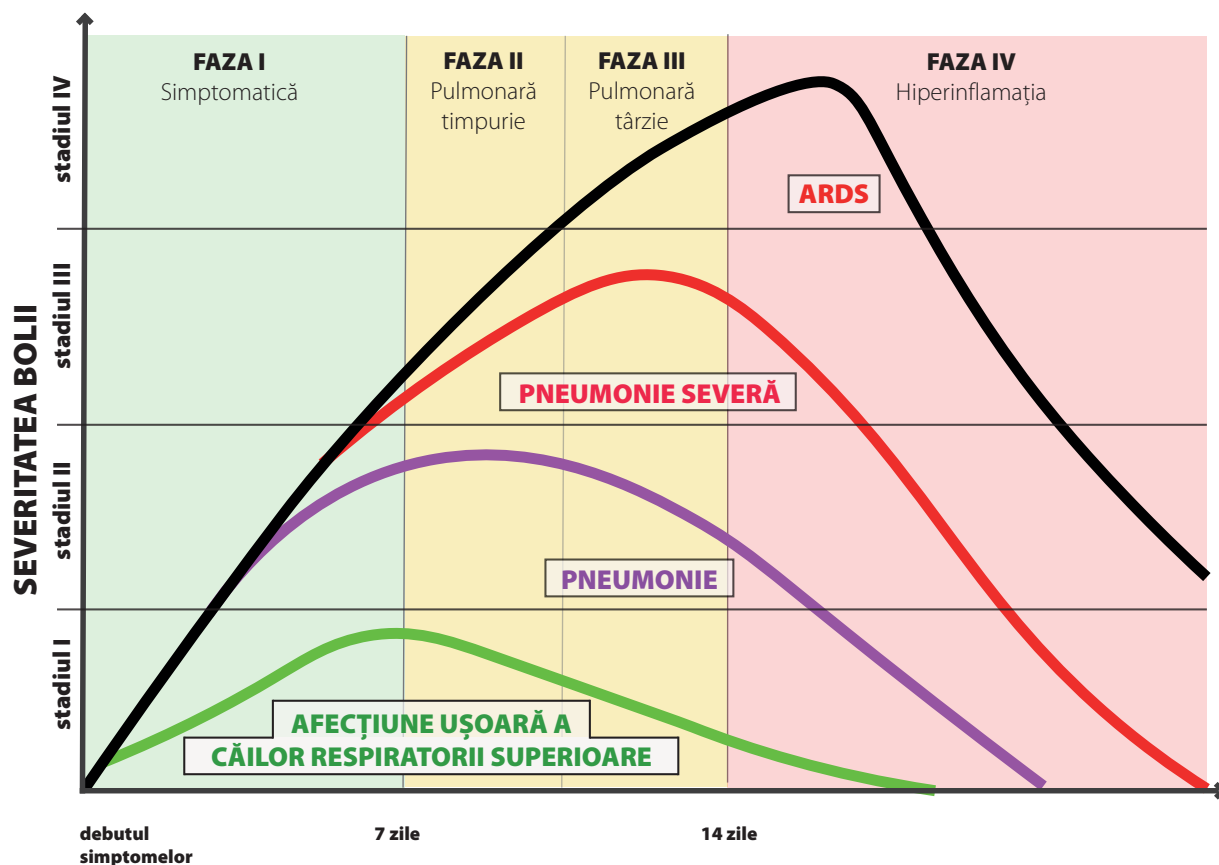
De asemenea, medicamentele cu efect antiviral (vitamina C, clorura de magneziu, zincul, ivermectina, arbidolul, plaquenilul și, din nou, melatonina, vitamina D3 etc.) administrate în mod susținut previn creșterea febrei prin blocarea multiplicării virale.

Așadar, vă recomandăm evitarea administrării de rutină a paracetamolului și a AINS în COVID, deoarece avem la dispoziție substanțe naturale mai eficiente și mai sigure, din punctul de vedere al reacțiilor adverse, decât medicamentele de sinteză.

Desigur nu e nici o problemă dacă cineva ia o pastilă de Paracetamol o dată la 2-3 zile, sau la începutul simptomelor, sau într-un moment de agravare a bolii când nu mai poate suporta durerile de cap sau febra înaltă, dar evităm administrarea lor regulată, înlocuindu-le cu substanțe mai naturale, și pentru că scopul unui tratament bine condus nu este supresia artificială a simptomelor, ci o adevărată vindecare a organismului. Simptomele neplăcute sunt semnale de alarmă, care ne atrag atenția fie că organismul nostru este foarte intoxicat, fie că se instalează o formă severă de boală care va necesita un tratament mai complex, incluzând antiinflamatorii steroidiene, anticoagulante și antibiotice (pe care îl vom detalia în continuare).

Un tratament eficient, atât naturist, cât și alopatic – cu corticosteroizi introduși la momentul oportun –, va duce la ameliorarea rapidă a febrei și a stării generale, fără să fie necesară folosirea intensivă a medicamentelor simptomatice.

Scopul efortului terapeutic este acela de a ne situa în zona cea mai de jos a acestui grafic, adică a unei afecțiuni ușoare a căilor respiratoare. Dacă tratamentul este început din primele zile ale fazei simptomatice, este foarte probabil să avem succes. Însă întârzierea introducerii antiviralelor și a celorlalte remedii suportive poate să ne arunce în stadiul II al bolii, faza pulmonară, sau chiar a unei severe pneumonii și a Sindromului de detresă respiratorie acută (ARDS).

**Fig. 1. Stadiile în funcție de fazele bolii în succesiune temporară**

## Medicamente în faza pulmonară precoce sau inflamatorie

Este foarte important ca introducerea anticoagulantelor, antiinflamatoarelor și antibioticelor să se facă numai la depășirea fazei simptomatice, în jurul zilei a 7-a de la debutul simptomelor specifice COVID-19. Desigur, în cazul celor care fac o formă foarte severă, explozivă, încă din primele zile ale fazei simptomatice, momentul debutului acestor trei clase de medicamente poate fi devansat cu câteva zile. Clexan-ul sau Eliquis-ul, în doză profilactică (4.000 U, respectiv 2,5 mg/zi), pot fi introduse fără probleme încă din a 3-a sau a 4-a zi de la apariția simptomelor.

De asemenea, antibioticul poate fi introdus empiric în această perioadă, deoarece, în mecanismele inflamației COVID-19, poate fi implicată o infecție bacteriană încă neidentificată.

În faza pulmonară timpurie se poate instala o desaturare ușoară (92-95%). De cele mai multe ori, ea e rapid reversibilă la introducerea tratamentului anticoagulant și antiinflamator și nu necesită suplimentarea oxigenului. La valori mai mici de 90% ale saturației însă, care nu cresc semnificativ sub tratament, este necesară folosirea unui concentrator de oxigen care să furnizeze 2-10 litri/minut. Se va folosi cel mai mic flux care duce la creșterea saturației peste 95%. Aceste desaturări importante apar de obicei în faza a 3-a a bolii, cea pulmonară tardivă sau hiperinflamatorie.

### A. ANTITROMBOTIC, ANTICOAGULANT

- a. *Enoxaparina (Clexane)* protejează împotriva trombozelor care pot fi fatale<sup>33</sup>. COVID-ul duce la apariția microtrombilor ce pot afecta vasele mici ale plămânilor, rinichilor, creierului și inimii. Semnele sunt lipsa de aer, apăsarea în piept și spate, amețelile, durerile mari de cap, care nu cedează la medicamente, și chiar problemele cognitive, înțepăturile în rinichi etc. Scăderea saturației sub 95% este tot un semnal de alarmă care ne poate sugera necesitatea introducerii anticoagulantelor și a antiinflamatoarelor<sup>34 35 36 37 38</sup>.



În același timp, COVID-ul are o rată foarte mare de complicații trombotice ale vaselor mari (trombembolism pulmonar, accident vascular ischemic, infarct miocardic), iar tratamentul anticoagulant e crucial pentru profilaxia lor.

## ADMINISTRARE

- 0.8 ml subcutanat, o dată pe zi, pentru persoane de 80-100 kg;
- 0.6 ml subcutanat, o dată pe zi, pentru persoane de 60-80 kg;
- 0.4 ml subcutanat, o dată pe zi, pentru persoane de 50-60 kg.

### ATENȚIE!

- În cazul formelor severe cu senzație intensă de sufocare și saturație sub 92-93%, se poate administra aceeași doză de două ori pe zi: 0.4-0.8 ml dimineața și 0.4-0.8 ml seara (0,4 ml=4000 U).
- Dozele recomandate inițial sunt sub cele terapeutice, adică 100 U/kg corp x 2/zi, dar în cazul în care nu se cunosc valorile D-dimerilor și timpii de coagulare este suficient atât. Oricum, evaluarea D-dimerilor rămâne esențială în recomandarea anticoagulantelor, dar în cazul în care nu este posibilă, din cauza carantinării de urgență sau a altor factori, trebuie introduse totuși anticoagulantele în locul aspirinei, în această fază pulmonară, căci pot salva viața bolnavului. Aceasta, după excluderea factorilor de risc pentru sângerare, precum ulcerările digestive, traumatismele recente etc, care contraindică administrarea anticoagulantelor sau o recomandă cu precauție (în doze mai mici, cu monitorizarea nivelului hemoglobinei, a semnelor de hemoragie digestivă etc.).

- b. *Eliquis (apixaban)* se poate administra în locul Clexanului, dacă cel din urmă nu poate fi găsit sau este impractică folosirea lui (pacienți singuri, care se tem să își administreze injecții subcutanate). Eliquis se administrează în doză de 2.5 mg, de două ori pe zi, dimineața și seara, iar în cazurile severe 5 mg x 2/zi.

### ATENȚIE!

- În cazul în care se administrează în **doză terapeutică** Clexane sau Eliquis, se evită injecțiile intramusculare de orice fel, deoarece există pericolul formării hematoamelor.

- În cazul în care se urmează deja un tratament anticoagulant (de ex. Acenocumarol, Warfarină), nu este indicat să se mai ia anticoagulantele de mai sus, ci trebuie eventual crescută doza de anticoagulant, după testarea timpilor de coagulare și a D-dimerilor, conform sfatului medicului curant.
- Cât timp sunt necesare anticoagulantele? Inițial, ele s-au folosit doar până la normalizarea saturației, adică până la ieșirea din faza pulmonară tardivă a bolii, vreo 2-3 săptămâni. În prezent însă, deoarece s-au înregistrat foarte multe fenomene tromboembolice post-COVID (infarct miocardic, tromboembolism pulmonar, accident vascular ischemic etc), unii medici recomandă folosirea lor la pacienții care au făcut forme severe de COVID timp de minim 4-6 săptămâni, cu reducerea treptată a dozelor, iar la oprirea anticoagulantelor se vor continua neapărat antiagregantele plachetare – Aspirină, Clopidogrel, Dipyridamol – individual sau în combinații de câte 2, pentru o perioadă de minim 3 luni.

## B. ANTIINFLAMATOR STEROIDIAN (hormonii corticosteroizi)

Antiinflamatorul steroidian este esențial la intrarea în faza pulmonară sau inflamatorie, în jurul celei de a 7-a zi de la apariția primelor simptome. După ultimele studii, se pare că cel mai eficient antiinflamator steroidian este Metilprednisolona)<sup>39 40 41 42 43 44</sup> (medrolul), urmată de Dexametazonă<sup>45</sup>.

### a. Medrolul (Metilprednisolonul)

#### **ATENȚIE!**

- Inițierea corticoterapiei în faza a doua a bolii (pulmonară timpurie) previne, în cele mai multe cazuri, furtuna de citokine din faza a 3-a.
- În fazele I și II ale bolii, trebuie început tratamentul cu doză minimă și crescută, doza de steroizi, numai dacă este nevoie, deoarece dozele mari administrate prea timpuriu provoacă imunosupresie și favorizează multiplicarea virală însoțită de excreția virusului pe o perioadă mult mai lungă de timp<sup>46 47</sup>, ceea ce înseamnă practic prelungirea timpului bolii. Acesta a fost și motivul pentru care s-a evitat la început folosirea glucocorticoizilor în terapia COVID-19.
- Studiile de mai târziu au arătat că folosirea cu precauție a steroizilor începând cu faza pulmonară, și în doze mai mici, este foarte eficientă, grăbind vindecarea și micșorând mortalitatea<sup>48 49</sup>. O doză de siguranță este cea

sub 0.5 mg Medrol/kg corp pe zi<sup>50</sup>, adică maxim 40 mg la o persoană de 80 kg. Dozele mari, iar nu cele mici conduc la stimularea replicării virale și la excreția prelungită a virusului în exteriorul organismului<sup>51</sup>.

## **SEMNALE CE SUGEREAZĂ NECESITATEA INTRODUCERII CORTICOTERAPIEI:**

- scăderea saturației sub 95%;
- apăsările sau durerile în piept și spate;
- apariția/reapariția febrei cu valoare înaltă, însoțită de frisoane și transpirații;
- instalarea unei stări de slăbiciune generalizată și rău permanent.

## **DOZE:**

- Cazuri ușoare: 16 mg dimineța;
- Cazuri moderate: 16-24 mg x 2/zi (La o saturație de aproximativ 93% o medie de 0.5 mg/kg corp pe zi se arată a avea efecte pozitive privind evoluția ulterioară a bolii<sup>52</sup>);
- Cazuri severe: 32-48 mg x 2/zi (dacă se observă o înrăutățire vizibilă a bolii, cu scăderea progresivă a saturației sub 90% și sentimentul lipsei de aer);
- La nevoie doza se crește la 64 mg la 12 ore sau chiar 80 mg la 12 ore după recomandările Eastern Virginia Medical School<sup>53</sup>. Oricum aceasta nu se poate întâmpla decât la 14 zile de la debutul simptomelor, la trecerea în faza hiperinflamatorie. Este vorba mai ales de persoanele cu risc.

## **b. Dexametazona**

8 mg Dexametazonă echivalează cu 42 mg Metilprednisolon) este o bună alternativă a medrolului. Se administrează de preferat injectabil intravenos (intramuscular numai ocazional, dacă nu se iau anticoagulante în doză terapeutică). La nevoie, fiolele se pot administra și oral, în aceleași doze, având o bună absorbție digestivă.

**DOZE:**

- Cazuri ușoare: 4-6 mg dimineața (intravenos, în 20 ml de ser fiziologic);
- Cazuri moderate: 4-8 mg x 2/zi;
- Cazuri severe: 8-16 mg x 2/zi.

**EFECTELE ADVERSE ALE CORTICOSTEROIZILOR**

**(trebuie întotdeauna avute în vedere, mai ales în timpul tratamentului cu doze mari):**

- Creșterea glicemiei;
- Retenția de apă și sare;
- Creșterea tensiunii arteriale;
- Scăderea răspunsului imun și favorizarea infecțiilor secundare (bacteriene, fungice);
- Inflamarea mucoasei digestive;
- Inducerea unor stări de neliniște și anxietate;
- Favorizarea osteoporozei, cataractei (mai mult în timpul tratamentelor prelungite cu doze mari, care nu se aplică de obicei în COVID).

**C. ANTIBIOTIC**

Se pare că, pentru a preveni escaladarea furtunii de citokine la persoanele cu risc mare, cu semne de inflamație sistemică din a doua săptămână de boală, combinațiile de antibiotice pot fi extrem de eficiente, fie prin mecanismul antibacterian, fie prin alte mecanisme încă neelucidate.

- Augmentinul** se poate administra oral, 1 g la 8-12 ore, sau injectabil, 1 g la 8-12 ore, 7-10 zile, în asociere cu Metronidazolul.
- Metronidazolul** se administrează oral, 250-500 mg la 8 ore, sau intravenos, 500 mg la 8-12 ore, împreună cu Augmentinul.
- Doxiciclina.** Dacă nu s-a introdus anterior, în faza multiplicării virale, se poate introduce tardiv, ca al doilea antibiotic, în loc de Metronidazol, combinată cu Augmentin. Deși **teoretic** folosirea lor împreună ar duce la negativarea reciprocă a efectelor prin antagonismul dintre un antibiotic bactericid (Amoxicilina) și a unuia bacteriostatic (Doxicicli-

na), în practică însă există raportate beneficii ale unei astfel de asocieri. Doxiciclina, în doze mici (20-25 mg/zi), poate fi folosită și în perioada de convalescență pentru efectul antifibrotic pulmonar, timp îndelungat (4-8 săptămâni).

- d. **Claritromicina, Azitromicina, Josamicina** sunt alternative ale Augmentinului la cei alergici la peniciline, sau se pot combina chiar cu Augmentinul în loc de Metronidazol sau Doxiciclină. Atenție la interacțiunile lor cu alte medicamente, căci prelungesc intervalul QT (e preferabil să se efectueze EKG înainte de tratament și după primele 2-3 zile de tratament).

### ATENȚIE!

- Antibioticele se vor lua după masă, iar în perioada administrării acestora și încă 10 zile după aceea se recomandă consumarea probioticelor, la 2-3 ore de la fiecare doză de antibiotic. Se vor da și antifungice: Fluconazol sau Itraconazol, de preferat discontinuu, la fiecare 3 zile de tratament antibiotic.
- Există și alte combinații posibile de antibiotice, mai ales de uz intravenos, dar ele vor fi rezervate cazurilor grave, care au avansat până în faza a 3-a, a hiperinflamației citokinice.
- Folosirea fluoroquinolonelor (Ciprofloxacină, Levofloxacină, Moxifloxacină etc.), deși eficientă uneori, presupune riscuri destul de mari de reacții adverse neurologice și metabolice ireversibile. În ultimii ani s-au lansat avertismente oficiale care descurajează folosirea lor, atunci când există alte alternative de tratament. Se vor administra cu precauție, doar la indicația și sub supravegherea unui medic informat asupra posibilelor lor reacții adverse serioase, care merg până la instalarea dezabilităților neurologice permanente!

### OBSERVAȚIE

Inițial, Azitromicina era antibioticul preferat și recomandat ca debut al terapiei cu antibiotice. S-a observat însă că nu este atât de eficient pe cât se afirma, astfel că în momentul de față este eliminat din mai toate protocoalele oficiale. Motivul lipsei sale de eficiență s-ar putea să fie altul. Studiile arată că are un semnificativ efect antiviral, dacă este administrat împreună cu Hidroxichloroquina (Plaquenil)<sup>54</sup>. Întrucât însă Hidroxichloroquina a fost eliminată și ea din multe protocoale oficiale, atunci și efectul Azitromicinei a dispărut complet.

Așadar, poate fi administrată încă din a doua jumătate a fazei simptomatice, dar numai împreună cu Hidroxichloroquina, care îi potențează efectul antiviral și, bineînțeles, cu Zincul<sup>55 56</sup>. În acest context, este folosită mai mult pentru efectul antiviral.



Administrarea Azitromicinei se face pe minim 3 zile și maxim 6 zile. Trebuie luată înainte de masă cu o oră, pentru ca să se absoarbă mai bine. Problema pe care o aduce Azitromicina, ca și hidroxichlorochina, este faptul că duce la o creștere a intervalului QT pe EKG, ceea ce face ca administrarea acestor două medicamente împreună să fie riscantă, mai ales pentru cei care primesc alte medicații cronice, deoarece un număr semnificativ de medicamente prelungesc intervalul QT favorizând astfel aritmiile cardiace amenințătoare de viață.

Pentru a nu risca instalarea unei fibrilații și a stopului cardiac în timpul tratamentului, este importantă efectuarea unei electrocardiograme care să indice lungimea intervalului QTc (QT corectat). Dacă acesta este sub 450-500 milisecunde, se pot administra împreună Plaquenil și Azitromicină, de preferat încă din faza multiplicării virale, altfel Azitromicina nu ar mai trebui recomandată decât eventual celor alergici la peniciline.

Dacă febra ridicată și simptomatologia specifică pneumoniei continuă (dureri în spate, apăsare în piept, senzația lipsei de aer, scăderea saturației și o transpirație foarte abundentă), se va începe imediat antibioterapia combinată (Augumentin, Metronidazol și/sau Doxiciclină), prezentată mai înainte.

## D. HIPOGLICEMIANTE – METFORMINUL

- a. În cazul diabeticilor, corticosteroizii cresc semnificativ glicemia. Aceasta trebuie monitorizată, iar medicația antidiabetică trebuie suplimentată corespunzător. Tratamentul cu corticosteroizi crește oricum glicemia, chiar și la nediabetici. Este un risc pe care ni-l asumăm pe termen scurt, maxim 2-3 săptămâni, ținând cont de beneficiul terapiei antiinflamatoare în această boală. Totuși, trebuie ținută sub control glicemia, prin medicație sau suplimente naturale (ceaiuri hipoglicemiante, afine etc.). Metforminul, 250-500 mg dimineața și seara, devine necesar în cazul creșterii glicemiei, dacă nu există contraindicații (risc crescut de acidoză lactică: insuficiență severă cardiacă, hepatică, renală). Deși a fost inițial descurajată folosirea lui în COVID-19, datorită riscului teoretic de acidoză lactică (riscul nu este semnificativ în formele medii de insuficiență de organ), studiile au dovedit o multitudine de beneficii ale sale și un efect pozitiv asupra supraviețuirii în COVID-19.
- b. La diabeticii la care glicemia nu poate fi controlată eficient prin Metformin, se vor introduce doze mici de **insulină** sau se vor crește adecvat dozele de insulină, dacă insulina se administrează deja în prealabil.

## E. ANTIHIPERTENSIVELE

- a. În cazul hipertensivilor, și chiar al celor anterior normotensivi, este foarte probabilă creșterea tensiunii arteriale; ca atare trebuie monitorizată tensiunea și introdusă sau suplimentată terapia antihipertensivă.
- b. **Diureticele:** Furosemidul (20-40 mg/zi), căci cortizonul favorizează retenția de apă și sare, mai ales în cazul în care se consumă alimente sărate sau se administrează cantități crescute de soluții saline intravenoase, în asociere cu **Spironolactonă** (25-100 mg pe zi) are și efecte antifibrotice în COVID-19, și antiandrogenice, scăzând riscul furtunii de citokine.
- c. **Inhibitorii de enzimă de conversie.** Deși unii cardiologi au recomandat evitarea inhibitorilor de enzimă de conversie a angiotensinei și sartanilor, din cauza stimulării numărului de receptori virali (reprezențați de enzima ACE2 de la suprafața celulelor), se pare că tocmai aceste categorii de medicamente contribuie în mod esențial la stabilizarea hipertensiunii din COVID-19. Așadar, cei aflați deja sub tratament cronic cu Perindopril<sup>57</sup>, Ramipril<sup>58</sup>, Accupro, Valsartan<sup>59</sup>, Candesartan<sup>60 61</sup> etc., nu trebuie să-l întrerupă, ci să își ajusteze dozele după sfatul medicului.
- d. **Vasodilatatoarele:** Physiotens (moxonidină), 0,2-0,4 mg la nevoie (maxim 0,8 mg/zi), Doxazosin (1-2 mg x 2-3/zi), dacă nu există contraindicații.
- e. **Sulfat de magneziu injectabil:** 5-10 ml dintr-o soluție de uz intravenos cu concentrație de 25% (1.250 mg sulfat magneziu/fiolă de 5 ml=250 mg Mg elemental) la nevoie, de 1-3/zi, intravenos lent.

### ATENȚIE!

- În COVID-19 s-au înregistrat cazuri de bradicardie sinusală severă, provocată de boala în sine, și care poate fi substanțial agravată prin tratamentul cu beta-blocante. Dacă beta-blocantele se foloseau anterior bolii, se vor reduce dozele sau se vor opri treptat, înlocuindu-se cu antihipertensive aparținând altor clase, în cazul instalării bradicardiei severe (sub 50 de bătăi/min). Bolnavul trebuie să intre în atenția unui medic cardiolog în această situație, pentru a fi monitorizat și tratat adecvat. Se pare că un rol important în apariția bradicardiei îl joacă intoxicația metabolică cu substanțe de tipul endotoxinelor bacteriene, iar neutralizarea lor parțială prin bicarbonat de sodiu și facilitarea eliminării lor, prin cure de detoxifiere he-

patică și intestinală, ameliorează bradicardia. Se va institui un tratament combinat cu absorbante intestinale în doze mari (cărbune, argilă, zeolit), la 2-3 ore distanță de medicamente și suplimente, de 2/zi.

## F. ANTIACIDELE GASTRICE:

- a. fie se continuă **Famotidina** recomandată în faza multiplicării virale;
- b. fie se trece, mai ales pe perioada corticoterapiei, la antiacide mai puternice, precum **Controloc** sau **Nexium**, un comprimat de 20 sau 40 mg/zi, după care nu se mănâncă nimic timp de 30 minute. La nevoie se pot administra injectabil.

## G. ANXIOLITICELE

Dexametazona sau Medrolul, la unele persoane, pot să dea insomnie și agitație, mai ales în condițiile în care sunt luate seara la culcare. COVID-19 în sine este o boală care, generează stări depresiv-anxioase, atât prin acțiunea directă a virusului, cât și prin panica indusă de mass-media. Se pot depăși și fără medicație, însă în cazurile mai severe, mai ales dacă persoana este mai sensibilă emoțional, este util de administrat:

- a. Anxiar (Lorazepam) 0,25-1 mg/zi, care, potrivit indicațiilor Ministerului Sănătății, este cel mai potrivit pentru tratarea anxietății severe.
- b. Ashwaganda, rhodiola, passiflora, florile de păducel, valeriana, melisa etc. sunt foarte potrivite pentru controlul stărilor negative și a anxietății. Bineînțeles, pentru un somn odihnitor sunt recomandate și dozele mari de melatonină, care au, totodată, un important rol imunomodulator și antiinflamator.

## H. ANTIEMETICELE

- a. Pentru sughițul sever de ordinul orelor sau a zilelor, simptom întâlnit în COVID-19, este eficient **Metoclopramidul** sau **Haloperidolul**.
- b. Stările de greață pot fi combătute cu ajutorul **Ondansetronului** (4-16 mg/zi) sau al **Metoclopramidului** (maxim 10 mg x 2/zi). În cazul în care

se vomită cam tot ce se consumă, e indicat să se administreze intravenos sau intramuscular o fiolă de **Osetron** de 4-8 mg la 12 ore. Atenție, și acest medicament prelungește intervalul QT, deci combinarea lui cu plaquenilul și azitromicina luate împreună nu e indicată!

## I. MODULATOARELE IMUNE, PRECUM:

- a. **Colchicina** – un vechi medicament folosit în atacurile de gută s-a dovedit eficient în blocarea inflamației citokinice din COVID-19<sup>62</sup>.

### ADMINISTRAREA

- Poate începe odată cu a steroizilor, Medrol sau Dexametazonă, ori cu o zi-două înainte. Doza recomandată este de 0.5 mg la 12 ore cu o administrare pe durata a 10-14 zile. Efectele adverse sunt rare, însă în unele cazuri apare o diaree care nu cedează decât la întreruperea Colchicinei.
- Se poate continua tratamentul cu Colchicină și după oprirea corticosteroizilor, până la 30 de zile, dacă persistă stările inflamatorii (febră, dureri în gât) etc.

### ATENȚIE LA SUPRATRATAREA CAZURILOR UȘOARE!

- Acest tratament complex, cu anticoagulante, corticosteroizi, antibiotice nu este necesar decât în cazurile medii și severe de COVID-19, evidențiate în primul rând prin febră ridicată și scăderea saturației. Ele nu vor fi administrate *a priori* tuturor, începând cu ziua a 7-a sau a 8-a de boală, la ieșirea din faza virală și la intrarea în cea inflamatorie!
- Persoanele tinere, fără factori de risc, care nu prezintă nici febră persistentă, nici desaturare, ci au numai simptome vagi, nespecifice, vor fi tratate intensiv cu vitamine, antioxidanți și imunomodulatoarele care au fost detaliate la capitolul „Suplimente”.
- O dietă cât mai naturală și procedurile de detoxifiere intestinală (clisme, absorbantele intestinale) și hepatică (ceaiurile, curele cu sare amară și ulei de măsline) ajută mult la revenirea din stările de oboseală, slăbiciune, și chiar depresie induse de boală.
- Am vorbit mult despre pericolul neglijării bolii în fazele inițiale, care duce la o agravare rapidă la cei predispuși, dar există, de asemenea, pericolul

supratratării, în special cu antibiotice, antiinflamatoare nesteroidiene și Paracetamol (luate pentru febră și dureri) și chiar cortizon, introdus prea de timpuriu în tratament și fără să fie necesar.

- Este important ca fiecare bolnav să fie evaluat de un cadru medical sau de către cineva care a avut oarecare experiență atât cu cazuri ușoare, cât și severe de COVID-19, de un observator imparțial, diferit de bolnavul însuși (care este tentat să își supradimensioneze simptomele și să se supratrateze), pentru a discerne dacă ne aflăm în fața unui caz potențial sever sau doar a unui bolnav care suportă greu o formă ușoară de boală (mai ales datorită anxietății).
- Dacă nu sunteți siguri în care formă vă încadrați, până cereți sfatul cui-va, este mai bine să faceți „abuz” de Vitamina C, de Clorură de magneziu, de ceaiuri și antiinflamatoare naturale (curcumin, quercetin), să vă ungeți des în nas cu betadină, să inhalați alcool etc., decât să începeți multiple antibiotice, așteptând salvarea de la acestea.
- Totuși, dacă aveți simptome severe în faza inflamatorie a bolii, este esențial să începeți cât mai repede tratamentul combinat de mai sus.



# Tratamentul formelor severe de COVID-19, caracterizate prin furtuna de citokine (în faza pulmonară tardivă sau hiperinflamatorie)

## Trecerea la faza a 3-a (hiperinflamatorie)

Majoritatea celor care ajung în această fază sunt dintre cei care nu s-au tratat deloc în primele două faze ale bolii și care constată că se întâmplă ceva rău cu ei sau se prezintă la spital abia după instalarea febrei înalte persistente sau a insuficienței respiratorii severe.

Există și alții, mai puțini, care, datorită unor factori predispozanți, nu răspund adecvat la tratamentele antivirale, imunomodulatoare sau la corticoterapia în doze mici. La aceștia, saturația continuă să scadă alarmant, o dată cu fiecare episod febril, ceea ce înseamnă că s-a intrat profund în faza hiperinflamatorie, a furtunii de citokine, și avem în față un caz foarte sever. În această situație, este necesar un tratament complex bazat în principal pe doze mari de corticosteroizi, plus antibioterapie combinată (cu spectru larg, care să ofere acoperirea bacteriilor gram-negative, dar și a celor anaerobe).

Pentru aceste cazuri, adesea disperate, recomandăm doze mari de Vitamina C (25-50 grame intravenos de două ori pe zi) în perfuzie, adăugându-se Vitamina B1, Vitamina B6 și Magneziu Sulfat<sup>63 64</sup>.

Studiile demonstrează o legătură sinergică între administrarea de corticosteroizi, Vitamina C și Vitamina B1 (tiamină) în sepsis<sup>65 66 67</sup>. O metaanaliză constata recent că administrarea intravenoasă a dozelor mari de Vitamina C scade mortalitatea pacienților aflați în stare critică<sup>68</sup>.

De asemenea, studiile arată că Vitamina D 100.000 UI intramuscular sau oral zilnic, timp de 5-7 zile, crește mult șansele de supraviețuire, probabil prin efectul antiinflamator și imunomodulator ale acestei vitamine în doze mari<sup>69</sup>.

Ca alternativă la puls-terapia cu Solu-Medrol avem Tocilizumabul, un inhibitor al interleukinei IL6, care trebuie administrat înainte de instalarea insuficienței respiratorii ireversibile. Totuși, se pare că este mai puțin eficient decât puls-terapia cu Solu-Medrol administrată la momentul oportun.

De asemenea, tratamentele naturale cu efect puternic antibiotic și antiinflamator, precum Artesunatul injectabil, Quercetinel și Curcuminul injectabile, ar putea fi folosite ca alternative, dar în prezent utilizarea lor este extrem de puțin cunoscută în mediul medical, fiind rezervată unor cercetători experimentați în folosirea lor în diverse patologii. Nădăjduim ca această situație să se schimbe cât mai curând, însă până atunci, cea mai eficientă și mai accesibilă terapie care poate opri furtuna de citokine este puls-terapia cu Solu-Medrol.

## Puls-terapia cu Solu-Medrol

Deși majoritatea pacienților pot fi stabilizați, cu doze mici și moderate de corticosteroizi, există un procent semnificativ de pacienți care, în lipsa tratamentului antiviral precoce și a unor intervenții imunomodulatoare administrate din timp (în mod susținut), progresează implacabil spre furtuna de citokine: o inflamație exagerată și necontrolată ce duce la distrugerea rapidă, atât a plămânilor, compromițând oxigenarea, cât și a altor organe vitale (inimă, ficat, rinichi, creier).

Pentru recunoașterea debutului furtunii de citokine, este absolut vitală monitorizarea frecventă a temperaturii, saturației, pulsului, frecvenței respiratorii și efortului respirator, precum și a altor parametri ce țin de starea generală a bolnavului: dispariția bruscă a poftei de mâncare, instalarea unei stări de greață permanente, o slăbiciune generalizată, pierderea interesului pentru lumea din jur etc. Acestea pot fi prezente și la începutul bolii, în faza de multiplicare virală, dar atunci când se instalează faza a treia a bolii, hiperinflamatorie, aceste simptome apar ca deosebit de brutale și merg, în lipsa tratamentului, spre o agravare progresivă, iar nu spre ameliorare.

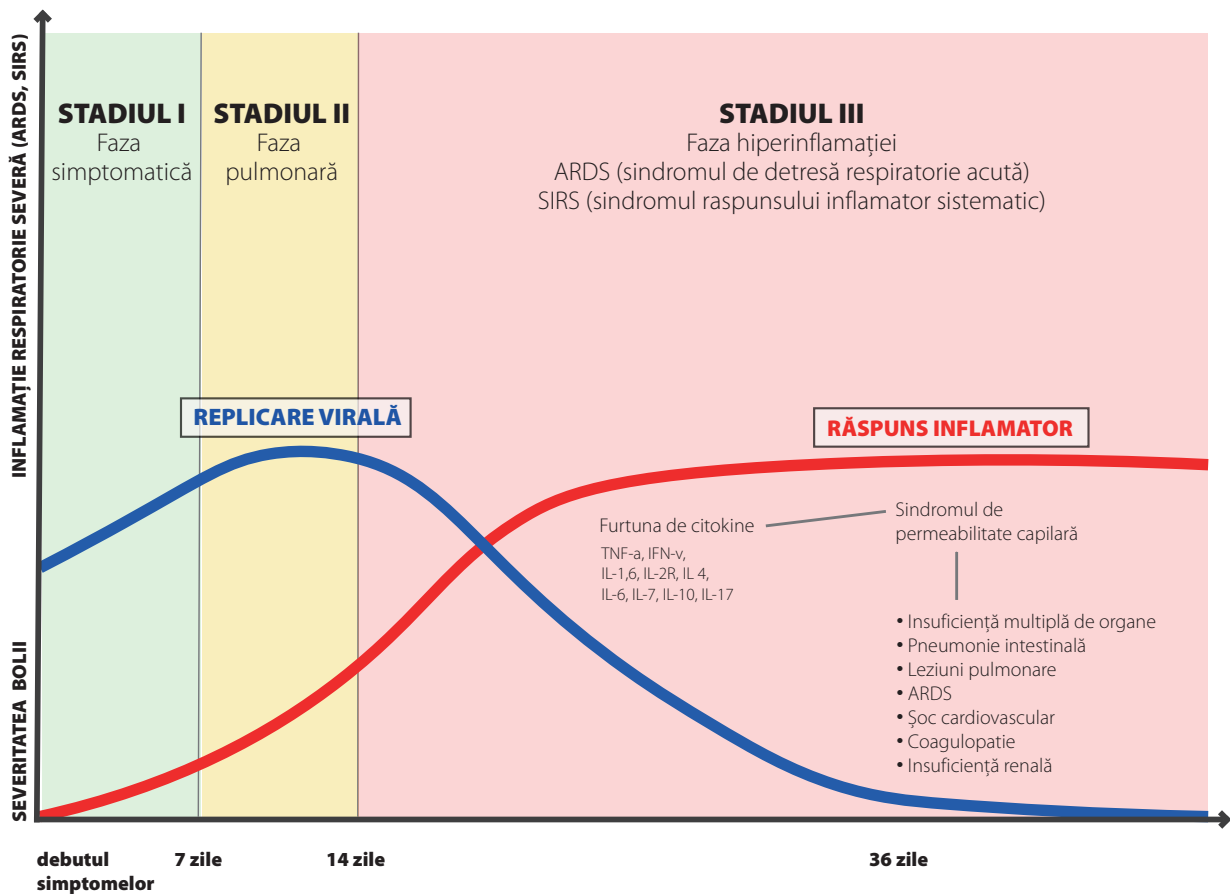
În acest caz, ar fi deosebit de utilă efectuarea unor teste de laborator care ne pot confirma instalarea furtunii de citokine (creșterea marcată a CRP, a D-dimerilor, a feritinei, LDH, AST, ALT, GGT, scăderea albuminei serice, modificările hemogramei: instalarea limfopeniei, creșterea neutrofilelor totale și a procentului de neutrofile tinere nesegmentate, aspectul CT pulmonar cu infiltrate bilaterale extinse).

Dacă semnele clinice sunt sugestive, dacă testele de laborator confirmă sindromul inflamator sistemic și dacă parametrii respirației și ai oxigenă-

rii se înrăutățesc rapid, cea mai bună soluție este administrarea unor doze mari de corticosteroizi sub forma puls-terapiei intravenoase cu Solu-Medrol: 250-500 mg/zi, pe o durată de 3-5 zile consecutive.

Această intervenție poate salva viața bolnavilor care sunt pasibili de internare de urgență la terapie intensivă, ajutându-i chiar să evite ventilația mecanică sau oxigeno-dependența de lungă durată<sup>20</sup>. Trebuie însă ca puls-terapia să fie administrată din timp, înainte să se instaleze modificările tisulare pulmonare de natură ireversibilă și insuficiența multiplă de organ, ce apar în faza finală a COVID-19, anterioară decesului.

**Fig. 2: Răspunsul inflamator pentru cei care ajung în stadiul III al bolii**



După cum se poate constata, cazurile care ajung în stadiul al treilea, al hiperinflamației, riscă un răspuns inflamator care îi poate duce la deces, chiar dacă încărcătura virală tinde către zero. Acum trebuie aplicată puls-terapia cu Solu-Medrol și dozele mari de Vitamina C injectabilă și Vitamina B1, dacă este posibil curcumin și glutatión perfuzabile, fără a renunța la celelalte prezentate anterior pentru faza inflamatorie.

## Alte intervenții adjuvante în furtuna de citokine (pot fi realizate doar în spitale sau clinici specializate)

### OZONOTERAPIA

Atât autohemoterapia cât și ozonul intrarectal s-au dovedit extrem de eficiente în reducerea inflamației în COVID și în modularea răspunsului imun. Dozele minime ce trebuie furnizate organismului sunt de 8-10 mg ozon/ședință, zilnic. Dacă se fac mai multe ozonizări (pasaje) ale sângelui în cadrul autohemoterapiei, se va putea constata o rapidă îmbunătățire a saturației.

### LASER-TERAPIA INTRAVENOASĂ

Această terapie presupune iradierea sângelui cu ajutorul unui laser și a unei branule speciale. Sunt frecvențe specifice distrugerii agenților patogeni, a îmbunătățirii răspunsului imun și a circulației sanguine. Deopotrivă de eficientă este iradierea sângelui cu ultraviolete din spectrul UVB, UVA și UVC. Există așa-zise UV-boxes (cutii cu UV) ce iradiază cu lămpi UV sângele ce trece printr-un tub de cuarț. Procedura se combină de obicei cu autohemoterapia majoră cu ozon, crescând semnificativ oxigenarea sângelui și răspunsul imun<sup>71</sup>.

### PLASMAFEREZA

Este benefică pentru reducerea nivelului mediatorilor proinflamatorii, precum și pentru absorbția endotoxinelor bacteriene cu ajutorul sistemelor de hemofiltrare ce conțin filtre speciale pentru endotoxine<sup>72 73 74</sup>.

## Sindromul post-COVID

Una dintre problemele foarte puțin abordate, cu care se confruntă cei care au făcut o formă severă de COVID, o constituie persistența unor simptome, timp de trei, șase luni de la boală și chiar, în unele cazuri, instalarea unor afecțiuni cronice, cum ar fi: fibroza pulmonară, insuficiența renală aritmii cardiace și afecțiunile neurologice. Adesea bolnavii pleacă din spital fără recomandări clare de medicație corespunzătoare convalescenței și fără un plan de urmărire pe termen lung, care ar putea identifica anumite complicații tardive, nici nu mai vorbim de un plan de recuperare, cu ajutorul unor proceduri balneare, de exemplu.

Dintr-un studiu realizat pe 287 de supraviețuitori COVID, numai 10.8% nu au suferit nici o complicație după boală. Dintre ei, 80.2% făcuseră o formă ușoară, 14.9 o formă moderată, iar 4.9% avuseseră o formă severă. Cel mai frecvent simptom întâlnit post-COVID este oboseala (72.8%), urmat de anxietate (38%), dureri articulare (31.4%), dureri de cap (28.9%), dureri în piept (28.9%), demență (28.6%), depresie (28.6%), dispnee (28.2%), vedere încețoșată (17.1%), tinitus (16.7%), febră intermitentă (11.1%), tulburare obsesiv-compulsivă (4.9%), fibroză pulmonară (4.9%), diabet (4.8%), migrene (2.8%), infarct (2.8%), insuficiență renală (1.4%), miocardită (1.4%)<sup>75</sup>.

Într-un alt studiu, realizat pe un grup de 538 de pacienți (61,3% cu o formă moderată), s-au înregistrat 49 de tipuri de simptome persistente în timp, dintre care amintim: oboseală (59.1%), senzație de febră (46.5%), anorexia (24.3%) și diaree (24.3%), absența gustului și a mirosului (22.3%), dureri de cap (21.4%), tuse (20.8), dispnee (21%)<sup>76</sup>.

Procentul foarte redus de persoane care au suferit fibroză pulmonară în cele două studii, se datorează însă numărului foarte redus de cazuri severe luate în discuție. Într-un alt studiu, care s-a concentrat mai mult pe cazurile severe, rezultă că mai mult de o treime dintre cei care au părăsit spitalul aveau la externare anomalii fibrotice pulmonare<sup>77 78</sup>. De asemenea, 47% aveau afectată capacitatea plămânilor de a difuza monoxidul de carbon, iar 25% aveau redusă capacitatea pulmonară totală<sup>79</sup>. De ce la unii se recuperează fibroza și la alții nu încă nu se știe precis<sup>80</sup>. Oricum există o relație strânsă între anomaliile înregistrate imagistic și afectarea funcției pulmonare<sup>81</sup>.

Sindromul Neurologic post-COVID-19<sup>82</sup> descrie mulțimea afecțiunilor neurologice și neuropsihologice ce urmează COVID-ului. Este vorba de depresie și anxietate, probleme de somn, șoc post-traumatic<sup>83</sup> și, mai grav, de declanșarea unor procese neurodegenerative, neuroinflamatorii<sup>84</sup> și a unor afecțiuni neuropsihiatrice<sup>85</sup> care își au originea atât în inflamația pe care o induce virusul, cât și în trombozele micro și macrovasculare<sup>86 87</sup>. Modificările neuropsihologice post-COVID devin și mai ușor de explicat în contextul în care imagistica a demonstrat că, la trei luni după recuperarea din COVID-19, la toate cele 60 persoane monitorizate, se constată modificări structurale semnificative în diferite zone din scoarța cerebrală<sup>88</sup>. Din cele 60 de persoane, 78.33% au făcut o formă ușoară, 20% o formă severă și numai 1.67% au ajuns într-un stadiu critic. Aceasta arată că modificările structurale cerebrale sunt o constantă în COVID-19, iar principalul factor de risc este chiar dereglarea imună, care poate avea ca urmări o inflamație pe termen lung, cu toate consecințele enumerate mai înainte, și multe altele.

Având în vedere toate acestea, terapia COVID-19 nu trebuie să se încheie la momentul în care virusul nu mai poate fi detectat în organism, ci mult mai târziu, în momentul în care procesele imune și-au găsit echilibrul, inflamația a dispărut și procesele de regenerare celulară și neurogeneză au contribuit la recuperarea completă în urma bolii.

Pentru aceasta, cel puțin după ieșirea din spital sau depășirea bolii acasă, trebuie urmăriți parametri biologici semnificativ în procesele imune, în inflamație și coagulopatie. Dacă D-dimerii sunt încă mari (de cel puțin două ori mai mari), iar Proteina C Reactivă este crescută semnificativ, dacă persoana a fost imobilizată pe perioada bolii și cumulează anumiți factori de risc, este recomandabil, după protocolul doctorului Marik<sup>89</sup>, să fie continuat tratamentul anticoagulant<sup>90 91</sup> și antiinflamator.

De asemenea, un rol important îl va juca în recuperare și continuarea administrării suplimentelor, majoritatea având un rol antioxidant, antiinflamator, antifibrotic și imunomodelator steroidian, în doze mici.

De pildă, atât în prevenirea fibrozei pulmonare, cât și în reglarea proceselor imune polifenolii, dozele mari de Vitamina D, Vitamina C, dar și antioxidanții, precum N-acetilcisteina, joacă un rol esențial.

Există câteva mecanisme ale apariției fibrozei post-COVID, iar acestea sunt în mare parte legate de activarea factorului de creștere și transformare beta



(TGF $\beta$ ) și a căii de semnalizare a protein kinazei m-Tor<sup>92 93</sup>. Inhibitori importanți ai semnalizării acestui factor de creștere sunt Honokiol-ul<sup>94</sup>, Vitamina D<sup>95</sup>, Resveratrol-ul<sup>96</sup>, Quercetin-ul<sup>97</sup>, Epigallocatechine-3-galate (EGCG)<sup>98 99</sup> și Luteolin-ul<sup>100</sup>. N-acetilcisteina blochează transformarea țesutului epitelial în țesut mezenchimal, consecință a activării factorului de creștere și transformare beta (TGF $\beta$ ) și previne astfel fibroza<sup>101</sup>. Majoritatea acestor polifenoli sunt foarte activi și în inhibarea semnalului m Tor, pentru a inhiba astfel procesul fibrotic. Cei mai cunoscuți sunt Resveratrol<sup>102 103 104</sup>, Quercetin<sup>105</sup>, Curcumin<sup>106 107</sup>, Epigallocatechine-3-galate (EGCG)<sup>108</sup>, genistein<sup>109</sup>. Cafeina<sup>110</sup> este recomandată și ea în acest proces. Omega 3, în doze terapeutice, este, de asemenea, un important antiinflamator care nu ar trebui să lipsească din terapia post-COVID-19.

Desigur, oxigeno-terapia, oxigenul hiperbar<sup>111 112</sup>, ozonoterapia<sup>113 114 115</sup> și alte metode de detoxifiere sunt recomandate atât pentru tratarea COVID-ului, cât și pentru recuperarea post-COVID. Acestea joacă un rol important în creșterea oxigenării celulare, în procesele de angiogeneză și în procesele imunoregulatorie.

## Întreruperea corticoterapiei în COVID-19

Durata corticoterapiei, în cazurile moderate de COVID-19, nu ar trebui să depășească 10-14 zile, dar în cazurile severe și în cele critice, ea se poate prelunge până la 3 săptămâni sau mai mult, iar dozele se vor reduce progresiv.

Există două roluri principale ale corticoterapiei în COVID-19: salvarea vieții și scăderea fibrozei pulmonare și a altor complicații ale inflamației sistemice.

Dozele mari sau foarte mari (puls-terapia) aplicate timp de câteva zile în furtuna de citokine au rolul salvării vieții. Dozele mici prelungite, descrescute progresiv (de exemplu 16 mg – 8 mg – 4 mg Medrol pe zi) au rolul prevenirii fibrozei pulmonare restante și a leziunilor miocardice, renale, cerebrale.

În graficul alăturat se poate constata că întreruperea tratamentului cu steroizi (antiinflamatoare precum Medrolul și Dexametazona) și cu Vitamina C crește riscul revenirii inflamației, lucru care se întâmplă din păcate cu mulți dintre cei care ies din spital și nu mai continuă tratamentul antiinflamator până la recuperarea completă, care poate dura o săptămână-două ori mai mult, în funcție de severitatea bolii.



**Fig. 3: Revenirea bolii, dacă se întrerupe prea repede tratamentul cu steroizi (medrol) și vitamina C**



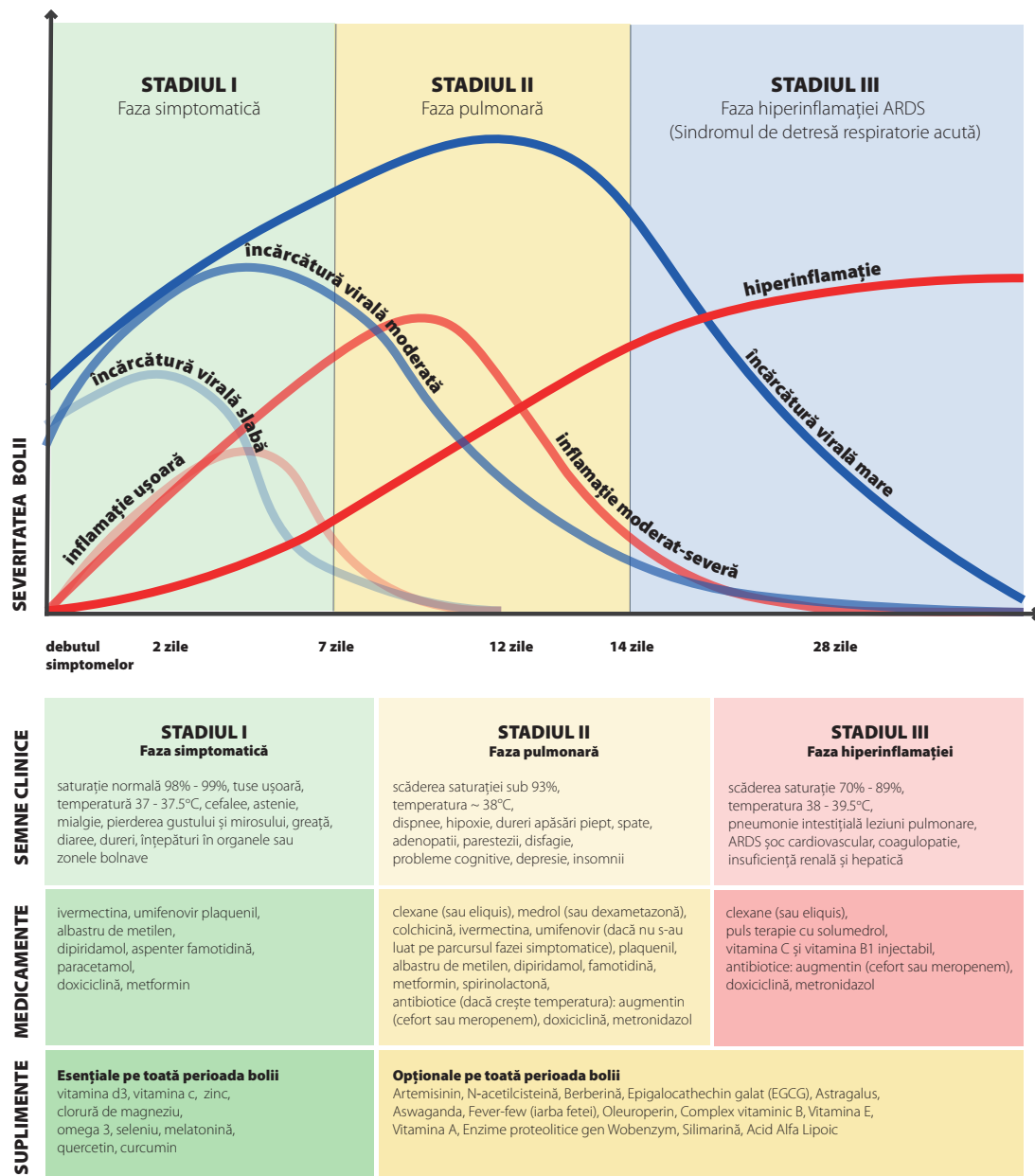
Marik, Paul, „EVMS critical care COVID-19 management protocol.”  
Norfolk, VA: Eastern Virginia Medical School (2020).

În general, după ieșirea din spital și debutul perioadei de recuperare, trebuie continuat, în funcție de analize, cu anticoagulantul, antiinflamatorul steroidian, inhalatiile cu Albastru de metilen, Doxiciclină 25 mg și suplimentele recomandate. Aceasta, în cazul în care D-dimerii și ceilalți factori de coagulare și inflamație sunt încă crescuți semnificativ, dar și în cazul în care există niște sechele pulmonare post COVID-19. Tratamentul evită fibroza și chiar o anumită recidivă a bolii pe palierul inflamator. Nu de puține ori, pacienții plecați acasă din spital fără nici un tratament medicamentos necesar au făcut o recidivă severă, s-au reîntors la spital și, în unele cazuri, au decedat.

În Figura 4 se poate constata că gravitatea bolii este direct proporțională cu nivelul încărcăturii maxime la care ajunge virusul în căile respiratorii superioare și cu timpul în care acești viruși sunt eliminați. Acest lucru subliniază încă o dată importanța majoră a terapiilor antivirale desfășurate din primele zile ale apariției simptomelor, adică ale debutului replicării virale.

Graficele însă nu pot surprinde la scară reală diferența de încărcătură virală între formele ușoare și cele severe. În formele severe se pot întâlni nivele de încărcătură virală – viruși per mililitru – cu ordine de mărime de până la 4-5 ori mai mari decât în formele ușoare<sup>116</sup>. Aceasta explică de ce anumite persoane nu transmit virusul nici celor din familie, iar alții îl transmit la majoritatea celor cu care intră în contact.

**Fig. 4: Reprezentarea tuturor celor trei stadii ale bolii cu tratamentul specific fiecăreia în funcție de încărcătura virală și răspunsul inflamator**<sup>117 118</sup>



Nivele virale de 10 000 sau de 100 000 mai mari la o persoană internată în același salon cu alți bolnavi de COVID pot încetini vindecarea celorlalți prin cantitatea ridicată de viruși prezenți în aerosolii respectivului salon. Având în vedere că odată cu timpul încărcarea virală scade, bolnavii internați ultimii sunt cel mai puternic contagioși, putând astfel readuce în aerosolii saloanelor nivele virale mai ridicate.

În acest context, echipamentele de filtrare a aerului, cel puțin din saloanele mai mari ale spitalelor, ar fi esențiale pentru vindecarea bolnavilor, dar și pentru protejarea medicilor în fața pericolului unei contaminări.

## Simptomele bolii COVID-19

Practic, omul devine conștient de existența bolii din momentul începerii fazei simptomatice. Din motivele exprimate la începutul acestui material, cei mai mulți identifică cu greu acest debut al fazei simptomatice, care este un moment esențial pentru gestionarea bolii, prin administrarea terapiei specifice fiecărei faze a bolii.

### Simptome mai des întâlnite încă din primele zile ale bolii

1. răcâială în gât, o înglodire, o mâncărime care îți provoacă o tuse ușoară, ca și cum ai avea ceva pe gât care te deranjează sau chiar o durere în gât, dar nu excesiv de puternică;
2. usturime ușoară în gât;
3. tuse seacă sau ușor productivă;
4. durere de cap (cefalee) foarte puternică, mult mai puternică decât în mod obișnuit;
5. amețeală;
6. creștere ușoară a temperaturii, în jur de 37.5, care poate reveni la normal pe parcursul zilei, dar crește din nou seara și dimineața;
7. frisoane;
8. dureri intense în corp;
9. dureri de mușchi (mialgii);
10. dureri de spate;
11. dureri în articulații (artralgii);
12. dureri în oase;
13. stare de oboseală foarte intensă (astenie), de ți-ar veni să te culci oriunde, e ca un fel de stare de epuizare dusă la limită;
14. pierderea gustului și a mirosului;
15. dureri în sinusuri sau în ganglionii de la gât, care se pot umfla;

16. dureri intense, ascuțite, în zona anumitor organe, ficat-bilă sau rinichi sau în alte zone unde ai un organ în suferință de mai mulți ani;
17. lipsa poftei de mâncare;
18. greață;
19. vărsături;
20. diaree;

## **Probleme asociate unei agravări a bolii, ultima parte a fazei simptomatice și prima parte a fazei inflamatorii**

1. apăsare în piept și spate, cu senzația ușoară că nu respiri bine, un simptom ce apare mai târziu, în general în a doua parte a fazei simptomatice, cam în zilele 5-7;
2. insomnii, depresie, anxietate, atacuri de panică, probleme cognitive, confuzie mentală, halucinații, pierderea cunoștinței, convulsii;
3. transpirații abundente mai ales noaptea;
4. disfagie, adică greutate la înghițit, perturbarea înaintării alimentului pe căile digestive superioare, de la faringe, esofag și până la stomac;
5. adenopatii (umflarea ganglionilor limfatici cu manifestări dureroase);
6. sughiț care nu se mai întrerupe timp de câteva ceasuri sau zile;
7. urticarie, eczeme sau alte manifestări ale unor erupții cutanate;
8. tulburări de vedere: vedere încețoșată, vedere dublă;
9. amorțirea mâinilor, picioarelor, feței (parestezii);
10. dureri ascuțite în zona rinichilor (în spate, sub coaste);
11. scăderea cantității de urină eliminate;
12. pierderea controlului sfincterelor;
13. edeme (la membrele inferioare, la față – mai ales pleoape umflate);
14. învinețirea sau alte modificări ale extremităților (degetele de la mâini și de la picioare).

La intrarea în faza inflamatorie se poate observa o rapidă scădere a saturației care trebuie monitorizată pe perioada bolii cu ajutorul unui puls-oximetru. De altfel, este esențial să vă achiziționați un puls-oximetru.

**ATENȚIE!**

- În COVID se întâlnește așa-zisa hipoxie tăcută (*silent hypoxia*), în sensul că saturația poate scădea până la valori critice, fără ca persoana să dea semne de sufocare sau alte simptome care să trădeze starea critică în care se află. Așadar, poți să ajungi până la saturații de 80%, fără să-ți dai seama, iar când te simți mai rău, să constăți că trebuie să te internezi de urgență, căci altfel viața îți este în mare pericol. Astfel, au ajuns foarte mulți la Terapie Intensivă și mai departe au fost intubați. Așadar, pentru absolut toată lumea, după a doua jumătate a fazei simptomatice, trebuie monitorizată saturația oxigenului arterial.

## Dispozitive medicale necesare în COVID-19

Pentru măsurarea saturației cu un puls-oximetru trebuie să verificați dacă dispozitivul cumpărat dă o valoare normală la oamenii sănătoși. Multe dintre cele care se află în comerț dau erori foarte mari. În principal, erorile apar din cauza sensibilității slabe a dispozitivului astfel că este nevoie ca:

- degetul pe care se face măsurătoarea să fie cald sau încălzit;
- să nu se facă pe unghie vopsită;
- să se aștepte cel puțin 20-30 secunde până se stabilizează la o anumită valoare;
- dacă apare o valoare foarte joasă, să se schimbe degetul, de preferat avem arătătorul sau indexul, căci există posibilitatea ca degetul ales să fie slab perfuzat cu sânge.

De asemenea, este nevoie de un tensiometru în casa unde există un bolnav de COVID-19, mai ales dacă bolnavul întrunește anumiți factori de risc. În cazul în care există bolnavi prediabetici sau diabetici, nu trebuie să lipsească glucometrul, iar glicemia trebuie să fie monitorizată zilnic, cel puțin pe perioada administrării antiinflamatoarelor steroidiene.

Desigur, în momentul apariției desaturării sub 93% trebuie suplimentat oxigenul cu un concentrator de oxigen.

**ATENȚIE!**

- Faza simptomatică poate debuta cu una sau mai multe dintre simptomele enunțate mai sus. Când apare o combinație de două astfel de simptome sau asocierea uneia dintre ele cu starea de epuizare excesivă, cum ar fi disconfortul în zona gâtului cu senzația de răcăială și ușoară tuse sau cu o febră ușoară, e foarte probabil să fie COVID-19. Dacă apare pierderea gustului și a mirosului, sigur este COVID-19, dar nu este obligatoriu să ai acest simptom în cazul acestei boli, cum cred foarte mulți. Așadar, constatând aceste simptome, trebuie de urgență început tratamentul.
- Recomandăm să aveți la îndemână cel puțin suplimentele necesare terapiei, dacă nu și câteva medicamente, cum ar fi antiviralele Arbidol, Ivermectina sau Plaquenil cu zinc, care în doze mici pot fi luate și profilactic.

## Descrierea proceselor imune din faza simptomatică

Există în principal patru faze ale bolii declanșate de coronavirusul SARS-CoV2, dar faza incubației o vom exclude din grafice, pentru ca să nu încurcăm și mai mult, mai ales că în această etapă nu există nici un simptom, deci nu putem să o identificăm și să ne tratăm pe parcursul ei. Incubația durează în medie 5 zile. Așadar, fazele bolii, corespunzătoare unor stadii diferite în evoluția acesteia, sunt:

1. **Faza simptomatică**, caracterizată de replicarea virală, care durează în jur de 7 zile;
2. **Faza pulmonară timpurie**;
3. **Faza pulmonară târzie**, care mai este clasificată și ca **faza hiperinflamatorie**, caracterizată de furtuna de citokine.

Faza pulmonară timpurie și faza pulmonară târzie aparțin amândouă etapei de răspuns inflamator al organismului. Deci nu virusul este problema pe parcursul acestor faze, ci inflamația generată ca răspuns la atacul acestuia. Avem de-a face în aceste faze cu un răspuns imun exagerat. Aceste două faze durează, în funcție de ameliorarea sau agravarea bolii, minim o săptămână și maxim 3 sau se finalizează cu decesul.

Nu toți oamenii trec obligatoriu prin cele trei faze ale bolii. Adică, unii, care fac formele cele mai ușoare, se pot opri la prima fază (vezi graficul din Figura 4). Cei cu forme mai severe ajung până în stadiul pneumoniei timpurii (vezi graficul din Figura 6), dar trec ușor peste această fază, iar alții cu formele cele mai severe, marcate de furtuna de citokine, ajung până în stadiul sau faza hiperinflamatiei, punându-li-se viața în pericol (vezi graficul din Figura 7). Terapiile au ca scop blocarea evoluției bolii într-un stadiu cât mai incipient prin inhibarea multiplicării virale și a răspunsului inflamator patologic.

Faza simptomatică este extrem de înșelătoare, iar cei mai mulți o tratează prea lejer, din următoarele motive:



## Cauze cognitive și psihologice

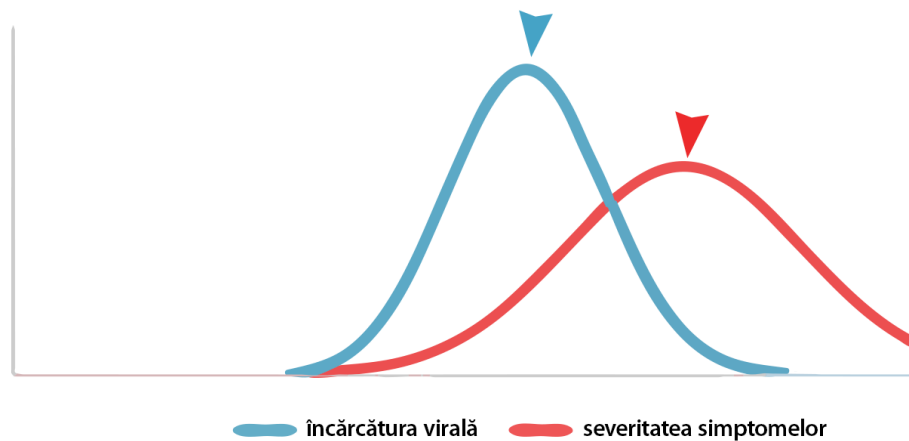
- Unii chiar nu realizează că au făcut COVID-19, căci nu știu la ce să se aștepte. Mass-media se ocupă mai mult cu îngrozirea populației, decât cu informarea eficientă.
- Alții nu vor să creadă că au, deși au toate simptomele, le bănuiesc sau le intuiesc. Aici avem două tipologii complet diferite:
  1. cei care, psihologic vorbind, nu-și pot accepta „condamnarea”, terorizați de mesajele media pentru care COVID-ul înseamnă sfârșitul;
  2. și aceia care cred că nici nu există COVID-ul sau că e oricum o viroză obișnuită căreia nu trebuie să-i acorzi nici o atenție.

## Cauze ce depind de specificul acestei boli:

- Desigur, în această fază simptomatică, COVID-19 nu te convinge deloc că este o boală îngrozitoare. Aceasta pentru că simptomele acestei faze, desfășurate, cum am spus, pe parcursul a 6-8 zile, sunt în majoritatea cazurilor mai slabe decât la o viroză din cele cu care ne-am obișnuit în ultimii ani.
- În majoritatea virozelor severitatea simptomelor urmărește îndeaproape replicarea virală, astfel că boala ajunge să se identifice cu replicarea virală, ceea ce îl determină pe bolnav să ia măsuri, tratându-se. În COVID-19 însă există o întârziere a nivelului maxim de severitate a bolii, așa încât mulți nu realizează că această viroză le poate pune în pericol viața.
- Oricine se așteaptă ca după 7-8 zile o viroză să treacă, COVID-19 însă își arată colții abia după acest interval de timp.

În cazul COVID-ului, nivelul maxim al replicării virale este anterior cu câteva zile nivelului maxim al celei mai severe manifestări a bolii, astfel că, deși pare că boala a trecut, te trezești că nu mai poți respira și starea este din ce în ce mai gravă.

**Fig. 5: Nivelul maxim al severității simptomelor întârzie cu câteva zile față de cel al încărcării virale**

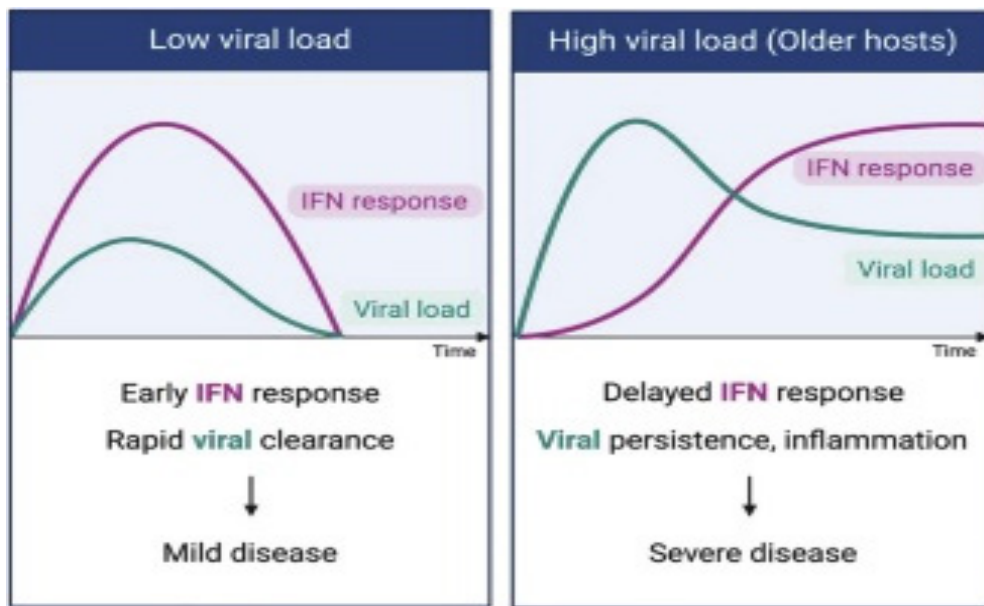


- Un argument în plus îl aduce faptul că foarte mulți, chiar în propria familie, nu au făcut o formă prea gravă, mai ales tinerii sau cei cu greutate normală și fără comorbidități. Astfel, văzându-l pe celălalt din propria-ți familie sau dintre prieteni că face înaintea ta o formă foarte ușoară, ești convins sau vrei să crezi că așa se va întâmpla și cu tine. Puțini realizează că factorii de risc sunt cei mai importanți în această boală, iar alte afecțiuni de care suferi – comorbiditățile – nu sunt decât unul dintre ei.

Prin urmare, având în vedere cel puțin motivele de mai sus, cei mai mulți oameni fac marea greșală de a nu se trata corespunzător în această fază a bolii.

Dacă acum, în această fază, s-ar acționa cu mai multă fermitate și s-ar proteja împotriva factorilor care pot agrava boala, cu siguranță puțini ar ajunge la desaturări extrem de mari, intubare și deces. Aceasta pentru că, în această fază, replicarea virală ar putea fi redusă mult, suficient încât să nu mai apară furtuna de citokine, „tsunami”-ul care pune în pericol viața omului.

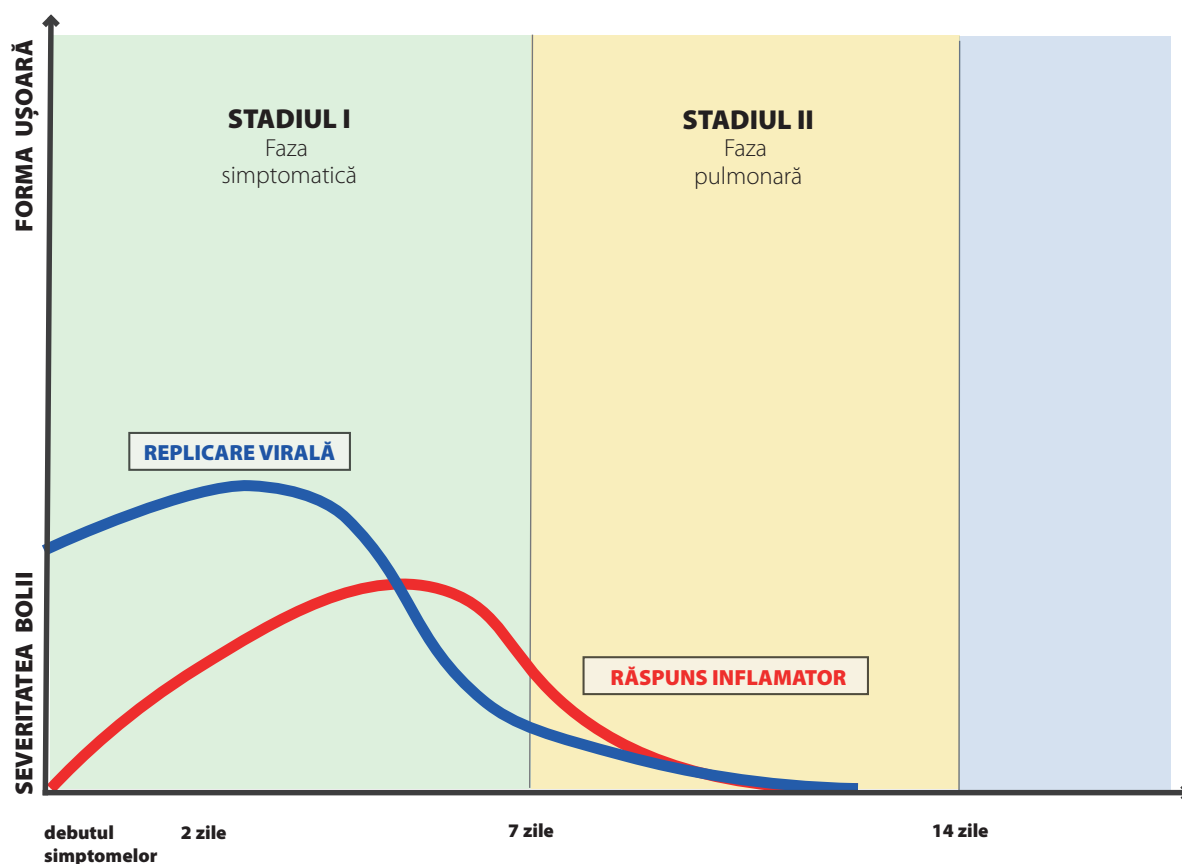
**Fig. 6: Răspunsul interferonului la prezența virusului în organism**



Vezi: Park, Annsea, and Akiko Iwasaki. "Type I and Type III Interferons – Induction, Signaling, Evasion, and Application to Combat COVID-19." *Cell Host & Microbe* (2020).

În prima imagine, avem un nivel redus al încărcăturii virale și o creștere timpurie a interferonului, care va contribui la o eliminare rapidă a virusului, deci vom avea o formă ușoară a bolii. În a doua imagine, avem un nivel înalt al încărcăturii virale și un răspuns întârziat al interferonului, ceea ce provoacă persistența îndelungată a virusului și inflamație exagerată, conducând la o formă mai severă a bolii.

În Fig. 2, se poate constata faptul că tratarea corespunzătoare a replicării virale pe parcursul fazei simptomatice va face ca răspunsul inflamator să fie suficient de slab pentru ca boala să fie resimțită ca o viroză ușoară. Aceasta înseamnă folosirea întregii strategii de antivirale, imuno-modulatoare, antioxidanți, care contribuie la inhibarea replicării virale.

**Fig. 7: COVID-19 pe parcursul fazei simptomatice în formele ușoare**

SEMNE CLINICE

**STADIUL I**Faza simptomatică  
- zilele 1-7 de la debutul simptomelor -**Saturație oxigen normală**

Temperatură 37 – 37.5°C, poate să fie chiar mai mare în unele cazuri. Scade la Paracetamol.  
Tuse ușoară, cefalee, astenie, mialgie, pierderea gustului și mirosului, greață, diaree, dureri, înțepături în organele sau zonele bolnave.

ANALIZE

În faza ușoară nu se modifică valorile analizelor medicale, dar în faza moderată se evidențiază modificări pentru: Limfocite ↓, Albumină ↓, PCR ↑, LDH ↑.

MEDICAMENTE

Ivermectina, Umifenovir, Plaquenil, Albastru de Metilen, Dipiridamol, Aspenter, Famotidină, Paracetamol, Doxiciclină Metformin, Spirinolactona pentru bărbați.

Antiviralele care nu vor fi luate în faza simptomatică (lipsind din casa dumneavoastră) pot fi administrate și în următoarele 7 zile.

SUPLIMENTE

**Esențiale pe toată perioada bolii**

Vitamina D3, Vitamina C, Zinc, Clorură de Magneziu, Omega 3, Seleniu, Melatonină Quercetin, Curcumin

**Opționale pe toată perioada bolii**

Artemisinin, N-acetilcisteină, Berberină, Epigallocatechin galat (EGCG), Astragalus, Aswaganda, Fever-few (iarba fetei), Oleuropein, Complex vitaminic B, Vitamina E, Vitamina A, Enzime proteolitice gen Wobenzym, Silimarină, Acid Alfa Lipoic

## ATENȚIE!

- Pentru a putea urma terapia în COVID-19, este esențial să determinăm cu precizie cât mai mare ziua în care au debutat simptomele. Acela e momentul de la care începe să se măsoare timpul.
- Tratatamentul trebuie făcut, indiferent de factorii de risc existenți și de gravitatea simptomelor. În grafic, avem reprezentat un caz ușor, însă indiferent de severitatea formei, acest protocol trebuie urmat. Caz ușor înseamnă ori că nu sunt factori de risc, ori că tratamentul antiviral a blocat replicarea virală de la început, astfel că virusul nu s-a putut replica suficient de mult, ca să genereze un răspuns inflamator crescut.
- Există posibilitatea ca anumiți factori de risc să nu fie cunoscuți, cum ar fi disbioza intestinală, ceea ce ar presupune o formă mai gravă și, de asemenea, se poate ca simptomele să fie cât se poate de reduse ca intensitate de-a lungul fazei simptomatice, și, totuși, după 7-8 zile să se declanșeze o inflamație foarte puternică.
- În primele 7 zile de boală sunt recomandate antiinflamatoarele steroidiene. Steroizii (Medrolul și Dexametazona), pentru a reduce inflamația, inhibă răspunsul imun, ceea ce favorizează replicarea virală, adică o încărcătură virală mare și un interval de excreție a virusului de lungă durată. Așadar, o formă mai severă de COVID-19. Antiinflamatoarele steroidiene trebuie administrate după aproximativ 7 zile de la debutul simptomelor, de preferat însă în momentul în care sunt semne de inflamație severă, vizualizate în primul rând prin scăderea semnificativă a saturației, sub 93%, de pildă.
- Probabil că momentul introducerii antiinflamatoarelor steroidiene și dozarea acestora este chestiunea cea mai importantă în această afecțiune virală. Dacă se face înainte de vreme, poate să agraveze boala. Dacă se face prea târziu, de asemenea, se riscă scăderea saturației și scăparea de sub control a inflamației.

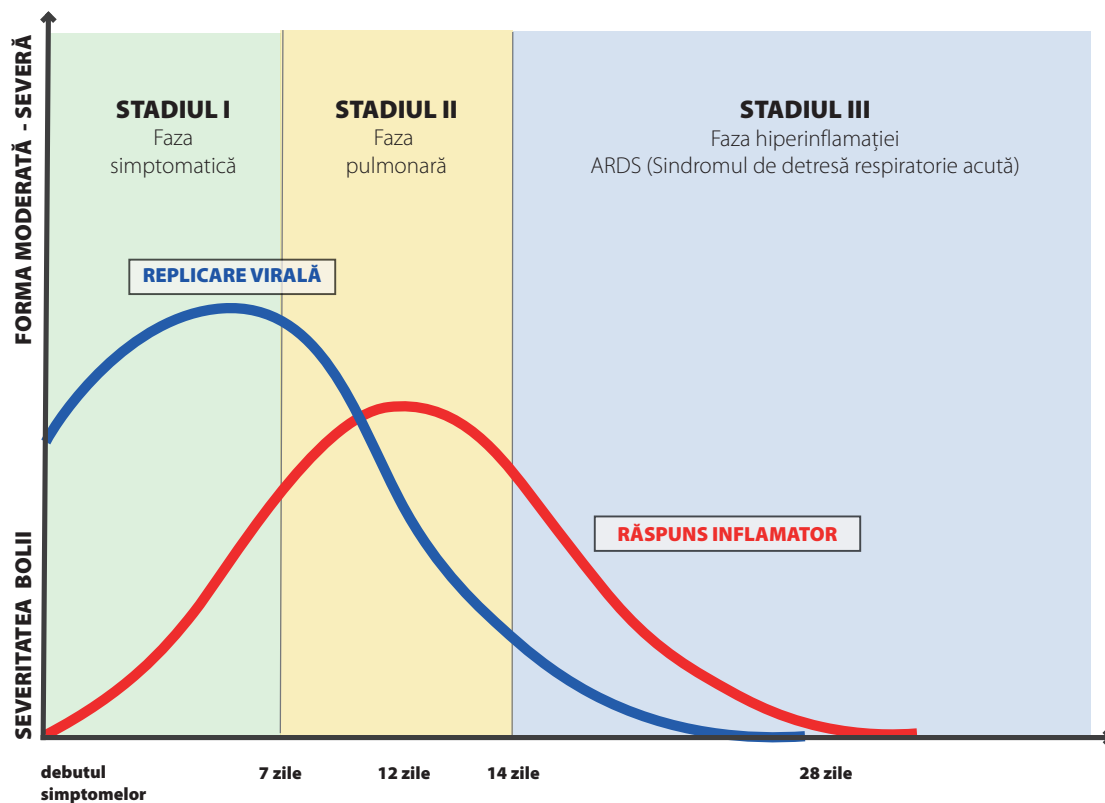
## **Descrierea fazei pulmonare timpurii (inflamatorii) și a celei pulmonare târzii (hiperinflamatorii)**

Problema cea mai mare pe care o ridică virusul SARS-CoV-2 nu este alta decât dereglarea sistemului imunitar. Blochează, de pildă, răspunsul timpuriu al imunității înnăscute, dar și răspunsul interferonilor de tip I și III (IFN-I și IFN-III), care puteau să inhibe replicarea, și induce un răspuns puternic în citokinele proinflamatorii, IL-1B, IL-6, TNF- $\alpha$  etc., dezechilibrând, totodată, raportul dintre Th1 și Th2<sup>119</sup>.

Cele mai ușoare cazuri, inclusiv asimptomaticii, au un răspuns bun al celulelor Th1 (T helper 1), ceea ce înseamnă un control mai bun al răspunsului imun și o mult mai bună activitate a celulelor T citotoxice. În schimb, în cazul celor care fac o formă severă de COVID-19, limfocitele Th1 sunt inhibate, fiind reduse la un număr foarte mic, așa cum se întâmplă și în SIDA. Copiii, adolescenții și persoanele sănătoase, până în jurul vârstei de 40 de ani, au un răspuns bun la COVID-19, atât prin creșterea interferonului I și III, cât și printr-un bun răspuns al limfocitelor Th1. Aceasta explică formele mai ușoare pe care le fac aceștia, pentru că replicarea virală este mult inhibată, răspândirea în organism a virusului este limitată, iar răspunsul imun este echilibrat, evitând furtuna de citokine proinflamatorii.

În reprezentarea de mai jos avem un caz sever de COVID-19 cauzat de un răspuns inflamator crescut ca reacție la un nivel ridicat de replicare virală, atât din punctul de vedere al încărcării virale, cât și a duratei destul de lungi până la eliminarea virusului din organism, care poate varia între 15 și 30 de zile<sup>120</sup>.

Cauza acestei forme severe poate fi explicată prin factorii de risc, dar și, în cele mai multe cazuri, prin neglijarea bolii de-a lungul fazei simptomatice. Chiar cei care constată boala se mulțumesc cu a lua Azitromicină și Paracetamol sau Sinupret și Tamiflu, convinși fiind că astfel au combătut virusul cu siguranță. Însă el se multiplică nestingherit, pentru a-și arăta virulența majoră abia de-a lungul stadiului următor, pulmonar timpuriu și târziu.

**Fig. 8: Terapia COVID-19 pe parcursul fazei pulmonare** [121](#) [122](#)

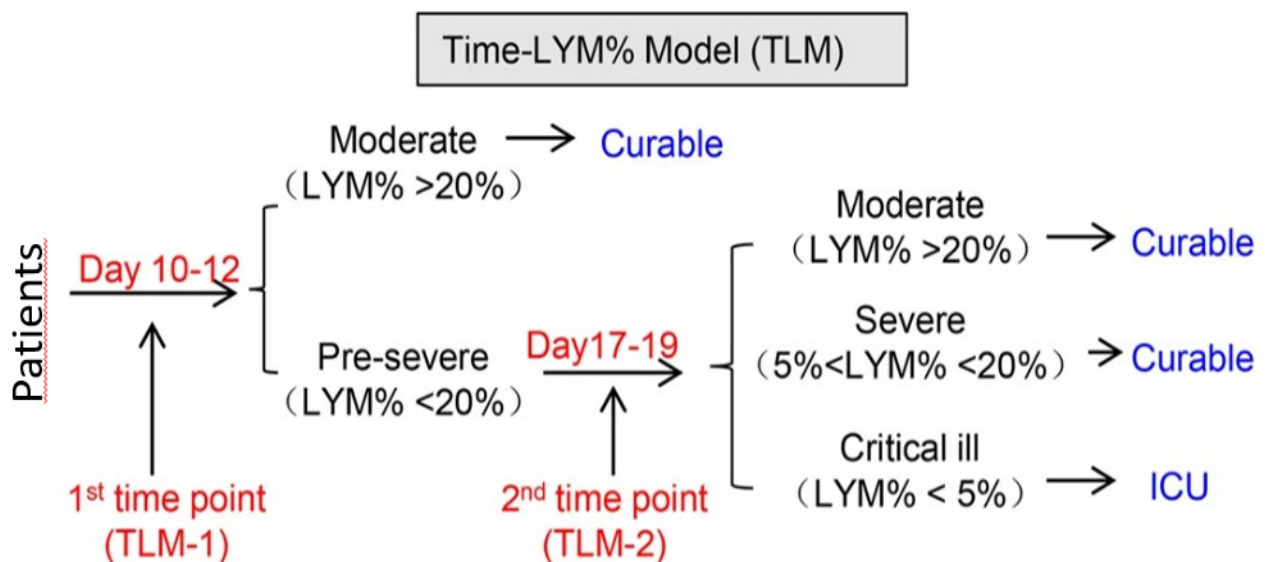
SEMNEL CLINICE	<p><b>STADIUL II</b> Faza pulmonară - zilele 7-14 de la debutul simptomelor -</p> <p><b>Scăderea saturației sub 93%, rata respiratorie &gt;30/minut</b> Temperatura ~ 38°C, pentru formele ușoare poate să oscileze în jurul a 37.5°C, iar în formele grave în jurul a 38.5 - 39°C dispnee, hipoxie, dureri apăsări piept, spate, adenopatii, parestezii, disfagie, probleme cognitive, depresie, insomnii</p>
	<p><b>ANALIZE</b></p> <p>Limfocite ↓↓, Neutrofile ↑↑, Trombocite ↓↓, Albumină ↓, PCR ↑↑, LDH ↑↑, D-dimeri ↑↑, Fibrinogen ↑, Feritina ↑↑↑, Protrombina ↑, Troponina ↑, Procalcitonina ↑, IL6 ↑↑</p>
	<p><b>MEDICAMENTE</b></p> <p><b>Se introduc anticoagulantele și antiinflamatoarele plus antibioticul, dar se elimină antiviralele dacă acestea au fost administrate deja.</b> Clexane (sau Eliquis), Medrol (sau Dexametazonă), Colchicină Antiviralele: Ivermectina, Umifenovir Plaquenil (dacă nu s-au luat pe parcursul fazei simptomatice)</p> <p>Antibiotice (dacă crește temperatura și nu cedează la Paracetamol): Augumentin, Doxiciclină, Metronidazol (sau Cefort ori Meropenem), Dipiridamol, Albastru de Metilen, Famotidină, Metformin, Spirinolactonă</p>
	<p><b>SUPLEMENTE</b></p> <p><b>Esențiale pe toată perioada bolii</b> Vitamina D3, Vitamina C, Zinc, Clorură de Magneziu, Omega 3, Seleniu, Melatonină, Quercetin, Curcumin</p> <p><b>Opționale pe toată perioada bolii</b> Artemisinin, N-acetilcisteină, Berberină, Epigallocatechin Galat (EGCG), Astragalus, Aswaganda, Feverfew (iarba fetei), Oleuropein, Complex vitaminic B, Vitamina E, Vitamina A, Enzime proteolitice gen Wobenzym, Silimarină, Acid Alfa Lipoic</p>



## Analizele medicale în COVID-19

Analizele medicale sunt extrem de sugestive pentru evoluția bolii în infecția cu SARS-CoV-2<sup>123 124 125 126</sup>. Printre primele care suferă modificări semnificative se numără valoarea limfocitelor<sup>127 128 129</sup>. Atât de strânsă este legătura între severitatea limfopeniei și severitatea bolii, încât a fost posibilă și elaborarea unui model predictiv. Astfel, Li Tan și colegii<sup>130</sup> au găsit că pragurile limfopeniei relative (procentuale) de 5% și 20% sunt extrem de relevante dacă sunt verificate analizele medicale în două momente ale bolii, în zilele 10-12 și în zilele 17-19 de la debutul simptomelor. Astfel că cei care vor avea în primele 12 zile limfocitele cu valori de peste 20% sunt cu siguranță curabili. Cei care la a doua evaluare aveau sub 5% ajungeau cu siguranță în terapie intensivă.

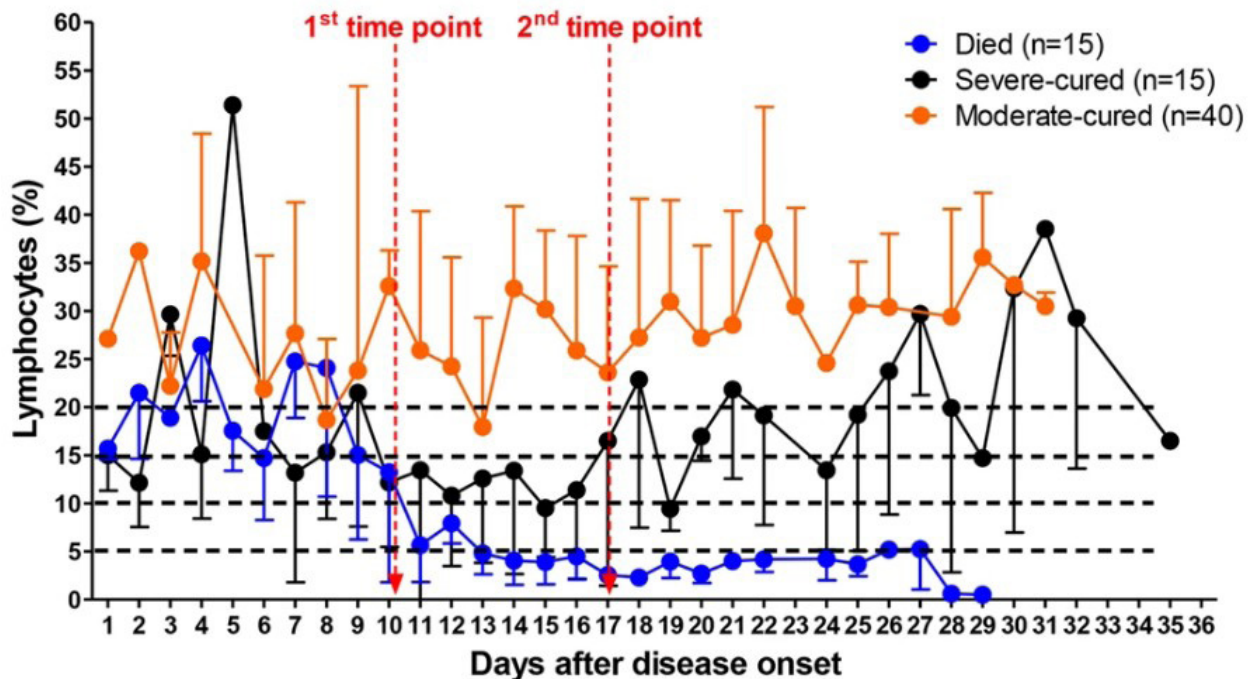
**Fig. 9: Model de predicție al gravității bolii pe baza limfopeniei observate în două momente de timp la distanță de 7 zile**



Vezi: Tan, Li, et al., „Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study.” *Signal transduction and targeted therapy* 5.1 (2020): 1-3.

Un alt marker de predicție în COVID-19 este proteina C reactivă (PCR). Se pare că o creștere timpurie a acesteia în primele zile de la debutul simptomelor, înseamnă un risc crescut pentru o formă severă de COVID și un scor negativ ridicat pentru CT<sup>131 132</sup>. Același lucru se poate spune și despre Interleukina 6 (IL6)<sup>133</sup>, care crește până la de 10.000 de ori față de valorile normale în cazurile severe<sup>134</sup>.

**Fig. 10: Variațiile valorilor limfocitelor în funcție de timp și severitatea formelor de COVID – moderată, severă, fatală**



Vezi: Tan, Li, et al., „Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study.”  
*Signal transduction and targeted therapy* 5.1 (2020): 1-3.

Creșterea marcată a feritinei poate fi considerată și ea un marker de prognostic negativ al cazurilor severe<sup>135</sup> și al mortalității<sup>136</sup>.

În COVID mai cresc:

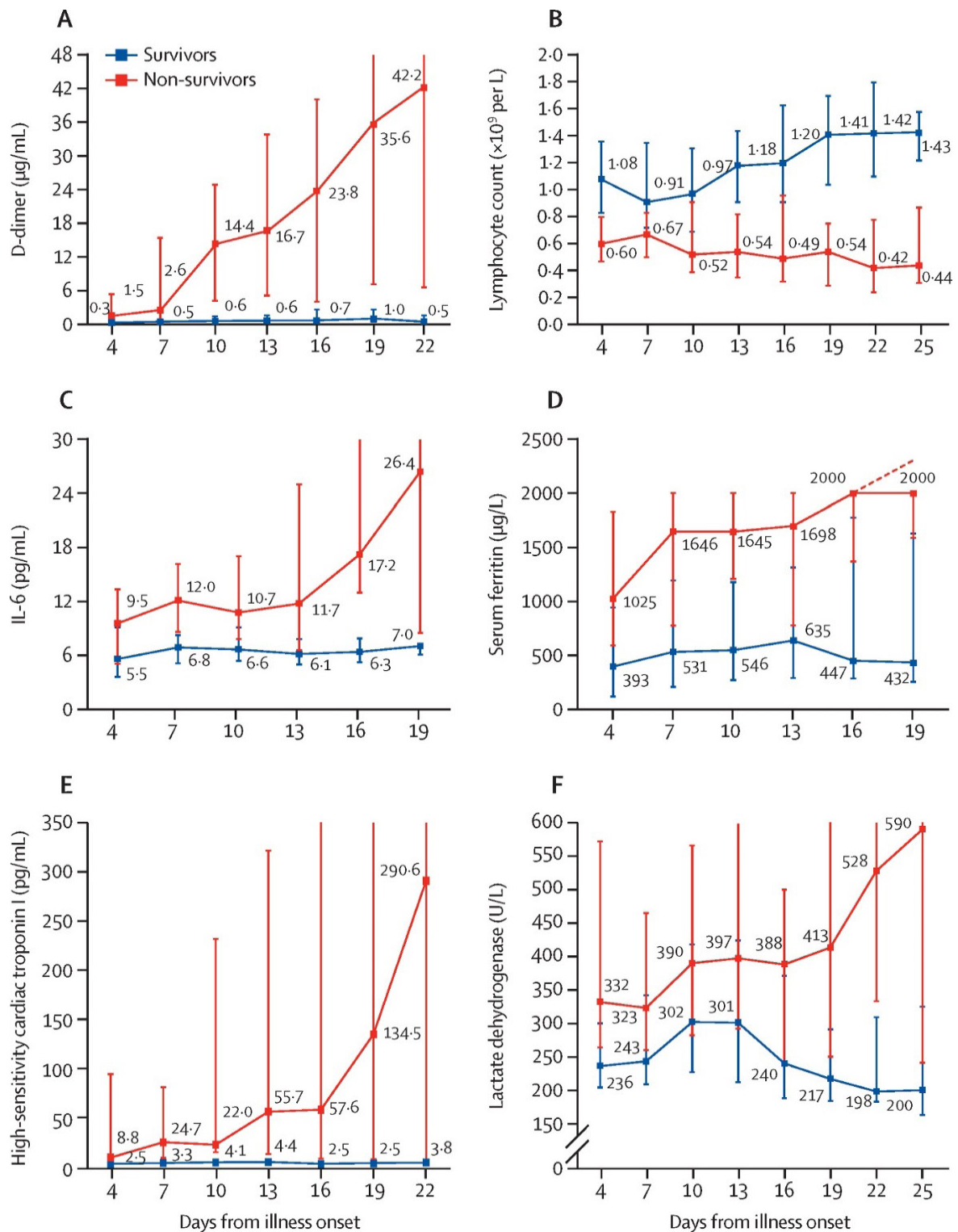
- Lactat Dehidrogenaza<sup>137</sup> (LDH) > 245 U/L;
- ALT > 40 U/L;
- AST > 35 U/L;

- D-dimerii  $> 0,55 \text{ mg/l}$ <sup>138 139 140</sup>;
- Fibrinogenul  $> 4 \text{ g/L}$ <sup>141 142</sup>;
- Timpul de Protrombină  $> 15 \text{ secunde}$ <sup>143 144</sup>;
- Troponina I  $> 28 \text{ ng/L}$  în cazurile severe (high sensitive cardiac Troponin I)<sup>145 146 147 148</sup>;
- IL-6  $> 20 \text{ pg/ml}$  în formele severe,  $> 55 \text{ pg/ml}$  în formele critice, cu risc mare de mortalitate;

De asemenea, în COVID-19 scad:

- Albumina  $< 35 \text{ g/L}$ <sup>149 150</sup> (cel mai probabil mecanism nu este injuria hepato-celulară, ci difuziunea albuminei în spațiul extracelular prin creșterea permeabilității capilare);
- Trombocitele<sup>151 152 153</sup> apare o trombocitopenie ușoară:  $100\text{-}150 \times 10^9$  trombocite/L.

**Fig. 11: Variațiile celor mai importanți markeri ai furtunii de citokine în funcție de cele două situații, supraviețuitori și non-supraviețuitori COVID-19**



Vezi: Zhou, Fei, et al. "Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study." *The lancet* (2020)<sup>154</sup>.

		Zhongliang Wang et. al <sup>155</sup>	
	Interval de normalitate	SpO <sub>2</sub> ≥90%(n=36)	pO <sub>2</sub> <90%(n=7)
Limfocite × 10 <sup>9</sup> /L	(1.1-3.2)	1.19(0.95-1.46)	0.61(0.37-1.00)
Neutrofile × 10 <sup>9</sup> /L	(1.8-6.3)	2.16(1.6-2.70)	5.24(2.90-6.44)
Trombocite × 10 <sup>9</sup> /L	(125-350)	72.00(138-206)	167.00(144-215)
Albumin g/L	(40-55)		
Alanine amino-transferase, U/L	(10-40)	24.00(16.00-40)	31.50(23.00-52.00)
Aspartate aminotransferase, U/L	(8 – 33)	26.00(21.00-39)	40.50(24.00-62)
Proteina C reactivă mg/L	(0-10)	11.30(6.53-26)	81.55(48.85-105)
D-dimeri mg/L	(0-0.55)		
LDH U/L	(140 -280)	207.00(181.00-274.00)	517.50(267.00-549.00)
Procalcitonina ng/L	<0.05	0.13(0.13-0.15)	0.13 (0.13-0.15)   0.78
Creatinină μmol/L	(57-97)	65.30(58.00-78.50)	71.50(52.50-80.40)
IL6, pg/ml	<0.71	6.69(4.44-12.43)	51.69(34.31-161.65)
IL10, pg/ml	<2.130	4.18(3.31-5.275)	6.92(4.21-11.53)
TNFα, pg/ml	<1.323	2.08(1.93-2.35)	2.14(1.90-2.34)

	Luo, et al. <sup>156</sup>		
	Decedați (n=100)	În recuperare (n=303)	Sever ori critic (n=205)
	0.73 (0.46-0.92)	1.18 (0.90-1.62)	0.90 (0.54-1.24)
	7.09 (4.00-11.00)	3.10 (2.39-4.43)	4.62 (2.97-7.97)
	169 (121-219)	205 (153-264)	179 (136-245)
	33.2 (31.2-36.5)	38.5 (35.4-41.7)	34.7 (32.3-37.9)
	95.0 (58.9-178.7)	23.8 (5.0-49.9)	59.7 (20.7-103.5)
	5.38 (1.21-17.78)	0.50 (0.27-1.07)	1.22 (0.52-7.46)
	0.199 (0.116-0.949)	0.044 (0.026-0.070)	
	82.0 (62.8-104.8)	68.0 (59.3-82.0)	71.0 (61.0-88.0)

## **Fereastra imunologică din săptămânile a 2-a și a 3-a de boală și importanța diagnosticului imagistic (computer-tomografic)**

O temă foarte importantă este încadrarea în diagnosticul de COVID-19 a acelor bolnavi care prezintă simptome foarte sugestive pentru această boală și totuși sunt negativi atât la testele PCR pentru SARS-CoV2 (din exsudatul nazal și cel faringian), cât și la testele de sânge pentru anticorpii IgM și IgG specifici.

O explicație a acestui fapt este că majoritatea oamenilor produc anticorpi detectabili abia după 2-3 săptămâni de boală și, totodată, mulți nu mai au niveluri detectabile de virus în nas și gât după 1-2 săptămâni de la debutul simptomelor.

Așadar, cam din a doua săptămână până la sfârșitul celei de-a treia, exact în perioada când o parte dintre bolnavi ajung în stare de insuficiență respiratorie, ei riscă să fie diagnosticați cu alte boli și să nu primească îngrijirile adecvate, dacă nu se acordă suficientă atenție succesiunii simptomelor, dacă nu sunt consultați de clinicieni experimentați și nu li se efectuează investigații de laborator și imagistice care să ridice o suspiciune puternică de COVID.

În această fază a bolii o importanță foarte mare o are efectuarea unui CT pulmonar nativ. În COVID-19 s-au descris leziuni foarte sugestive, infiltrate interstițiale bilaterale, cu aspect de geam mat, cu tendință la organizare („organising pneumonia”).

Toți bolnavii cu saturații mai mici de 90%, cărora nu li se poate stabili un diagnostic, ar trebui să facă tot posibilul să efectueze în urgență un CT pulmonar și câteva analize de rutină care pot fi sugestive pentru COVID-19 și pentru complicațiile sale:

1. Hemoleucograma (vor fi urmărite, în special, leucocitele, limfocitele, neutrofilele, procentul de neutrofile tinere, trombocitele, hemoglobina).
2. VSH;
3. CRP;
4. Feritina serică;
5. LDH;
6. ALT;



7. AST;
8. Creatinina;
9. Glicemia;
10. Albumina;
11. D-dimerii.

Iar în cazurile grave se pot doza și Interleukina -6 și Troponina I high sensitive (ultima mai ales când există o suspiciune de complicații cardiace).

### ATENȚIE!

- Dacă se efectuează prea devreme, în faza replicării virale, în care unii bolnavi prezintă o desaturare ușoară, până la 92-93%, **CT-ul pulmonar va fi negativ**, iar bolnavul, chiar și medicul curant, vor putea fi înșelați crezând că nu este vorba de COVID-19 și că pot sta liniștiți. În nici un caz nu opriți tratamentele antivirale și pe cele imunomodulatoare în prezența unui rezultat normal la CT în zilele 5-10 de boală, ci continuați-le cu perseverență și monitorizați mai departe saturația, temperatura și ceilalți parametri, căci pericolul încă nu a trecut! Puteți amâna, în schimb, introducerea corticosteroizilor și antibioticelor, dacă și temperatura este normală, sau puteți introduce corticosteroizi în doză mică. Anticoagulatele în doză minimă profilactică ar trebui administrate la toți pacienții cu saturații mai mici de 95%, chiar în absența febrei.

## Informații privind medicamentele recomandate

### Antiviralele

**Umifenovir** s-a constatat a fi cel mai eficient în supresia replicării virale, un medicament anti-Coronavirus produs în Rusia sub numele de Arbidol, iar în Bielorusia sub numele de Arpetol. Se administrează 200 mg la fiecare 6-8 ore, în primele zile de la apariția simptomelor, timp de 5-7 zile. Atenție, acest medicament are doar un ușor efect antiinflamator. El luptă cu virusul, inhibând replicarea virală.

**Ivermectina** se pare că este cel mai promițător medicament antiviral la ora aceasta. Încă din luna lui mai 2020, studiile arătau că în vitro scade de 5.000 de ori ARN-ul viral în numai 48 ore de la introducere<sup>157</sup>. La scurtă vreme s-a arătat însă că dozele ar trebui crescute în vivo, față de cele recomandate (200 µg/kg corp/zi) pentru efectul antiparazitar al acestui medicament<sup>158</sup>. Imediat au apărut și studiile clinice pilot care arătau eficacitatea Ivermectinei, chiar și când a fost administrat în doză unică de 200 µg/kg corp, în prima zi de internare<sup>159</sup>. Ulterior, doza a fost crescută la 400 µg/kg corp pe săptămână, cu efecte și mai bune<sup>160</sup>. Deși rezultatele erau foarte bune și în acest dozaj, reducând mortalitatea până la 50%<sup>161</sup>, depășirea acestei doze, într-un studiu realizat în Egipt, arăta că 400 µg/kg corp, patru zile consecutiv, demonstrează o efectivitate a tratamentului necunoscută până atunci. Comparându-i-se eficiența cu a Hidroxicloroquinei, o îmbunătățire semnificativă a stării pacienților de stadiu 1 a avut loc într-un procent de 99% din cazuri, față de 74% în cazul Hidroxicloroquinei, iar pentru stadiul III a fost de 94% față de 50%. Pentru stadiul III, mortalitatea, în cazul folosirii Ivermectinului, a fost de 2% față de 20% în cazul Hidroxicloroquinei. Recomandăm, așadar, protocolul folosit în spitalul din Egipt<sup>162</sup>.

**Hidroxichloroquina (Plaquenilul)**<sup>163 164 165 166 167 168</sup> are o acțiune foarte puternică în COVID-19, mai ales asociat cu **Zincul 100 mg/zi**<sup>169 170 171</sup>.

*Administrare:* O pastilă de 200 mg/zi se poate lua fără probleme. Protocolul aprobat de Ministerul Sănătății impune 400 mg/zi, dar efectele lui pot fi observate și la doze mai mici, dar numai asociat cu Zincul<sup>172</sup>.

În cazul COVID-ului, administrarea se face pe durata a două săptămâni, iar la dozele mai mici – recom andate de mai multe studii –, 200 mg zilnic, este foarte puțin toxic<sup>173</sup>. Plaquenilul se ia în timpul mesei, ca și Zincul. E foarte important!

**Famotidina** s-a dovedit un antiviral eficient, studiile arătând că micșorează timpul spitalizării și mortalitatea<sup>174 175 176</sup>. Antihistaminic<sup>177</sup> cu efecte antiacide gastrice (antagonist de receptori de histamină H2) e foarte util în a preveni sau combate manifestări cutanate ale bolii, urticarie<sup>178</sup>, erupții, mâncărimi<sup>179</sup>. Oricum, histamina este un mediator puternic al inflamației<sup>180</sup>.

**Doxiciclina** are efect antiviral<sup>181</sup> cardioprotector, imunomodulator, antiinflamator<sup>182</sup>, antifibrotic. Se poate începe cu 100 mg la 12 ore, timp de 5 zile, pentru a se continua cu 100 mg/zi, încă 5 zile, și apoi, în formele cu risc mare de fibroză, cu doze mai mici de 20-50 mg/zi, timp de câteva săptămâni.

**Spironolactona** (25-100 mg/zi) are și efecte antifibrotice în COVID-19, hipotensive, antiinflamatoare, antiandrogenice<sup>183</sup> și antivirale<sup>184</sup>. Recomandată pentru administrare, în special, bărbaților, căci este un antiandrogen ce poate contribui la scăderea replicării virale la bărbați.

## Antiinflamatoare

**Glucocorticoizii** Medrol și Dexametazonă, iar în cazul imposibilității de a controla furtuna de citokine, puls-terapie cu Solu-Medrol injectabil<sup>185 186 187 188</sup>.

**Colchicina** este un alt antiinflamator eficient în această boală<sup>189</sup>. Acesta poate fi folosit chiar și în perioada replicării virale, având atât un efect antiinflamator, cât și unul antiviral<sup>190</sup>. S-a dovedit eficient și în prevenirea apariției furtunii de citokine<sup>191 192 193 194</sup>. Un studiu observațional, realizat în trei clinici din Columbia, a demonstrat un efect pozitiv al administrării Colchicinei în doză de 0.5 mg la 12 ore, timp de 7-14 zile, chiar pe parcursul terapiei cu cortizon<sup>195</sup>. Într-un alt studiu observațional, se constată că introducerea Colchicinei în terapie, la începutul fazei inflamatorii, conduce în numai trei zile la o îmbunătățire majoră a stării pacienților<sup>196</sup>.

## Alte medicamente

**Omalizumab** este un anticorp monoclonal împotriva IgE, care a fost găsit foarte util în a reduce urticaria sau alte manifestări alergice la nivel cutanat în Covid-19<sup>197</sup>.

**Cetirizina** este un inhibitor de receptori de histamină H1. Studiile îl arată și pe acesta util în urticarie și în manifestările cutanate, înlocuitor de Omalizumab<sup>198</sup>.

## Suplimente recomandate în COVID-19

Următoarele suplimente pot fi administrate preventiv și înaintea apariției bolii. Nu au efecte adverse, ci, dimpotrivă, chiar rezolvă diferite probleme ale organismului nostru care ar putea să determine o formă foarte severă de COVID-19.

**Vitamina D3 în doze mari.** Se începe cu o doză mare inițială în prima zi, de 60.000-100.000 UI, după care se continuă cu 20.000 UI/zi, câteva săptămâni de la declanșarea bolii. Se asociază cu vitamina K2 50-100 µg/zi.

**Zinc 50 mg x 2/zi.** Foarte important!

**Vitamina C orală – la limita de toleranță a intestinului.** Minim 4 g/zi, optim peste 10 g/zi.

**Melatonină** – antiinflamatoare, antioxidantă, antivirală<sup>199 200</sup>, o veritabilă armă în a reduce furtuna de citokine<sup>201</sup>, recomandată din mai multe puncte de vedere în tratamentul anti-COVID-19<sup>202 203 204</sup>, recomandată în sepsis<sup>205</sup>. Se administrează 12-15 mg/zi (unii autori recomandă până la 200 mg/zi) pe perioada virozei. Se începe cu doze mai mici și se crește, până se ajunge la doza optimă<sup>206</sup>. Efectele puternice ale melatoninei în stăvilirea furtunii de citokine o recomandă în cazul unei inflamații puternice și a unei saturații foarte mici, în doze de până la 500 mg/zi. Studiile de siguranță dovedesc că nu apar efecte adverse la aceste doze, mai ales dacă sunt luate pe perioade scurte de timp<sup>207</sup>.

**Clorura de magneziu** – antiinflamatoare și antifibrotică, combate tusea. Sub forma de soluție în concentrația de 25 g la litrul de apă: se iau până la 300-500 ml/zi din această soluție, în porții de câte 100 ml. Atenție, cantitatea zilnică trebuie luată fracționat în porții mici, ca să nu producă diaree. Dacă apare diareea, se vor reduce dozele. Suplimentarea magneziului este esențială în COVID-19<sup>208 209</sup>, protejează împotriva fibrozei pulmonare<sup>210</sup> și a inflamației<sup>211</sup>, iar Clorura de magneziu joacă un rol foarte important, atât în combaterea bacteriilor, cât și în eliminarea tusei prin suportul pulmonar pe care îl asigură.

**Curcumin** – antiinflamator<sup>212</sup>, antioxidant<sup>213</sup>, antiviral<sup>214</sup>, anticoagulant<sup>215</sup>, 3-4 g/zi. Este important de știut că are o absorbție foarte scăzută, fiind foarte puțin solubil în apă. Se recomandă folosirea unor produse de calitate, adică combinate cu piperină, care crește absorbția, sau în forma fitozomilor sau a lipozomilor sau a altor preparate care cresc absorbția. Un astfel de produs ar putea ajuta enorm în COVID-19 și, în general, în toate bolile inflamatorii, inclusiv în cancer.

**Quercetinul** – antiinflamator, antioxidant, antiviral<sup>216 217</sup>. Acționează sinergic cu Vitamina C<sup>218</sup> și Zincul. Fiind ionofor, ajută Zinc să pătrundă în celulă pentru a bloca replicarea virală. Din mai multe puncte de vedere, Quercetinul constituie un bun înlocuitor pentru Plaquenil<sup>219</sup>. Există și o formulă care poate fi nebulizată și ajută mult în recuperarea plămânilor<sup>220</sup>. De asemenea, se poate încerca înlocuirea Dexametazonei cu Quercetin, în cazul în care bolnavii nu răspund la tratamentul cu Dexametazonă prin creșterea eficienței a saturației<sup>221</sup>. Studiile de siguranță merg până la 5 g/zi<sup>222</sup>, dar pentru bolile pulmonare 2 g/zi sunt suficiente<sup>223</sup>.

**Artesunate** – antiinflamator, antioxidant<sup>224</sup>, antiviral<sup>225 226 227 228</sup>. Și Artesunatul, un medicament antimalarie ca și Plaquenilul, poate fi socotit un bun înlocuitor al acestuia, în condițiile în care Plaquenilul a fost scos de pe piață tocmai pentru eficiența lui semnificativă împotriva coronavirusului.

**Omega 3** – antiinflamator esențial<sup>229 230</sup>, imunomodulator<sup>231</sup> și antiviral<sup>232 233</sup>.

**Seleniul** – Deficitul este asociat cu o creștere a mortalității în COVID-19<sup>234</sup>. Antioxidant, reduce apoptoza celulelor endoteliale și agregarea trombocitară<sup>235</sup>.

**Albastru de metilen** – puternic antiviral, poate înlocui, de asemenea, Plaquenilul, ca ionofor al Zincului. Doza recomandată este de 50-75 mg x 3/zi, ceea ce înseamnă 5-7,5 ml soluție 1% în 200 ml apă x 3/zi.

**Acidul butiric**<sup>236 237</sup> – contribuie la menținerea integrității barierei intestinale, blocând inflamația cronică originară în intestin, de care suferă foarte multă lume.

**Oleuroperin** – antiinflamator<sup>238</sup>, antioxidant<sup>239</sup>, antiviral<sup>240</sup>.

**N-acetilcisteina** – antiinflamator și antioxidant<sup>241</sup>.

**Metformin**<sup>242 243 244 245 246 247</sup> – 250 mg dimineata, iar pentru persoanele obeze și seara, aceeași doză, în cazul în care nu li se administrează o doză mai mare pentru diabet.

**Berberina** – antiinflamatoare, antioxidantă, antivirală<sup>248 249</sup>.

**Epigallocatechine galate** – antiinflamator<sup>250</sup>, antioxidant.

**Ashwagandha** – antiinflamatoare, în plus, modulator a stării psihice, îmbunătățește somnul, adaptogenă, imunomodulatoare, antivirală<sup>251 252</sup>.

**Reishi** (ganoderma) – joacă un rol important în reducerea efectelor negative ale virusului asupra parametrilor hematologici<sup>253</sup>.

**Vitaminele din complexul B** – acționează sinergic unele cu altele. În sepsis este deosebit de utilă Vitamina B1 (tiamina)<sup>254 255 256 257 258 259</sup>, iar pentru refacerea secreției suprarenaliene blocate de corticoizi este util acidul pantotenic. Vitamina B6 are rol important în activitatea celulelor T, reglând răspunsul imun celular și umoral (producerea de anticorpi)<sup>260 261 262</sup>.

**Vitamina E** (400-1200 UI/zi) – important efect imunomodulator<sup>263 264</sup>.

**Vitamina A** (25.000-50.000 UI/zi, 30 zile) – cu multiple efecte pozitive în COVID-19<sup>265 266</sup>.

**Vitamina C, perfuzabilă 15-25 grame**, injectabil intravenos, în 250 ml ser fiziologic o dată pe zi. Se poate administra zilnic, până începe să apară inflamația. Este poate cel mai bun protector în fața escaladării inflamației.

Odată cu amplificarea stării de rău se poate trece de la o perfuzie cu vitamina C la două perfuzii pe zi și de la 15-25 grame până la 50 grame. În situația unei reacții inflamatorii puternice, cu senzația de sufocare și scăderea majoră a saturației sub 90%, trebuie administrate doze mai mari de 50 gr., de două ori pe zi. Se vor putea constata imediat efectele benefice.

Am cunoscut cazuri în care, chiar și la saturații de sub 80%, dozele mari perfuzabile de Vitamina C făceau minuni, crescând rapid saturația. Este importantă eliminarea excesului de sare și apă acumulate prin intermediul perfuziilor de Vitamina C în doză mare. În acest scop, va fi folosit Furosemidul injectabil în doză de 1 fiolă (20 mg), de 1-2/zi. Pentru a evita acumularea de lichid în țesuturi, mai ales când se face tratament în paralel cu steroizi, se recomandă folosirea apei pentru preparate injectabile, în locul serului fiziologic, pentru doze de Vitamina C mai mari de 25 grame.

Pentru mai multe informații privind Vitamina C vezi *Anexa 11*.



## Factorii de risc pentru o formă severă

**Vârsta** este unul dintre cei mai importanți factori de risc. De pildă, la copii, formele bolii sunt de cele mai multe ori foarte ușoare. Boala trece în 2-3 zile după o febră ușoară, eventual o diaree sau durere de cap. Rareori va face un copil o formă gravă (deși au fost raportate cazuri de complicații imune post-COVID-19, precum sindromul Kawasaki). Nici adolescenții nu fac de obicei forme grave, deși puțin mai severe decât cei mici, mai ales dacă au și ei unii factori de risc. De la 25 de ani în sus pot apărea însă forme mai severe, mai ales dacă nu sunt tratate deloc. Dar în majoritatea cazurilor nu este nevoie de internare. Problemele mai grave intervin începând cu vârsta de 40 de ani, și mai ales după 50 de ani. După 60 de ani cazurile severe devin mult mai dese. De ce această sensibilitate mai ridicată pentru forme severe la persoanele în vârstă? Se pare că odată cu vârsta răspunsul imun adaptiv al celulelor T scade în favoarea producției de citokine proinflamatorii, adică exact ceea ce pune în pericol viața celui infectat cu SARS-CoV-2<sup>267</sup> (odată cu vârsta scade stocul celulelor T naive)<sup>268</sup>. De asemenea, odată cu vârsta crește nivelul inflamației cronice și scade răspunsul Interferonului 1 și 3 la prezența virusului.

**Obezitatea.** Persoanele supraponderale și obeze vor face formele cele mai grave<sup>269 270 271 272</sup>. O metaanaliză publicată la sfârșitul lunii iunie 2020 arată că direct proporțional cu greutatea crește ineficacitatea terapiei COVID-19, iar la un indice de masă corporală peste 30-35 kg/m<sup>2</sup> creșterea severității cazurilor este abruptă. Există 14 mecanisme prin care supraponderalii și obezii riscă forme mai severe ale COVID-19 și ale altor afecțiuni<sup>273</sup>. Trebuie, așadar, să facem efortul să slăbim, căci această pandemie sau altele asociate amenință să fie de lungă durată, de ordinul anilor.

**Sexul masculin.** S-a constatat că bărbații fac forme mai severe decât femeile<sup>274 275</sup>. Motivul este unul hormonal. Se pare că nivelele ridicate de androgeni constituie un factor de risc<sup>276</sup>. Mecanismele nu sunt complet elucidate încă. Femeile cu niveluri mari de testosteron (precum cele suferinde de sindromul ovarelor polichistice) sunt și ele predispuse la forme mai grave.

**Hipertensiunea arterială și alte boli cardiovasculare.** Se pare că la hipertensivi este supraexprimată proteina ACE2, pe care virusul o folosește pentru a pătrunde în celulele umane, iar aceasta îi face mai vulnerabili în fața invaziei virale.

**Diabetul zaharat.** Atât diabeticii, cât și persoanele care consumă cantități mari de glucide sunt într-un mare risc. Trebuie reduși carbohidrații rapizi, zahărul, mai ales, trebuie eliminat, pe cât se poate, din alimentație, ca și excesul de produse de panificație din făină albă. Hiperglicemia însăși este un factor de risc pentru o formă severă de COVID-19<sup>277</sup>, de aceea nu numai că trebuie evitată o alimentație hiperglicemică, dar hiperglicemia trebuie și tratată prin alimente hipoglicemice, și chiar metformină sau berberină.

**Sindromul Metabolic**, reunind obezitatea abdominală, hipertensiunea, diabetul, dislipidemiile<sup>278</sup>.

**Deficitul de Vitamina D3**, datorat în principal lipsei expunerii la soare, este agravat de regimul de carantină la care a fost supusă populația în ultimul an. Dacă nu este posibilă expunerea zilnică la soare, se recomandă consumul unor cantități mai mari de vitamina D3 pe o perioadă îndelungată. Este vorba de 5.000-10.000 UI pe o perioadă de luni de zile, cu monitorizarea Vitaminei D3 în sânge, și anume 25 OH-vitamina D3 (forma de depozit). Valoarea ideală este de 50-100 ng/ml.

**Sedentarismul.** Efortul fizic constant joacă un rol protector esențial, prin efectele multiple ale acestuia. Persoanele foarte active fizic, mai ales în aer liber, au făcut până acum, în majoritatea cazurilor, forme ușoare de COVID-19.

**Stresul.** Trebuie luptat împotriva stresului, atât împotriva celui acut, cât mai ales împotriva stresului cronic. Stresul acut crește inflamația<sup>279 280</sup>, iar cel cronic, în plus, inhibă supresia interleukinelor inflamatorii precum IL6<sup>281</sup>, care contribuie major la furtuna de citokine ce pune în pericol viața omului. Cu alte cuvinte, cei supuși la un stres cronic mult mai greu vor putea controla inflamația, furtuna de citokine indusă de COVID-19, crescând astfel severitatea bolii.

De asemenea, stresul conduce la permeabilitate intestinală, factor important de inflamație, dar și de amplificare a efectului inflamator al COVID-19<sup>282</sup>. Evitați așadar, pe cât se poate, expunerea la mesajele mediatice, pentru că acestea susțin o stare psihologică negativă, sentimentul amenință-

rii permanente și, mai ales, frica obsesivă față de SARS-CoV-2, manifestată în cazurile de sinucideri ale celor care au aflat că au COVID-19. Stresul crește puternic inflamația în corp și chiar afectează plămânii. Astfel este pregătit terenul pentru o formă severă a bolii.

**Fumatul**<sup>283 284</sup> crește extrem de mult stresul oxidativ.

**Alimentația** bogată în grăsimi saturate, dulciuri și carbohidrați rapizi<sup>285</sup>.

**Alimentația bogată în proteine animale** – carne, lapte, brânză, ouă – crește inflamația, mai ales dacă alimentele sunt foarte prelucrate termic, conservate, afumate etc. Este utilă, în acest context, reducerea cantității de proteine animale și creșterea cantității de legume și fructe cât mai puțin preparate termic, pentru a beneficia de vitaminele și enzimele pe care le conțin. În acest context, postul intermitent sau postul cu apă, regulat, una-două zile pe săptămână, joacă un rol important în prevenirea formelor grave de COVID-19.

**Disbioza intestinală și intestinul permeabil**<sup>286</sup>. Inflamația cronică la nivelul intestinului provoacă adevărate găuri în mucoasă, permițând intrarea endotoxinelor bacteriene în sânge (substanțe cu structură de lipopolizaharide) și asocierea acestora cu proteinele *spike* (S) SARS-CoV-2 în amplificarea inflamației<sup>287</sup>. Preventiv, dar și terapeutic, în momentul în care apare boala, e important să se administreze acid butiric (un acid gras saturat cu lanț scurt) care reface sau consolidează mucoasa intestinală, precum și alte suplimente regenerative pe mucoasa intestinală (vitaminele liposolubile A, E, glutamină, extract de afine, argilă etc.).

**Infecțiile ascunse:** dentare<sup>288</sup>, amigdalene, ale sinusurilor, ale colonului (diverticulita), ale anexelor (ovare și trompe uterine), ale rinichilor etc. Aceste focare infecțioase cronice conțin bacterii anaerobe producătoare de toxine proinflamatorii care acționează în sinergie cu virusul SARS-CoV-2 pentru amplificarea inflamației.

**Intoxicația cu metale grele** predispune organismul la forme mai severe de COVID-19. Metalele grele contribuie la formarea biofilmelor bacteriene și fungice, la adăpostul cărora microorganismele proliferază, fără a putea fi distruse de sistemul imun sau de antibiotice. La persoanele suferinde de infecții cronice și boli degenerative trebuie luată în calcul o posibilă intoxicație cu metale grele și făcută din timp chelarea acestora<sup>289</sup>.

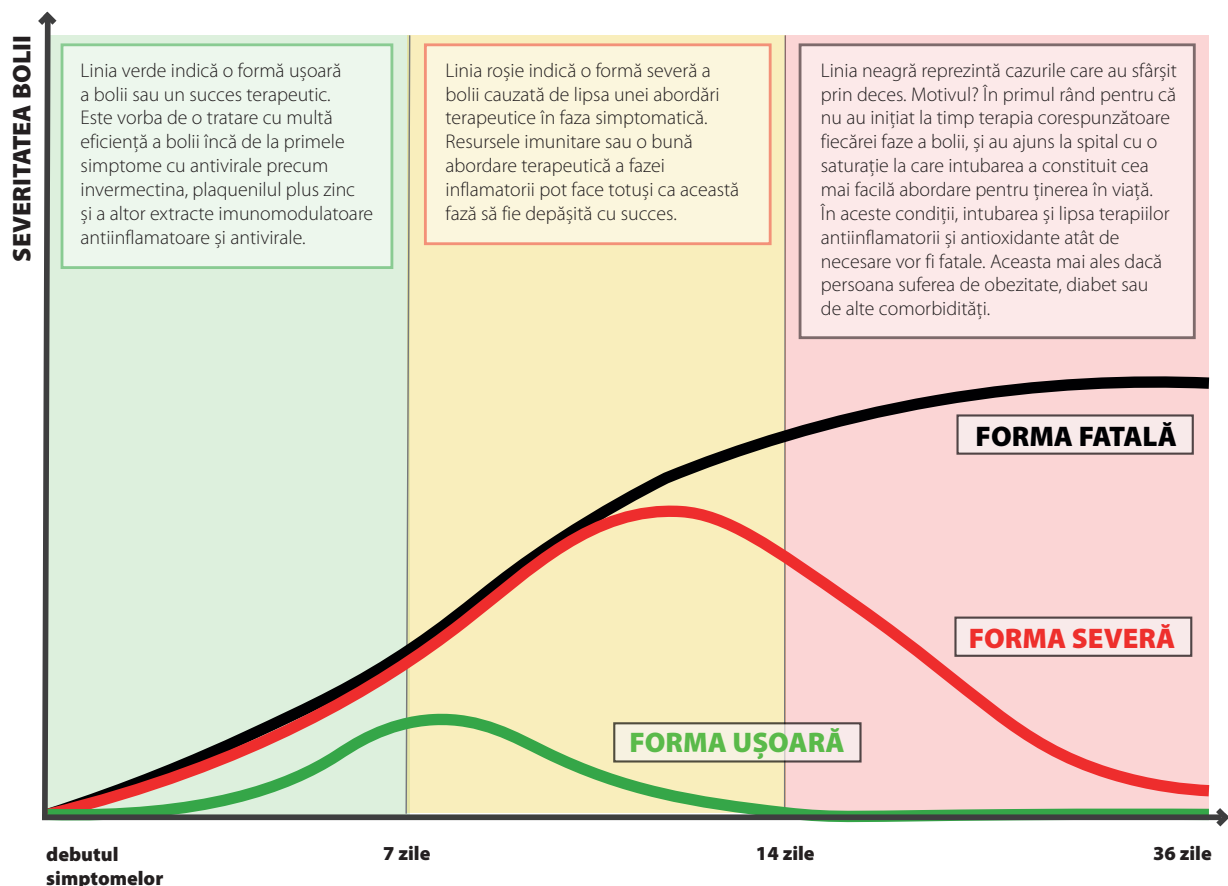
**Afecțiunile respiratorii cronice severe** (astm, boală pulmonară obstructivă cronică – BPOC –, micoze pulmonare – aspergiloza –, fibroze pulmo-

nare ocupaționale – azbestoza etc. – sau idiopatice) se pare că nu predispun prin ele însele la o evoluție severă a COVID-19, însă persoanele care suferă deja de insuficiență respiratorie cronică și care fac o formă agresivă de COVID-19 au mai puține mecanisme compensatorii pulmonare pentru a supraviețui bolii.

**Cancerul, bolile autoimune, afecțiunile cronice ale rinichilor sau ficatului** constituie un teren deja vulnerabil, pe care COVID-19 poate evolua mai sever.

**Inflamația cronică sau acută de orice fel.** O inflamație anterioară COVID-ului constituie unul dintre cei mai importanți factori de risc pentru această boală eminamente inflamatorie.

**Fig. 12: Severitatea bolii în funcție de factorii de risc și de conduita terapeutică**



## Recomandări pe perioada bolii

1. Aerul rece, curentul, în general, agravează rapid simptomele. Odată ce aveți primele simptome este bine să nu mai ieșiți din casă. Trebuie să vă feriți de orice fel de curent. Aerisiți camera, căci este nevoie de mult oxigen, dar să mergeți în timpul acesta în altă cameră. Să folosiți și aerisirea din bucătărie sau din hol, ținând continuu ușa deschisă la dormitor, dar cu geamul acestuia închis. Să nu fie curent! Aerul rece stimulează extrem de repede și de puternic inflamația. Am cunoscut persoane care, simțindu-se mai bine, au ieșit afară în aer rece și imediat după aceea li s-au agravat simptomele, nemaiputând să respire din cauza revenirii inflamației. Aerul rece poate scădea saturația cu câteva procente într-un timp foarte scurt.

În același context, feriți-vă să faceți baie sau duș și să stați ulterior în curent sau în aer puțin mai rece, căci, dacă ați trecut prin boală și vă vedeți deja la capăt de drum, puteți să o luați de la început. O prietenă apropiată, medic, după o astfel de experiență a intrat în spital și abia a scăpat cu ajutorul Tocilizumabului, a perfuziilor cu Vitamina C și a altor medicamente.

Pentru persoanele care au făcut o formă moderată sau severă de COVID-19, este recomandat să se ferească de aerul rece și de eforturile mari pentru încă o săptămână-două sau mai mult. De fapt, acest interval trebuie să fie proporțional cu severitatea bolii. Există riscul de a se reactiva inflamația.

2. **Persoanele supraponderale**, obeze sau diabetice trebuie să trateze cu mult mai multă atenție această boală. Dacă vor urma cele spuse până acum, vor face o formă mai ușoară. Altfel, se află într-un mare risc.

3. Pe perioada bolii, trebuie renunțat la tot ceea ce înseamnă **carbohidrați rapizi** (pâine albă, în general făinoase fără tărate, dulciuri sub orice formă). Trebuie înțeles faptul că replicarea rapidă a virusului, dar și eliberarea citokinelor care produc furtuna, se bazează, la fel ca și în cancer, pe glicoliză (arderea parțială și inefficientă a glucozei până la piruvat), și nu pe fosforilarea oxidativă. Așadar, pentru producerea aceleiași cantități de energie, exclusiv prin glicoliză, se consumă o cantitate de zeci de ori

mai mare de glucoză decât dacă ar fi folosită calea fosforilării oxidative la nivelul mitocondriilor. Prin urmare, eliminarea carbohidraților rapizi și a glucozei din alimentație este esențială. De asemenea, folosirea Metforminei sau a Berberinei în perioada celor două-trei săptămâni de COVID-19 ajută foarte mult. Oricum, cei care intră în starea inflamatorie trebuie urgent să înceapă tratamentul cu Metformin sau Berberină. Dieta săracă în dulciuri și carbohidrați rapizi, dar bogată în grăsimi sănătoase este se pare un mijloc de limitare a furtunii de citokine<sup>290</sup>.

4. În aceeași perioadă de timp, este important **consumul de lichide**, 2,5-3 l/zi, în funcție de greutate. Aceasta atât pentru a favoriza funcția renală, cât și pentru detoxifiere, căci SARS-CoV-2 produce o mulțime de toxine care trebuie eliminate rapid, pentru a nu afecta și mai mult funcțiile metabolice. Cu 30 de minute înaintea meselor, la distanță de cel puțin 2 ore de suplimente sau medicamente, se recomandă administrarea de absorbante digestive în cantitate mare: cărbune medicinal (5-10 tablete), argilă (1 linguriță) și zeolit (1-3 capsule), cu un pahar mare de apă.

5. Trebuie avută în vedere **eliminarea constipației** pe această perioadă. Este necesară curățarea colonului, căci, în cazul permeabilizării intestinului – existente sau ca efect al bolii –, toxinele din fecalele neeliminate vor ajunge în sânge în cantitate mare și vor agrava simptomele. Pentru aceasta, trebuie consumate fibre alimentare, psyllium, o cantitate mai mare de Vitamina C și de Clorură de magneziu, care au efecte laxative, iar dacă constipația nu cedează la nimic, este recomandată efectuarea zilnică a unei clisme cu ceai de mușetel sau de coada șoricelului.

6. Trebuie evitat **efortul fizic intens**, căci organismul este foarte slăbit, iar efortul poate agrava serios boala. Dar un efort fizic ușor este necesar și chiar recomandat zilnic, măcar 10-15 minute.

7. Este de preferat să evităm **contactul cu mass-media**, căci întreține un stres permanent prin știrile negative, fapt care va intensifica și întreține inflamația, deci va înrăutăți mult situația. Mai curând ar fi important ca în perioada carantinei să înmulțim pacea lăuntrică cu ajutorul rugăciunii și a lăsării în mâna lui Dumnezeu.

8. În ceea ce privește **alimentația**, fructele și legumele, ca și alimentele neprelucrate termic, acestea pot ajuta mult în COVID-19, evitând pe cât se poate proteinele animale. Din tot ceea ce înseamnă proteine animale, cele



mai recomandate în această boală sunt ouăle, iaurtul, în special kefirul pentru probioticele pe care le conține, peștele și supa de pui de țară<sup>291</sup>. De asemenea, se pare că alimentația mediteraneeană este una dintre cele mai indicate în această boală<sup>292</sup>.

Din ce în ce mai multe studii leagă microbiomul (suma tuturor populațiilor de bacterii intestinale) de starea de sănătate. În acest sens, s-a constatat că disbioza intestinală poate fi un important factor de risc în COVID-19. De asemenea, COVID-ul însuși poate contribui la această disbioză și permeabilitate intestinală, generându-se astfel un cerc vicios. Pentru susținerea microbiomului este recomandat să se consume alimente fermentate: varză murată sau murături, kombucha sau kefir de casă, alimente bogate în probiotice și o salată de crudități (rădăcină de țelină, pătrunjel, morcov), mere, usturoi, praz și ceapă, alimente foarte bogate în fibre solubile cu rol prebiotic, ce constituie hrana bacteriilor intestinale. Dacă este vorba de suplimentarea probioticelor, cel mai concentrat produs pe care îl cunoaștem este Pro EM san pur von Tisso, dar poate fi folosit oricare probiotic de foarte bună calitate<sup>293</sup>. Așadar, refacerea microbiomului trebuie să fie unul dintre cele mai importante obiective alimentare în perioada de prevenție și tratare a infecției cu SARS-CoV-2.



## În ce context terapeutic poate fi recomandată Azitromicina?

Din păcate, cei mai mulți pacienți, atunci când se confruntă cu febra în această boală, aleargă la antibiotice. Dacă nu scade cu Azitromicină, recurg la alte antibiotice, ochind practic o țintă falsă. De fapt, *prima* febră este una virală, și nu bacteriană. Așadar, în acest stadiu Azitromicina nu-și are rostul.

Cele mai noi studii<sup>294 295</sup> arată însă că Azitromicina este foarte puțin eficientă în COVID-19, chiar și când este vorba de o infecție bacteriană tipică, ceea ce se întâmplă, după studii, în 9-11% din cazuri. Eficiența ei se constată atunci când este administrată împreună cu Hidroxichloroquina. Sute de studii demonstrează acest lucru<sup>296 297 298 299</sup>. Există și *review-uri* ulterioare care contrazic și acest lucru<sup>300</sup>, dar nu putem să nu constatăm că metodologia acestora este viciată, tocmai pentru că exclud acele cercetări care constată eficiența tratamentului sinergic cu Hidroxichloroquină și Azitromicină.

Oricum, din punctul nostru de vedere, luând în seamă atât cercetările oneste, cât și observațiile medicilor cunoscuți care au luptat cu COVID-ul, Hidroxichloroquina (Plaquenilul) și Azitromicina luate împreună au un caracter antiviral destul de semnificativ. Umifenovirul (Arbidol sau Arpetol) sau Ivermectinul s-ar părea însă că sunt mult mai eficiente. Acestea oricum nu se contrazic unul pe celălalt, încât poate fi ales oricare dintre aceste antivirale sau o combinație a acestora în terapie în funcție, bineînțeles, de posibilitatea achiziționării acestora.

Dorim însă să subliniem faptul că Azitromicina, luată singură în faza virală, nu este o soluție, iar pentru faza inflamatorie, când se constată necesitatea unui antibiotic – febră ridicată peste 38-38,5 °C, care nu cedează după antiinflamatoare – mai curând sunt eficiente Augmentinul cu Doxiciclină sau Metronidazol sau alte antibiotice cu spectru larg ce se administrează injectabil (Cefalosporinele de generația a 3-a sau a 4-a cu Metronidazol sau Amikacină, Meropenemul cu Metronidazol sau Amikacină, Piperacilina/Tazobactam etc.).

## Rolul vitaminei D3 în COVID-19

Formele cele mai severe se manifestă la persoane care au niveluri reduse de vitamina D3<sup>301 302</sup>. „Există o puternică corelație între deficiența severă de vitamina D3 și rata mortalității de COVID-19 în Europa”<sup>303 304</sup>. Se pare că, într-adevăr, nivelurile reduse de Vitamina D3 reprezintă unul dintre cei mai puternici factori de predicție a unei forme severe de COVID-19<sup>305 306</sup>.

Cercetările mai recente insistă pe creșterea dozelor de Vitamina D3, pentru a preveni infecțiile și a amplifica răspunsul imun la boli precum Influenza și COVID-19. Astfel, sunt recomandate doze de 10.000 UI zilnic, pe o perioadă de câteva săptămâni, până crește semnificativ nivelul 5-hidroxi-vitaminei D3 (25-OH-D3), apoi o doză zilnică de 5.000 UI e suficientă. Obiectivul este de a crește nivelul 25-OH-D3 până la 40-60 ng/mL<sup>307</sup>. Acest nivel poate fi însă crescut până la 60-80 și chiar 100 ng/mL fără riscuri majore pentru sănătate.

Excepție fac un număr foarte mic de pacienți suferind de sarcoidoză, cunoscută sau latentă, la care dozele de încărcare cu Vitamina D3 sunt contraindicate, putând activa boala. Excepție fac și cei suferind de nefrocalcinoză (depuneri anormale de calciu în rinichi) sau hipercalcemie.

Întrucât însă riscul mortalității prin COVID-19 este mult mai mare la pacienții aflați în grupele vulnerabile, se poate recomanda o doză unică de 200.000 UI la debutul bolii, urmată de 10.000 UI zilnic, timp de câteva săptămâni, ca ulterior să se treacă la 5.000 UI. (Un studiu desfășurat în anul 2017 a constatat că o doză unică mare de vitamina D de 200.000 UI a atenuat semnificativ inflamația, fără nici un efect advers<sup>308</sup>.)

Într-un studiu realizat pe pacienți intubați, aflați în Terapie Intensivă, s-a constatat că, proporțional cu mărimea dozelor de Vitamina D administrate, scade timpul petrecut în Terapie Intensivă. La 100.000 UI administrate zilnic, timp de 5 zile, adică la un total de 500.000 UI, s-a observat o scădere până la jumătate a numărului de zile față de grupul de control<sup>309</sup>. Într-un alt studiu realizat tot pe pacienții de Terapie Intensivă intubați,

doza de 500.000 UI a condus la o creștere a hemoglobinei cu aproximativ 10% săptămânal<sup>310</sup>. Raportul 11.30 g/dL față de 8.19 g/dL la grupul de control, după numai 3 săptămâni, este un rezultat impresionant pentru cine știe cât de greu crește hemoglobina în condiții de Terapie Intensivă. Interesant este faptul că efectul a fost observat la administrarea a 500.000 UI, iar nu la 250.000 UI. Încă o dată se constată că dozele mari sunt mult mai eficiente. Pe baza acestor două studii, ar exista toate motivele să fie administrate doze mari, de 500.000 UI, bolnavilor intubați de la Terapie Intensivă. Aceasta mai cu seamă cu cât Vitamina D este deja considerată a fi un bun remediu pentru stoparea furtunii de citokine<sup>311</sup>.

Trebuie însă avut în vedere că este necesar consumul unei cantități mari de lichide în zilele administrării dozelor mari de Vitamina D și suplimentarea magneziului, pentru a inhiba formarea de calculi renali. Este extrem de utilă suplimentarea Clorurii de magneziu sau a magneziului citrat în doze de minim 300 mg Mg elemental pe zi (100 ml clorură de magneziu 2,5% sau 3 tablete de magneziu citrat 100 mg/zi). În plus, dacă Vitamina D3 este luată pe o perioadă mai lungă, este utilă Vitamina K2 (50-100 µg zilnic), care protejează, la fel ca și consumul de lichide, împotriva depunerii de calciu în rinichi sau în pereții arterelor.

Există și posibilitatea administrării intramusculare a unei doze unice de 100.000 UI sau 300.000 UI vitamina D3, care are o eliberare mai lentă și duce la o recuperare rapidă, fiind observată o creștere semnificativă a 25(OH)D, mult mai rapidă decât în cazul Vitaminei D3 orale.

### ATENȚIE!

- Trebuie consumată o cantitate mai mare de lichide pe zi în perioada dozelor mari de Vitamina D, plus magneziu în cantitate mare (300 mg/zi).
- Vitamina D și, în general, vitaminele liposolubile este bine să se ia după masă, de preferat după o masă bogată în grăsimi, care ajută la absorbția acestora.

## Rolul vitaminei C în COVID-19

Una dintre realizările pandemiei a fost popularizarea beneficiilor Vitaminei C în COVID-19, venită din partea medicilor chinezi, prin articole științifice și comunicate publice. Nu a fost ideea lor, ci, la rândul lor, au fost sfătuiți de câțiva oameni de știință și organizații axate pe promovarea beneficiilor Vitaminei C. Chinezii însă au fost suficient de cinstiți pentru a face cunoscute și altora aceste beneficii<sup>312</sup>, spre deosebire de lumea medicală din Occident, unde informațiile despre Vitamina C au fost imediat discreditate și ridiculizate, pur și simplu din rea intenție și fără nici o bază științifică. S-a folosit chiar blocarea directă a informațiilor despre Vitamina C în rețelele de socializare și în corespondența electronică.

Totuși, câțiva medici occidentali și o mulțime de oameni de bună credință, care nu fuseseră până atunci informați, au recepționat mesajul și au început să folosească cu mult succes dozele mari de Vitamina C în COVID-19.

În formele grave de COVID-19, este absolut esențială folosirea dozelor mari de Vitamina C pe cale intravenoasă. În același timp, calea orală nu trebuie niciodată neglijată, aceasta fiind cea mai la îndemână, accesibilă tuturor.

Profesorul Linus Pauling, considerat cel mai mare om de știință al secolului al XX-lea, părintele biologiei moleculare, fizician, chimist și biolog totodată, a consumat după propria mărturie 18 grame de vitamina C pe zi în ultimii zeci de ani de viață. În studiile sale citează cazul unui american bolnav de cancer care a consumat zilnic, mai mulți ani la rând, în jur de 100 grame de Vitamina C, pe cale orală.

Așadar, în cazul în care nu aveți acces la perfuzii cu Vitamina C, există posibilitatea administrării orale la fiecare oră a unei doze de câteva grame de Vitamina C. Rețineți că timpul de înjumătățire al Vitaminei C este de numai 20-30 minute, adică după 2 ore de la o doză, rămâne în sânge maxim a 16-a parte din doza administrată! Administrarea ei mai rară de 4 ore este inefficientă în infecțiile grave.

Și pentru că administrarea injectabilă, chiar și atunci când este posibilă, nu poate fi atât de frecventă (decât dacă se folosesc perfuziile continue de Vitamina C într-o secție de terapie intensivă) se recomandă administrarea orală cât mai frecventă, concomitent cu cea injectabilă.

Se preferă praful (pudra) de acid ascorbic, și nu comprimatele, care conțin mulți excipienți și devin scumpe în aceste cantități. La persoanele cu gastrită, în loc de acid ascorbic se va folosi Vitamina C alcalină (ascorbat de sodiu), cumpărat ca atare sau preparat prin amestecarea Vitaminei C cu bicarbonatul de sodiu în raport de 2 la 1 (2 părți de Vitamina C la o parte bicarbonat).

Atunci când este consumată o cantitate mai mare decât poate fi asimilată la un moment dat, apare diareea. Ea poate fi evitată prin divizarea dozei zilnice în porții mici și dese (maxim 3-4 grame o dată). Fiecare are o capacitate proprie de absorbție intestinală a Vitaminei C, care poate fi crescută în timp, prin obișnuință, adică prin antrenamentul de a lua doze zilnice de ordinul gramelor. Toți oamenii însă, în timpul bolilor severe, pot absorbi cantități mult mai mari de Vitamina C decât în starea lor normală de sănătate.

Vitamina C injectabilă este mult mai rapidă și mai eficientă în acțiunea antivirală, imunomodulatoare și antiinflamatoare, pentru că se pot atinge niveluri serice mult mai mari decât prin administrarea ei orală<sup>313</sup>, dar nu este accesibilă tuturor. Iar atunci când este accesibilă, este absolut esențial să se administreze și ea în mai multe doze pe parcursul zilei, de exemplu la maxim 6 ore în infecțiile severe. Și întotdeauna, atunci când bolnavul nu este în comă, administrarea injectabilă va fi completată de administrarea orală cât mai frecventă de Vitamina C, pentru a asigura un nivel seric constant.

Celulele imune (leucocitele) sunt, alături de celulele glandelor suprarenale, cele mai mari consumatoare de Vitamina C în organism. Funcționarea lor, în absența Vitaminei C, este inefficientă și duce la eliberarea unei cantități mari de radicali liberi care nu pot fi neutralizați, producându-se astfel leziuni extinse ale țesuturilor proprii, în încercarea leucocitelor de a distruge virusurile și alți invadatori<sup>314</sup>.

Un rol esențial joacă Vitamina C în COVID prin protecția endoteliului vaselor de sânge<sup>315 316 317</sup>.

Vitamina C în doze mari distruge virusurile în mod direct, prin mecanism prooxidativ. În doze mici și repetate, care asigură un nivel seric constant crescut, are efecte antiinflamatoare și antioxidante față de țesuturile proprii.

Scade proteina C reactivă, care este puternic crescută în cazul COVID-19, unul dintre cei mai importanți markeri proinflamatorii<sup>318</sup>. Inhibă, de asemenea, enzima COX 2<sup>319</sup>, cu rol important în procesele inflamatorii.

Dozele mari intravenoase de Vitamina C reduc amplitudinea furtunii de citokine, recomandând-o astfel pentru toți cei care au intrat în faza hiperinflamației<sup>320</sup>.

Nu în ultimul rând, Vitamina C inhibă efectul proinflamator al lipopolizaharidelor care sunt implicate în producerea furtunii de citokine în COVID-19<sup>321</sup>.

Prin aceste efecte și multe altele, vitamina C scade riscul furtunii de citokine care distruge plămânii și alte organe.

### ATENȚIE!

- Pentru dozele mari intravenoase de Vitamina C, ar trebuie testat nivelul Glucozo-6 Fostat-Dehidrogenazei (G6PD, o enzimă care metabolizează Vitamina C în eritrocite). Dacă această enzimă are un nivel mic, determinat genetic de anumite mutații (foarte rare, mai frecvente în zona mediteraneeană decât la noi și la bărbați mai des decât la femei), există riscul unor reacții adverse, când sunt administrate doze mai mari de 12-15 grame intravenos, și anume: apare hemoliza eritrocitelor, mai ușoară sau mai severă în funcție de severitatea deficitului enzimatic și de cantitatea de vitamina C administrată.
- Dacă enzima se găsește în cantitate normală, se pot administra până la 50 grame de două ori pe zi fără riscuri. Studiile de siguranță demonstrează că administrarea de până la 1.5 g/kilogram corp nu dă efecte adverse semnificative<sup>322</sup>.
- În cazul în care nu se poate face testarea, iar viața omului este în pericol, se poate începe cu administrarea a 12.5 gr. de Vitamina C și se crește zilnic doza, până se ajunge la 25 grame. Aceasta doar dacă nu se observă anumite neplăceri la administrare care indică existența hemolizei (urină de culoare roșie, colorația galben-icterică a pielii și conjunctivelor).
- Majoritatea persoanelor care suferă de deficit de G6PD își cunosc deja diagnosticul, deoarece au suferit în trecut reacții hemolitice la administrarea altor medicamente.



## Referințe

- 1 Liu, Xiaoyan, et al. „Therapeutic effects of dipyridamole on COVID-19 patients with coagulation dysfunction.” MedRxiv (2020).
- 2 Aliter, Kholoud F., and Rami A. Al-Horani. „Potential Therapeutic Benefits of Dipyridamole in COVID-19 Patients.” Current pharmaceutical design (2020).
- 3 Chi, Gerald, et al. „Venous thromboembolism among hospitalized patients with COVID-19 undergoing thromboprophylaxis: a systematic review and meta-analysis.” Journal of clinical medicine 9.8 (2020): 2489.
- 4 Self, Wesley H., et al. „Procalcitonin as a marker of etiology in adults hospitalized with community-acquired pneumonia.” Clinical Infectious Diseases 65.2 (2017): 183-190.
- 5 Masiá, Mar, et al. „Procalcitonin for selecting the antibiotic regimen in outpatients with low-risk community-acquired pneumonia using a rapid point-of-care testing: A single-arm clinical trial.” PloS one 12.4 (2017): e0175634.
- 6 Singh, Sheetu, et al. „Nasopharyngeal wash in preventing and treating upper respiratory tract infections: Could it prevent COVID-19?.” Lung India 37.3 (2020): 246.
- 7 <https://medium.com/@dr.deepak.golwalkar/methylene-blue-dosage-for-patients-for-prophylaxis-71aee5f979f6>.
- 8 Alamdari, Daryoush Hamidi, et al. „Application of methylene blue-vitamin C–N-acetyl cysteine for treatment of critically ill COVID-19 patients, report of a phase-I clinical trial.” European Journal of Pharmacology 885 (2020): 173494.
- 9 Henry, Marc, et al. „A cohort of cancer patients with no reported cases of SARS-CoV-2 infection: the possible preventive role of Methylene Blue.” Substantia (2020): 888-888.
- 10 Bojadzic, Damir, Oscar Alcazar, and Peter Buchwald. „Methylene Blue Inhibits In Vitro the SARS-CoV-2 Spike–ACE2 Protein-Protein Interaction–A Mechanism That Can Contribute to Its Antiviral Activity Against COVID-19.” bioRxiv (2020).



- 11 Ghahestani, Seyyed Mohammad, et al. „Methylene blue may have a role in the treatment of COVID-19.” *Medical Hypotheses* 144 (2020): 110163.
- 12 Yu B, Jin C, Zhang J, Wu H, Zhou X, Yao H, et al. Methylene blue photochemical treatment as a reliable SARS-CoV-2 plasma virus inactivation method for blood safety and convalescent plasma therapy for the COVID-19 outbreak. 2020.
- 13 Henry M, Summa M, Patrick L, Schwartz L. A cohort of cancer patients with no reported cases of SARS-CoV-2 infection: the possible preventive role of Methylene Blue. *Substantia*. 2020:888.
- 14 Caruso, Arturo Armone, Antonio Del Prete, and Antonio Ivan Lazzarino. „Hydrogen peroxide and viral infections: a literature review with research hypothesis definition in relation to the current covid-19 pandemic.” *Medical Hypotheses* (2020): 109910.
- 15 Vergara-Buenaventura, Andrea, and Carmen Castro-Ruiz. „The Use of mouthwashes against COVID-19 in dentistry.” *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* (2020).
- 16 Peng, Xian, et al. „Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice.” *International Journal of Oral Science* 12.1 (2020): 1-6.
- 17 Sharma, Luxita. „Immunomodulatory Effect and Supportive Role of Traditional Herbs, Spices and Nutrients in Management of COVID-19.” (2020).
- 18 Kumar, Anuj, et al. „Identification of phytochemical inhibitors against main protease of COVID-19 using molecular modeling approaches.” *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* just-accepted (2020): 1-21.
- 19 Asif, Muhammad, et al. „COVID-19 and therapy with essential oils having antiviral, anti-inflammatory, and immunomodulatory properties.” *Inflammopharmacology* (2020): 1-9.
- 20 Eggers, Maren, et al. „In vitro bactericidal and virucidal efficacy of povidone-iodine gargle/mouthwash against respiratory and oral tract pathogens.” *Infectious diseases and therapy* 7.2 (2018): 249-259.
- 21 Eggers, Maren, Markus Eickmann, and Juergen Zorn. „Rapid and effective virucidal activity of povidone-iodine products against Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) and modified vaccinia virus Ankara (MVA).” *Infectious diseases and therapy* 4.4 (2015): 491-501.

- 22 Kariwa, Hiroaki, Nobuhiro Fujii, and Ikuo Takashima. „Inactivation of SARS coronavirus by means of povidone-iodine, physical conditions, and chemical reagents.” *Japanese Journal of Veterinary Research* 52.3 (2004): 105-112.
- 23 Kirk-Bayley, Justin, et al. „The Use of Povidone Iodine Nasal Spray and Mouthwash During the Current COVID-19 Pandemic May Protect Healthcare Workers and Reduce Cross Infection.” Available at SSRN 3563092 (2020).
- 24 Mady, Leila J., et al. „Consideration of povidone-iodine as a public health intervention for COVID-19: Utilization as “Personal Protective Equipment” for frontline providers exposed in high-risk head and neck and skull base oncology care.” *Oral Oncology* 105 (2020): 104724.
- 25 Challacombe, S.J., et al. „Povidone iodine.” *British Dental Journal* 228.9 (2020): 656-657.
- 26 Shintake, Tsumoru. „Possibility of Disinfection of SARS-CoV-2 (COVID-19) in Human Respiratory Tract by Controlled Ethanol Vapor Inhalation.” arXiv preprint arXiv:2003.12444 (2020).
- 27 <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?pg=1&load=cart&id=NCT03826303>.
- 28 Manning, Thomas J., et al. „Should ethanol be considered a treatment for COVID-19?.” *Revista da Associação Médica Brasileira* 66.9 (2020): 1169-1171.
- 29 <https://methylene-blue.conzapp.com/methylene-blue-dosage-for-patients-for-prophylaxis>.
- 30 Micallef, Joëlle, Thomas Soeiro, and Annie-Pierre Jonville Béra. „COVID-19 and NSAIDs: Primum non nocere.” *Therapie* (2020).
- 31 Sestili, Piero, and Carmela Fimognari. „Paracetamol-Induced Glutathione Consumption: Is There a Link With Severe COVID-19 Illness?.” *Frontiers in Pharmacology* 11 (2020): 1597.
- 32 Bruce, Eilidh, et al. „Prior routine use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and important outcomes in hospitalised patients with COVID-19.” *Journal of clinical medicine* 9.8 (2020): 2586.
- 33 Uppuluri, Ellen M., and Nancy L. Shapiro. „Development of pulmonary embolism in a nonhospitalized patient with COVID-19 who did not receive venous thromboembolism prophylaxis.” *American Journal of Health-System Pharmacy* 77.23 (2020): 1957-1960.

- 34 Oudkerk, Matthijs, et al. „Diagnosis, prevention, and treatment of thromboembolic complications in COVID-19: report of the National Institute for Public Health of the Netherlands.” *Radiology* (2020): 201629.
- 35 Aryal, Madan Raj, et al. „Venous Thromboembolism in COVID-19: Towards an Ideal Approach to Thromboprophylaxis, Screening, and Treatment.” *Current Cardiology Reports* 22.7 (2020): 1-5.
- 36 Kasinathan, Ganesh, and Jameela Sathar. „Haematological manifestations, mechanisms of thrombosis and anti-coagulation in COVID-19 disease: A review.” *Annals of Medicine and Surgery* (2020).
- 37 Dobesh, Paul P., and Toby C. Trujillo. „Coagulopathy, Venous Thromboembolism, and Anticoagulation in Patients with COVID-19.” *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* (2020).
- 38 Farge, Dominique, et al. „International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer.” *The Lancet Oncology* 17.10 (2016): e452-e466.
- 39 Edalatifard, Maryam, et al. „Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial.” *European Respiratory Journal* (2020).
- 40 Salton F, Confalonieri P, Santus P et al. Prolonged low-dose methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia. *medRxiv* 2020.
- 41 Fadel R, Morrison AR, Vahia A et al. Early course corticosteroids in hospitalized patients with COVID-19. *medRxiv* 2020.
- 42 Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020.
- 43 Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020.
- 44 Fernandez-Cruz A, Ruiz-Antoran B, Gomez AM et al. Impact of glucocorticocoid treatment in SARS-CoV-2 infection mortality: A retrospective controlled cohort study. *medRxiv* 2020.

- 45 Marik, Paul. „EVMS critical care COVID-19 management protocol.” Norfolk, VA: Eastern Virginia Medical School (2020).
- 46 Chen, Xudan, et al. „Associations of clinical characteristics and treatment regimens with the duration of viral RNA shedding in patients with COVID-19.” *International Journal of Infectious Diseases* 98 (2020): 252-260.
- 47 Xu, Kaijin, et al. „Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with COVID-19.” *Clinical Infectious Diseases* (2020).
- 48 Fernandez-Cruz, Ana, et al. „IMPACT OF GLUCOCORTICOID TREATMENT IN SARS-COV-2 INFECTION MORTALITY: A RETROSPECTIVE CONTROLLED COHORT STUDY.” *medRxiv* (2020).
- 49 Cano, Edison J., et al. „Impact of Corticosteroids in COVID-19 Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis.” *Chest* (2020).
- 50 Bartoletti, Michele, et al. „Efficacy of corticosteroid treatment for hospitalized patients with severe COVID-19: a multicentre study.” *Clinical Microbiology and Infection* (2020).
- 51 Li, Sijia, Zhigang Hu, and Xinyu Song. „High-dose but not low-dose corticosteroids potentially delay viral shedding of patients with COVID-19.” *Clinical Infectious Diseases* (2020).
- 52 Bartoletti, Michele, et al. „Efficacy of corticosteroid treatment for hospitalized patients with severe COVID-19: a multicentre study.” *Clinical Microbiology and Infection* (2020).
- 53 Idem.
- 54 Lagier, Jean-Christophe, et al. „Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France: A retrospective analysis.” *Travel medicine and infectious disease* 36 (2020): 101791.
- 55 Scholz, Martin, Roland Derwand, and Vladimir Zelenko. „COVID-19 outpatients—early risk-stratified treatment with zinc plus low dose hydroxychloroquine and azithromycin: a retrospective case series study.” (2020).
- 56 Carlucci, Philip, et al. „Hydroxychloroquine and azithromycin plus zinc vs hydroxychloroquine and azithromycin alone: outcomes in hospitalized COVID-19 patients.” *medRxiv* (2020).
- 57 Liu, Yingxia, et al. „Anti-hypertensive Angiotensin II receptor blockers associated to mitigation of disease severity in elderly COVID-19 patients.” *medRxiv* (2020).

- 58 Lam, Katherine W., et al. „Continued in-hospital ACE inhibitor and ARB use in hypertensive COVID-19 patients is associated with positive clinical outcomes.” *The Journal of Infectious Diseases* (2020).
- 59 Acanfora, Domenico, et al. „Nepriylsin inhibitor–angiotensin II receptor blocker combination (sacubitril/valsartan): rationale for adoption in SARS-CoV-2 patients.” *European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy* (2020).
- 60 Elkahouloun, Abdel G., and Juan M. Saavedra. „Candesartan could ameliorate the COVID-19 cytokine storm.” *Biomedicine & Pharmacotherapy* 131 (2020): 110653.
- 61 Marin, Gustavo H. „Facts and reflections on COVID-19 and anti-hypertensives drugs.” *Drug discoveries & therapeutics* 14.2 (2020): 105-106.
- 62 Schlesinger, Naomi, Bonnie L. Firestein, and Luigi Brunetti. „Colchicine in COVID-19: an old drug, new use.” *Current Pharmacology Reports* 6.4 (2020): 137-145.
- 63 Jiang P. Does hypomagnesemia impact on the outcome of patients admitted to the intensive care unit? A systematic review and meta-analysis. *Shock* 2019; 47:288-95.
- 64 Lee CY, Jan WC, Tsai PS, Huang CJ. Magnesium sulfate mitigates acute lung injury in endotoxemia rats. *J Trauma* 2011; 70:1177-85.
- 65 Marik, Paul E. „Hydrocortisone, ascorbic acid and thiamine (HAT therapy) for the treatment of sepsis. Focus on ascorbic acid.” *Nutrients* 10.11 (2018): 1762.
- 66 Barabutis, Nektarios, et al. „Hydrocortisone and ascorbic acid synergistically prevent and repair lipopolysaccharide-induced pulmonary endothelial barrier dysfunction.” *Chest* 152.5 (2017): 954-962.
- 67 Iglesias, Jose, et al. „Outcomes of Metabolic Resuscitation Using Ascorbic Acid, Thiamine, and Glucocorticoids in the Early Treatment of Sepsis.” *Chest* (2020).
- 68 Wang, Ying, et al. „Effects of different ascorbic acid doses on the mortality of critically ill patients: a meta-analysis.” *Annals of intensive care* 9.1 (2019): 58.
- 69 Han, Jenny E., et al. „High dose vitamin D administration in ventilated intensive care unit patients: a pilot double blind randomized controlled trial.” *Journal of clinical & translational endocrinology* 4 (2016): 59-65.
- 70 Sauñe, Patricia Merab, et al. „Methylprednisolone pulse therapy: An alternative management of severe COVID-19.” *Respiratory Medicine Case Reports* 31 (2020): 101221.



- 71 Von Ardenne, Manfred. Oxygen multistep therapy: physiological and technical foundations. Thieme, 1990.
- 72 Pourahmad, Ramtin, Bobak Moazzami, and Nima Rezaei. „Efficacy of Plasmapheresis and immunoglobulin replacement therapy (IVIG) on patients with COVID-19.” *SN Comprehensive Clinical Medicine* (2020): 1-5.
- 73 Balagholi, Sahar, et al. „Potential of therapeutic plasmapheresis in treatment of COVID-19 patients: Immunopathogenesis and coagulopathy.” *Transfusion and Apheresis Science* (2020): 102993.
- 74 Turgutkaya, Atakan, Irfan Yavasoglu, and Zahit Bolaman. „The Application Of Plasmapheresis For Covid-19 Patients.” *Therapeutic Apheresis and Dialysis* (2020).
- 75 Kamal, Marwa, et al. „Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations.” *International Journal of Clinical Practice* (2020): e13746.
- 76 Khalaf, Marwa, et al. „Prevalence and Predictors of Persistent Symptoms after Clearance of SARS-CoV-2 Infection: A Report from Egypt.” (2020).
- 77 Mo, Xiaoneng, et al. „Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge.” *European Respiratory Journal* 55.6 (2020).
- 78 George, Peter M., et al. „Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia.” *Thorax* 75.11 (2020): 1009-1016.
- 79 Vasarmidi, Eirini, et al. „Pulmonary fibrosis in the aftermath of the COVID-19 era.” *Experimental and therapeutic medicine* 20.3 (2020): 2557-2560.
- 80 Combet, Margot, et al. „Rapid onset honeycombing fibrosis in spontaneously breathing patient with Covid-19.” *European Respiratory Journal* 56.2 (2020).
- 81 Burnham, Ellen L., et al. „Chest computed tomography features are associated with poorer quality of life in acute lung injury survivors.” *Critical care medicine* 41.2 (2013): 445.
- 82 Wijeratne, Tissa, and Sheila Crewther. „Post-COVID 19 Neurological Syndrome (PCNS); a novel syndrome with challenges for the global neurology community.” *Journal of the Neurological Sciences* 419 (2020).
- 83 Bo, Hai-Xin, et al. „Posttraumatic stress symptoms and attitude toward crisis mental health services among clinically stable patients with COVID-19 in China.” *Psychological medicine* (2020): 1-2.
- 84 Kempuraj, Duraisamy, et al. „COVID-19, mast cells, cytokine storm, psychological stress, and neuroinflammation.” *The Neuroscientist* 26.5-6 (2020): 402-414.

- 85 Serrano-Castro, P. J., et al. „Impact of SARS-CoV-2 infection on neurodegenerative and neuropsychiatric diseases: a delayed pandemic?.” *Neurología (English Edition)* (2020).
- 86 Gasecka, Aleksandra, et al. «Thrombotic Complications in Patients with COVID-19: Pathophysiological Mechanisms, Diagnosis, and Treatment.» *Cardiovascular drugs and therapy* (2020): 1-15.
- 87 Siddiqi, Hasan K., Peter Libby, and Paul M. Ridker. „COVID-19–A vascular disease.” *Trends in Cardiovascular Medicine* (2020).
- 88 Lu, Yiping, et al. „Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients—an MRI-based 3-month follow-up study.” *EClinicalMedicine* 25 (2020): 100484.
- 89 Marik, Paul. „EVMS critical care COVID-19 management protocol.” Norfolk, VA: Eastern Virginia Medical School (2020).
- 90 Brosnahan, Shari B., et al. „COVID-19 pneumonia hospitalizations followed by re-presentation for presumed thrombotic event.” *Chest* 158.4 (2020): 1665-1668.
- 91 Bajaj, Navkaranbir S., et al. „Extended prophylaxis for venous thromboembolism after hospitalization for medical illness: a trial sequential and cumulative meta-analysis.” *PLoS medicine* 16.4 (2019): e1002797.
- 92 Gharaee-Kermani, M., et al. „Recent advances in molecular targets and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: focus on TGF $\beta$  signaling and the myofibroblast.” *Current medicinal chemistry* 16.11 (2009): 1400-1417.
- 93 Coward, William R., Gauri Saini, and Gisli Jenkins. „The pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis.” *Therapeutic advances in respiratory disease* 4.6 (2010): 367-388.
- 94 Pulivendala, Gauthami, Swarna Bale, and Chandraiah Godugu. „Honokiol: A polyphenol neolignan ameliorates pulmonary fibrosis by inhibiting TGF- $\beta$ /Smad signaling, matrix proteins and IL-6/CD44/STAT3 axis both in vitro and in vivo.” *Toxicology and Applied Pharmacology* 391 (2020): 114913.
- 95 Ricca, Chiara, et al. „Vitamin D inhibits the epithelial-mesenchymal transition by a negative feedback regulation of TGF- $\beta$  activity.” *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 187 (2019): 97-105.
- 96 Ashrafizadeh, Milad, et al. „Resveratrol Modulates Transforming Growth Factor-Beta (TGF- $\beta$ ) Signaling Pathway for Disease Therapy:



- A New Insight into Its Pharmacological Activities." *Biomedicines* 8.8 (2020): 261.
- 97 Nakamura, Toshinobu, et al. „Attenuation of transforming growth factor- $\beta$ -stimulated collagen production in fibroblasts by quercetin-induced Heme oxygenase-1." *American journal of respiratory cell and molecular biology* 44.5 (2011): 614-620.
  - 98 Liu, Liang-Chih, et al. „EGCG inhibits transforming growth factor- $\beta$ -mediated epithelial-to-mesenchymal transition via the inhibition of Smad2 and Erk1/2 signaling pathways in nonsmall cell lung cancer cells." *Journal of agricultural and food chemistry* 60.39 (2012): 9863-9873.
  - 99 Park, Gyuman, et al. „Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate suppresses collagen production and proliferation in keloid fibroblasts via inhibition of the STAT3-signaling pathway." *Journal of Investigative Dermatology* 128.10 (2008): 2429-2441.
  - 100 Gray, Alana L., et al. „The polyphenols (-)-epigallocatechin-3-gallate and luteolin synergistically inhibit TGF- $\beta$ -induced myofibroblast phenotypes through RhoA and ERK inhibition." *PLoS One* 9.10 (2014): e109208.
  - 101 Felton, Valerie M., Zea Borok, and Brigham C. Willis. „N-acetylcysteine inhibits alveolar epithelial-mesenchymal transition." (2009): L805-L812.
  - 102 Alayev, Anya, Sara Malka Berger, and Marina K. Holz. „Resveratrol as a novel treatment for diseases with mTOR pathway hyperactivation." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1348.1 (2015): 116-123.
  - 103 Jiang, Hao, et al. „Resveratrol downregulates PI3K/Akt/mTOR signaling pathways in human U251 glioma cells." *Journal of experimental therapeutics & oncology* 8.1 (2009): 25.
  - 104 Brito, Paula M., et al. „Resveratrol inhibits the mTOR mitogenic signaling evoked by oxidized LDL in smooth muscle cells." *Atherosclerosis* 205.1 (2009): 126-134.
  - 105 Bruning, Ansgar. „Inhibition of mTOR signaling by quercetin in cancer treatment and prevention." *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)* 13.7 (2013): 1025-1031.
  - 106 Zhou, Hongyu, Christopher S Beevers, and Shile Huang. „The targets of curcumin." *Current drug targets* 12.3 (2011): 332-347.
  - 107 Beevers, Christopher S., et al. „Curcumin disrupts the Mammalian target of rapamycin-raptor complex." *Cancer research* 69.3 (2009): 1000-1008.

- 108 Zhang, Qunzhou, et al. „Green tea extract and (-)-epigallocatechin-3-gallate inhibit mast cell-stimulated type I collagen expression in keloid fibroblasts via blocking PI-3K/Akt signaling pathways.” *Journal of investigative dermatology* 126.12 (2006): 2607-2613.
- 109 Anastasiu, Nitharnie, et al. „Evidence that low-dose, long-term genistein treatment inhibits oestradiol-stimulated growth in MCF-7 cells by down-regulation of the PI3-kinase/Akt signalling pathway.” *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 116.1-2 (2009): 50-55.
- 110 Reinke, Aaron, et al. „Caffeine targets TOR complex I and provides evidence for a regulatory link between the FRB and kinase domains of Tor1p.” *Journal of Biological Chemistry* 281.42 (2006): 31616-31626.
- 111 Chen, Ruiyong, et al. „The Outcomes of Hyperbaric Oxygen Therapy to severe and critically ill patients with COVID-19 pneumonia.” Available on: <https://oxycamaras.com.br/wp-content/uploads/2020/04/Outcome-of-HBOT-to-COVID19.pdf>. pdf. pdf. pdf. pdf. pdf. [Last accessed on 2020 Sep 20]. Back to cited text 7 (2020).
- 112 Ghosh, Gaurab. „COVID-19 and HBOT: A conceptual standpoint.” *Journal of Marine Medical Society* 22.3 (2020): 133.
- 113 Fernández-Cuadros, Marcos Edgar, et al. „Effect of Rectal Ozone (O<sub>3</sub>) in Severe COVID-19 Pneumonia: Preliminary Results.” *SN Comprehensive Clinical Medicine* 2.9 (2020): 1328-1336.
- 114 Wu, Junping, et al. „Recovery of Four COVID-19 Patients via Ozonated Autohemotherapy.” *The Innovation* 1.3 (2020): 100060.
- 115 Razzaq, Husham A., et al. „Utilization of ozone as a complementary therapy for COVID-19 patients.” *Int J Psychosocial Rehab* 24.7 (2020): 10577-10588.
- 116 Fajnzylber, Jesse, et al. “SARS-CoV-2 viral load is associated with increased disease severity and mortality.” *Nature communications* 11.1 (2020): 1-9.
- 117 Zou, Lirong, et al. „SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients.” *New England Journal of Medicine* 382.12 (2020): 1177-1179.
- 118 Wölfel, Roman, et al. «Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019.» *Nature* 581.7809 (2020): 465-469.
- 119 Berishvili, Ekaterine, et al. „Treatment of COVID-19 Pneumonia: the Case for Placenta-derived Cell Therapy.” *Stem cell reviews and reports* (2020): 1-8.

- 120 Vetter, Pauline, et al. „Daily Viral Kinetics and Innate and Adaptive Immune Response Assessment in COVID-19: a Case Series.” *Mosphere* 5.6 (2020).
- 121 Vetter, Pauline, et al. „Daily Viral Kinetics and Innate and Adaptive Immune Response Assessment in COVID-19: a Case Series.” *Mosphere* 5.6 (2020).
- 122 Zheng, Shufa, et al. „Viral load dynamics and clinical disease severity in patients with SARS-CoV-2 infection.” (2020).
- 123 Tjendra, Youley, et al. „Predicting disease severity and outcome in COVID-19 patients: a review of multiple biomarkers.” *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 144.12 (2020): 1465-1474.
- 124 Soraya, Gita Vita, and Zulvikar Syambani Ulhaq. „Crucial Laboratory Parameters in COVID-19 Diagnosis and Prognosis: An Updated Meta-Analysis.” *Medicina Clinica* (2020).
- 125 Azkur, Ahmet Kursat, et al. „Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19.” *Allergy* 75.7 (2020): 1564-1581.
- 126 Laing, Adam G., et al. „A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis.” *Nature medicine* 26.10 (2020): 1623-1635.
- 127 Qian, Guo-Qing, et al. „Epidemiologic and Clinical Characteristics of 91 Hospitalized Patients with COVID-19 in Zhejiang, China: A retrospective, multi-centre case series.” *QJM: An International Journal of Medicine* (2020).
- 128 Chen, Ruchong, et al. „Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China.” *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2020).
- 129 Gong, Jiao, et al. „A tool to early predict severe corona virus disease 2019 (COVID-19): a multicenter study using the risk nomogram in Wuhan and Guangdong, China.” *Clinical infectious diseases* (2020).
- 130 Tan, Li, et al. „Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study.” *Signal transduction and targeted therapy* 5.1 (2020): 1-3.
- 131 Tan, Chaochao, et al. „C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early.” *Journal of Medical Virology* (2020).
- 132 Ahnach, Maryame, et al. „C-reactive protein as an early predictor of COVID-19 severity.” *Journal of Medical Biochemistry* 39.4 (2020): 500.

- 133 Liu, Fang, et al. „Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19.” *Journal of Clinical Virology* (2020): 104370.
- 134 Chen, Luke YC, et al. „Confronting the controversy: Interleukin-6 and the COVID-19 cytokine storm syndrome.” (2020).
- 135 Lin, Zhi, et al. „Serum ferritin as an independent risk factor for severity in COVID-19 patients.” *Journal of Infection* 81.4 (2020): 647-679.
- 136 Tural Onur, Seda, et al. „Could ferritin level be an indicator of COVID-19 disease mortality?.” *Journal of medical virology* (2020).
- 137 Chen, Xiao-Yun, et al. „Lactate dehydrogenase elevations is associated with severity of COVID-19: a meta-analysis.” *Critical Care* 24.1 (2020): 1-3.
- 138 Shi, Qiao, et al. „Clinical characteristics of 101 non-surviving hospitalized patients with COVID-19: A single center, retrospective study.” *medRxiv* (2020).
- 139 Zhang, Xiaonan, et al. „Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19.” *Nature* 583.7816 (2020): 437-440.
- 140 Huang, Yongsheng, et al. „A cohort study of 676 patients indicates D-dimer is a critical risk factor for the mortality of COVID-19.” *PLoS One* 15.11 (2020): e0242045.
- 141 Spiezia, Luca, et al. „COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure.” *Thrombosis and haemostasis* 120.6 (2020): 998.
- 142 Han, Huan, et al. „Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection.” *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 1.ahead-of-print (2020).
- 143 Jin, Xin, et al. „The values of coagulation function in COVID-19 patients.” *medRxiv* (2020).
- 144 Ji, Mengyao, et al. „Characteristics of disease progress in patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China.” *Epidemiology & Infection* (2020): 1-13.
- 145 Li, Xun, et al. „Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: a retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China.” *International Journal of Infectious Diseases* (2020).
- 146 Zhou, Fei, et al. „Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.” *The lancet* (2020).

- 147 Lippi, Giuseppe, Carl J. Lavie, and Fabian Sanchis-Gomar. „Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis.” *Progress in cardiovascular diseases* (2020).
- 148 Sandoval, Yader, James L. Januzzi Jr, and Allan S. Jaffe. „Cardiac troponin for the diagnosis and risk-stratification of myocardial injury in COVID-19: JACC Review Topic of the Week.” *Journal of the American college of cardiology* (2020).
- 149 Chen, Tao, et al. „Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study.” *Bmj* 368 (2020).
- 150 Xiong, Yong, et al. „Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients.” *Emerging microbes & infections* 9.1 (2020): 761-770.
- 151 Zhou, Yaqing, et al. „Clinical and Autoimmune Characteristics of Severe and Critical Cases of COVID-19.” *Clinical and Translational Science* (2020).
- 152 Zhang, Bicheng, et al. „Clinical characteristics of 82 death cases with COVID-19.” *MedRxiv* (2020).
- 153 Liao, Danying, et al. „Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study.” *The Lancet Haematology* 7.9 (2020): e671-e678.
- 154
- 155 Wang, Zhongliang, et al. “Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China.” *Clinical infectious diseases* (2020).
- 156 Luo, Xiaomin, et al. “Characteristics of patients with COVID-19 during epidemic ongoing outbreak in Wuhan, China.” *MedRxiv* (2020).
- 157 Caly, Leon, et al. „The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro.” *Antiviral research* (2020): 104787.
- 158 Schmith, Virginia D., Jie Zhou, and Lauren RL Lohmer. „The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19.” *Clinical Pharmacology & Therapeutics* (2020).
- 159 Gorial, Faiq I., et al. „Effectiveness of ivermectin as add-on therapy in COVID-19 management (pilot trial).” *medRxiv* (2020).
- 160 Rajter, Juliana Cepelowicz, et al. „Use of Ivermectin Is Associated With Lower Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: The ICON Study.” *Chest* (2020).



- 161 Scheim, David. „Ivermectin for COVID-19 treatment: clinical response at quasi-threshold doses via hypothesized alleviation of CD147-mediated vascular occlusion.” Available at SSRN 3636557 (2020).
- 162 Elgazzar, Ahmed, et al. „Efficacy and Safety of Ivermectin for Treatment and prophylaxis of COVID-19 Pandemic.” (2020).
- 163 Yu, Bo, Dao Wen Wang, and Chenze Li. „Hydroxychloroquine application is associated with a decreased mortality in critically ill patients with COVID-19.” medRxiv (2020).
- 164 Alexandre Lopez, Gary Duclos, Bruno Pastene, Karine Bezulier, Romain Guilhaumou, Caroline Solas, Laurent Zieleskiewicz, Marc Leone Effects of Hydroxychloroquine on Covid-19 in Intensive Care Unit Patients: Preliminary Results International Journal of Antimicrobial Agents, Volume 56, Issue 5, 2020, Article 106136.
- 165 Sen, Soma, Ann Werner, and Aditya Shekhar. „Within a large healthcare system, the incidence of positive COVID-19 results and mortality are lower in patients on chronic hydroxychloroquine therapy.” Drugs & Therapy Perspectives (2020): 1.
- 166 H.-P. Piepho ‘Influence of conflicts of interest on public positions in the COVID-19 era, the case of Gilead Sciences’ by Roussel and Raoult (2020) New Microbes and New Infections, Volume 37, 2020, Article 100730.
- 167 Yu, Bo, et al. „Low dose of hydroxychloroquine reduces fatality of critically ill patients with COVID-19.” Science China Life Sciences (2020): 1-7.
- 168 Membrillo, F.J.; Ramírez-Olivencia, G.; Estébanez, M.; de Dios, B.; Herrero, M.D.; Mata, T.; Borobia, A.M.; Gutiérrez, C.; Simón, M.; Ochoa, A.; Martínez, Y.; Aguirre, A.; Alcántara, F.D.A.; Fernández-González, P.; López, E.; Valle, P.; Campos, S.; Navarro, M.; Ballester, L.E. Early Hydroxychloroquine Is Associated with an Increase of Survival in COVID-19 Patients: An Observational Study. Preprints 2020, 2020050057 (doi: 10.20944/preprints202005.0057.v2).
- 169 Derwand, R., and M. Scholz. „Does zinc supplementation enhance the clinical efficacy of chloroquine/hydroxychloroquine to win today's battle against COVID-19?.” Medical Hypotheses (2020): 109815.
- 170 Scholz, Martin, Roland Derwand, and Vladimir Zelenko. „COVID-19 outpatients—early risk-stratified treatment with zinc plus low dose hydroxychloroquine and azithromycin: a retrospective case series study.” (2020).

- 171 Shittu, Mujeeb Olushola, and Olufemi Ifeoluwa Afolami. „Improving the efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 may require zinc additives-A better synergy for future COVID-19 clinical trials.” *Infez Med* 28.2 (2020): 192-197.
- 172 Scholz, Martin, Roland Derwand, and Vladimir Zelenko. „COVID-19 outpatients—early risk-stratified treatment with zinc plus low dose hydroxychloroquine and azithromycin: a retrospective case series study.” (2020).
- 173 Scholz, Martin, Roland Derwand, and Vladimir Zelenko. „COVID-19 outpatients—early risk-stratified treatment with zinc plus low dose hydroxychloroquine and azithromycin: a retrospective case series study.” (2020).
- 174 Mather, Jeffrey F., Richard L. Seip, and Raymond G. McKay. „Impact of famotidine use on clinical outcomes of hospitalized patients with COVID-19.” *The American Journal of Gastroenterology* (2020).
- 175 Janowitz, Tobias, et al. „Famotidine use and quantitative symptom tracking for COVID-19 in non-hospitalised patients: a case series.” *Gut* (2020).
- 176 Freedberg, Daniel E., et al. „Famotidine use is associated with improved clinical outcomes in hospitalized COVID-19 patients: A propensity score matched retrospective cohort study.” *Gastroenterology* (2020).
- 177 Malone, Robert W., et al. „COVID-19: Famotidine, histamine, mast cells, and mechanisms.” (2020).
- 178 Pathania, Yashdeep Singh. „Urticaria and COVID-19 infection: a critical appraisal.” *Journal of Dermatological Treatment* (2020): 1-1.
- 179 Hogan II, Reed B., et al. „Dual-histamine receptor blockade with cetirizine-famotidine reduces pulmonary symptoms in COVID-19 patients.” *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 63 (2020): 101942.
- 180 Eldanasory, Omar Abdelhay, et al. „Histamine release theory and roles of antihistamine in the treatment of cytokines storm of COVID-19.” *Travel medicine and infectious disease* (2020).
- 181 Malek, Alexandre E., Bruno Granwehr, and Dimitrios P. Kontoyiannis. „Doxycycline as a Potential Partner of COVID-19 Therapies.” (2020): e00864.
- 182 Alam, Mohammud M., et al. „Clinical outcomes of early treatment with doxycycline for 89 high-risk COVID-19 patients in long-term care facilities in New York.” *Cureus* 12.8 (2020).



- 183 Cadegiani, Flavio A., Carlos G. Wambier, and Andy Goren. „Spironolactone: An Anti-androgenic and Anti-hypertensive Drug That May Provide Protection Against the Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Induced Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) in COVID-19.” *Frontiers in medicine* 7 (2020): 453.
- 184 Cadegiani, Flávio A. „Can spironolactone be used to prevent COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome in patients with hypertension?.” *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 318.5 (2020): E587-E588.
- 185 Edalatifard M, Akhtari M, Salehi M, Naderi Z, Jamshidi A, Mostafaei S. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalized severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *Eur Respir J* 2020.
- 186 Rubio, José Luis Callejas, et al. „Effectiveness of corticoid pulses in patients with cytokine storm syndrome induced by SARS-CoV-2 infection.” *Medicina Clínica (English Edition)* 155.4 (2020): 159-161.
- 187 Selvaraj, Vijairam, et al. „Short-term dexamethasone in Sars-CoV-2 patients.” *RI Med J* 103.6 (2020): 39-43.
- 188 So, Clara, et al. „High-dose, short-term corticosteroids for ARDS caused by COVID-19: a case series.” *Respirology Case Reports* 8.6 (2020): e00596.
- 189 Schlesinger, Naomi, Bonnie L. Firestein, and Luigi Brunetti. „Colchicine in COVID-19: an old drug, new use.” *Current Pharmacology Reports* 6.4 (2020): 137-145.
- 190 Scarsi, Mirko, et al. „Association between treatment with colchicine and improved survival in a single-centre cohort of adult hospitalised patients with COVID-19 pneumonia and acute respiratory distress syndrome.” *Annals of the rheumatic diseases* 79.10 (2020): 1286-1289.
- 191 Mansouri, Nahal, et al. „Successful treatment of Covid-19 associated cytokine release syndrome with colchicine. A case report and review of literature.” *Immunological investigations* (2020): 1-7.
- 192 Papadopoulos, Christodoulos, et al. „Colchicine as a potential therapeutic agent against cardiovascular complications of COVID-19: an exploratory review.” *SN Comprehensive Clinical Medicine* (2020): 1-11.
- 193 Lopes, Maria Isabel F., et al. „Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: an interim analysis of a randomized, double-blinded, placebo controlled clinical trial.” *medRxiv* (2020).

- 194 Brunetti, Luigi, et al. „Colchicine to Weather the Cytokine Storm in Hospitalized Patients with COVID-19.” *Journal of clinical medicine* 9.9 (2020): 2961.
- 195 Pinzón, Miguel Alejandro, et al. „Clinical Outcome of Patients with COVID-19 Pneumonia Treated with Corticosteroids and Colchicine in Colombia.” (2020).
- 196 Della-Torre, Emanuel, et al. „Treating COVID-19 with colchicine in community healthcare setting.” *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)* (2020).
- 197 Criado, Paulo R., et al. „Chronic spontaneous urticaria exacerbation in a patient with COVID-19: rapid and excellent response to omalizumab.” *International Journal of Dermatology* (2020).
- 198 Hogan II, Reed B., et al. „Dual-histamine receptor blockade with cetirizine-famotidine reduces pulmonary symptoms in COVID-19 patients.” *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 63 (2020): 101942.
- 199 Reiter, Russel J., et al. „Therapeutic Algorithm for Use of Melatonin in Patients With COVID-19.” *Frontiers in Medicine* 7 (2020): 226.
- 200 Tan, Dunxian X., and Ruediger Hardeland. „Potential utility of melatonin in deadly infectious diseases related to the overreaction of innate immune response and destructive inflammation: focus on COVID-19.” *Melatonin Research* 3.1 (2020): 120-143.
- 201 Reiter, Russel J., et al. „Melatonin Inhibits COVID-19-induced Cytokine Storm by Reversing Aerobic Glycolysis in Immune Cells: A Mechanistic Analysis.” *Medicine in Drug Discovery* 6 (2020): 100044.
- 202 Shneider, Alex, Aleksandr Kudriavtsev, and Anna Vakhrusheva. „Can melatonin reduce the severity of COVID-19 pandemic?.” *International Reviews of Immunology* (2020): 1-10.
- 203 Zhang, Rui, et al. „COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment.” *Life sciences* (2020): 117583.
- 204 Kleszczyński, Konrad, et al. „Clinical Trials for Use of Melatonin to Fight against COVID-19 Are Urgently Needed.” *Nutrients* 12.9 (2020): 2561.
- 205 Biancatelli, Ruben Manuel Luciano Colunga, et al. „Melatonin for the treatment of sepsis: the scientific rationale.” *Journal of Thoracic Disease* 12.Suppl 1 (2020): S54.
- 206 Tan, Dun-Xian, and Rüdiger Hardeland. „Estimated doses of melatonin for treating deadly virus infections: Focus on COVID-19.” *Melatonin Research* 3.3 (2020): 276-296.

- 207 Kleszczyński, Konrad, et al. „Clinical Trials for Use of Melatonin to Fight against COVID-19 Are Urgently Needed.” *Nutrients* 12.9 (2020): 2561.
- 208 Wallace, Taylor C. „Combating COVID-19 and building immune resilience: a potential role for magnesium nutrition?.” *Journal of the American College of Nutrition* 39.8 (2020): 685-693.
- 209 Tang, Chuan-Feng, et al. „Possibility of magnesium supplementation for supportive treatment in patients with COVID-19.” *European Journal of Pharmacology* (2020): 173546.
- 210 Yang, Qunfang, et al. „Magnesium isoglycyrrhizinate ameliorates radiation-induced pulmonary fibrosis by inhibiting fibroblast differentiation via the p38MAPK/Akt/Nox4 pathway.” *Biomedicine & Pharmacotherapy* 115 (2019): 108955.
- 211 Nielsen, Forrest H. „Magnesium deficiency and increased inflammation: current perspectives.” *Journal of inflammation research* 11 (2018): 25.
- 212 Hussain, Zahid, et al. „Exploring recent developments to improve antioxidant, anti-inflammatory and antimicrobial efficacy of curcumin: A review of new trends and future perspectives.” *Materials science and engineering: C* 77 (2017): 1316-1326.
- 213 Lopresti, Adrian L., Sean D. Hood, and Peter D. Drummond. „Multiple antidepressant potential modes of action of curcumin: a review of its anti-inflammatory, monoaminergic, antioxidant, immune-modulating and neuroprotective effects.” *Journal of psychopharmacology* 26.12 (2012): 1512-1524.
- 214 Singh, Kajal. „Potential role of Curcumin against viral infections with a view on structure and pathogenesis of COVID-19.” *AIJR Preprints* (2020).
- 215 Suresh, Padmanaban S. „Curcumin and Coagulopathy in the COVID19 Era.” *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 35.4 (2020): 504-505.
- 216 Derosa, Giuseppe, et al. „A role for quercetin in coronavirus disease 2019 (COVID-19).” *Phytotherapy Research* (2020).
- 217 Aucoin, Monique, et al. „The effect of quercetin on the prevention or treatment of COVID-19 and other respiratory tract infections in humans: A rapid review.” *Advances in Integrative Medicine* (2020).
- 218 Colunga Biancatelli, Ruben Manuel Luciano, et al. „Quercetin and vitamin C: an experimental, synergistic therapy for the prevention and treatment of SARS-CoV-2 related disease (COVID-19).” *Frontiers in immunology* 11 (2020): 1451.

- 219 Omar, Sekiou, et al. „In-Silico Identification of Potent Inhibitors of COVID-19 Main Protease (Mpro) and Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) from Natural Products: Quercetin, Hispidulin, and Cirsimaritin Exhibited Better Potential Inhibition than Hydroxy-Chloroquine Against COVID-19 Main Protease Active Site and ACE2.” (2020).
- 220 Schettig, Robert, et al. „COVID-19 Patient with Multifocal Pneumonia and Respiratory Difficulty Resolved Quickly: Possible Antiviral and Anti-Inflammatory Benefits of Quercinex (Nebulized Quercetin-NAC) as Adjuvant.” *Advances in Infectious Diseases* 10.3 (2020): 45-55.
- 221 Pawar, Anil, and Amit Pal. „Molecular and functional resemblance of dexamethasone and quercetin: A paradigm worth exploring in dexamethasone-nonresponsive COVID-19 patients.” *Phytotherapy Research* (2020).
- 222 Lu, Nu T., et al. „A phase I dose escalation study demonstrates quercetin safety and explores potential for bioflavonoid antivirals in patients with chronic hepatitis C.” *Phytotherapy Research* 30.1 (2016): 160-168.
- 223 Han, Meilan K., et al. „Randomised clinical trial to determine the safety of quercetin supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease.” *BMJ Open Respiratory Research* 7.1 (2020).
- 224 Varma, Vivek, Shweta Parwe, and Milind Nisargandha. „Systematic review of anti-viral & immunomodulatory potential of Ashwagandha (*Withania Somnifera*. Linn) in light of covid-19 pandemic.”
- 225 Gendrot, Mathieu, et al. „Antimalarial artemisinin-based combination therapies (ACT) and COVID-19 in Africa: In vitro inhibition of SARS-CoV-2 replication by mefloquine-artesunate.” *International journal of infectious diseases* 99 (2020): 437-440.
- 226 Krishna, Sanjeev, et al. „Repurposing antimalarials to tackle the COVID-19 pandemic.” *Trends in Parasitology* (2020).
- 227 Bae, Joon-Yong, et al. „Pyronaridine and artesunate are potential antiviral drugs against COVID-19 and influenza.” *bioRxiv* (2020).
- 228 in, Yanrong, et al. „Clinical study of artesunate in the treatment of coronavirus disease 2019.” *Zhonghua wei zhong bing ji jiu yi xue* 32.4 (2020): 417-420.
- 229 Lee, Craig R., and Darryl C. Zeldin. „Resolvin infectious inflammation by targeting the host response.” *New England Journal of Medicine* 373.22 (2015): 2183-2185.

- 230 Serhan, Charles N. „Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology.” *Nature* 510.7503 (2014): 92-101.
- 231 M.M. Rogero, Md.C. Leão, T.M. Santana, M.Vd.M.B. Pimentel, G.C.G. Carlini, T.F.F. da Silveira, R.C. Gonçalves, I.A. Castro. Potential benefits and risks of omega-3 fatty acids supplementation to patients with COVID-19, *Free Radic. Biol. Med.*, 156 (2020): 190-199.
- 232 Weill, Pierre, et al. „May omega-3 fatty acid dietary supplementation help reduce severe complications in Covid-19 patients?.” *Biochimie* (2020).
- 233 Hammock, Bruce D., et al. „Eicosanoids: the Overlooked Storm in COVID-19?.” *The American journal of pathology* (2020).
- 234 Moghaddam, Arash, et al. „Selenium deficiency is associated with mortality risk from COVID-19.” *Nutrients* 12.7 (2020): 2098.
- 235 Hiffler, Laurent, and Benjamin Rakotoambinina. „Selenium and RNA virus interactions: Potential implications for SARS-CoV-2 infection (COVID-19).” *Frontiers in Nutrition* 7 (2020): 164.
- 236 Anderson, George. „Psychological Stress and Covid-19: Interactions with Gut Microbiome and Circadian Rhythm in Driving Symptom Severity.” (2020).
- 237 Sarkar, Priyanka, Sudarshana Borah, and H. K. Sharma. „Can microbial SCFA, Butyrate be the alternate Savior against COVID-19.” *Curr. Trends Pharm. Res* 7.1 (2020): 11-14.
- 238 Alsharif, Khalaf F., et al. „Oleuropein protects against lipopolysaccharide-induced sepsis and alleviates inflammatory responses in mice.” *IUBMB life* 72.10 (2020): 2121-2132.
- 239 Ahamad, Javed, et al. „Oleuropein: A natural antioxidant molecule in the treatment of metabolic syndrome.” *Phytotherapy Research* 33.12 (2019): 3112-3128.
- 240 Vijayan, Ramachandran, and Samudrala Gourinath. „Structure-based inhibitor screening of natural products against NSP15 of SARS-CoV-2 revealed Thymopentin and Oleuropein as potent inhibitors.” *arXiv e-prints* (2020): arXiv-2007.
- 241 De Flora, Silvio, Roumen Balansky, and Sebastiano La Maestra. „Rationale for the use of N-acetylcysteine in both prevention and adjuvant therapy of COVID-19.” *The FASEB Journal* (2020).
- 242 Joao Pedro de Paula Bertoli, Matheus Augusto Schulz, Rodrigo Ribeiro e Silva, Júlia Opolski Nunes da Silva, Matheus Leite Ramos de Souza,



- Jean Carl Silva Obesity in patients with gestational diabetes: Impact on newborn outcomes *Obesity Medicine*, Volume 20, 2020, Article 100296.
- 243 Crouse, Andrew, et al. „Metformin use is associated with reduced mortality in a diverse population with COVID-19 and diabetes.” *medRxiv* (2020).
- 244 Bramante, Carolyn, et al. „Observational study of metformin and risk of mortality in patients hospitalized with Covid-19.” *MedRxiv* (2020).
- 245 Indra Wijaya, Rizky Andhika, Ian Huang Hypercoagulable state in COVID-19 with diabetes mellitus and obesity: Is therapeutic-dose or higher-dose anti-coagulant thromboprophylaxis necessary? *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, Volume 14, Issue 5 (2020): 1241-1242.
- 246 Kow, Chia Siang, and Syed Shahzad Hasan. „Mortality risk with preadmission metformin use in patients with COVID-19 and diabetes: A meta-analysis.” *Journal of medical virology* (2020).
- 247 Anderson, George, and Russel J. Reiter. „Melatonin: Roles in influenza, Covid-19, and other viral infections.” *Reviews in Medical Virology* 30.3 (2020): e2109.
- 248 Richard Boulon, Matthieu Blanchet, Matthieu Lemasson, Andrew Vaillant, Patrick Labonté Characterization of the antiviral effects of REP 2139 on the HBV lifecycle in vitro *Antiviral Research*, Volume 183, 2020, Article 104853.
- 249 The Effect of Berberine on Intestinal Function and Inflammatory Mediators in Severe Patients With Covid-19.
- 250 Menegazzi, Marta, et al. „Protective Effect of Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) in Diseases with Uncontrolled Immune Activation: Could Such a Scenario Be Helpful to Counteract COVID-19?.” *International journal of molecular sciences* 21.14 (2020): 5171.
- 251 Tripathi, Manish Kumar, et al. „Identification of bioactive molecule from *Withania somnifera* (Ashwagandha) as SARS-CoV-2 main protease inhibitor.” *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* (2020): 1-14.
- 252 Varma, Vivek, Shweta Parwe, and Milind Nisargandha. „Systematic review of anti-viral & immunomodulatory potential of Ashwagandha (*Withania Somnifera*. Linn) in light of covid-19 pandemic.”
- 253 AL-jumaili, Miqdam M. Obaid, Fahad KY Al-dulaimi, and Mohammed A. Ajeel. „The Role of *Ganoderma lucidum* Uptake on Some Hematological and Immunological Response in Patients with Coronavirus (COVID-19).” *Systematic Reviews in Pharmacy* 11.8 (2020): 537-541.

- 254 Moskowitz A, Andersen LW, Cocchi MN, et al. Thiamine as a renal protective agent in septic shock. a secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(5):737-741.
- 255 Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. Hydrocortisone, vitamin C and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: a retrospective before-after study. *Chest*. 2017;151(6):1229-38.
- 256 Woolum JA, Abner EL, Kelly A, Thompson Bastin ML, Morris PE, Flannery AH. Effect of thiamine administration on lactate clearance and mortality in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2018; 46:1747-52.
- 257 Obi, J., et al. „Treating sepsis with vitamin C, thiamine, and hydrocortisone: Exploring the quest for the magic elixir.” *Journal of Critical Care* 57 (2020): 231-239.
- 258 Mallat, Jihad, Malcolm Lemyze, and Didier Thevenin. „Do not forget to give thiamine to your septic shock patient!.” *Journal of thoracic disease* 8.6 (2016): 1062.
- 259 Vatsalya, Vatsalya, et al. „Therapeutic Prospects for Th-17 Cell Immune Storm Syndrome and Neurological Symptoms in COVID-19: Thiamine Efficacy and Safety, In-vitro Evidence and Pharmacokinetic Profile.” *medRxiv* (2020).
- 260 Ha, C., L. T. Miller, and N. I. Kerkvliet. „The effect of vitamin B6 deficiency on cytotoxic immune responses of T cells, antibodies, and natural killer cells, and phagocytosis by macrophages.” *Cellular immunology* 85.2 (1984): 318-329.
- 261 Rail, Laura C., and Simin Nikbin Meydani. „Vitamin B6 and immune competence.” *Nutrition reviews* 51.8 (1993): 217-225.
- 262 Doke, Shoko, et al. „Effects of vitamin B6 deficiency on cytokine levels and lymphocytes in mice.” *Bioscience, biotechnology, and biochemistry* 62.5 (1998): 1008-1010.
- 263 Lee, Ga Young, and Sung Nim Han. „The role of vitamin E in immunity.” *Nutrients* 10.11 (2018): 1614.
- 264 Wu, Dayong, and Simin Nikbin Meydani. „Age-associated changes in immune function: impact of vitamin E intervention and the underlying mechanisms.” *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets*



- (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders) 14.4 (2014): 283-289.
- 265 Li, Rong, et al. „Revealing the targets and mechanisms of vitamin A in the treatment of COVID-19.” *Aging* (Albany NY) 12.15 (2020): 15784.
  - 266 Richardson, David P., and Julie A. Lovegrove. „Nutritional status of micronutrients as a possible and modifiable risk factor for COVID-19: a UK perspective.” *British Journal of Nutrition* (2020): 1-7.
  - 267 Smits, Saskia L., et al. „Exacerbated innate host response to SARS-CoV in aged non-human primates.” *PLoS Pathog* 6.2 (2010): e1000756.
  - 268 Aiello A, Farzaneh F, Candore G, Caruso C, Davinelli S, Gambino CM, et al. Immunosenescence and its hallmarks: How to oppose aging strategically? A review of potential options for therapeutic intervention. *Front Immunol*. 2019; 10 (SEP): 1-19.
  - 269 Gao, Feng, et al. „Obesity is a risk factor for greater COVID-19 severity.” *Diabetes Care* (2020).
  - 270 Zhou, Yue, et al. „Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19).” *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* (2020): e3377.
  - 271 Pettit, Natasha N., et al. „Obesity is associated with increased risk for mortality among hospitalized patients with COVID-19.” *Obesity* 28.10 (2020): 1806-1810.
  - 272 Hussain, Abdulzahra, et al. „Obesity and mortality of COVID-19. Meta-analysis.” *Obesity research & clinical practice* (2020).
  - 273 Pranata, Raymond, et al. „Body mass index and outcome in patients with COVID-19: A dose–response meta-analysis.” *Diabetes & metabolism* (2020).
  - 274 Williamson, Elizabeth, et al. „OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients.” *MedRxiv* (2020).
  - 275 Li, Long-quan, et al. „COVID-19 patients’ clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis.” *Journal of medical virology* 92.6 (2020): 577-583.
  - 276 Mohamed, Mohamed S., Thiago C. Moulin, and Helgi B. Schiöth. „Sex differences in COVID-19: the role of androgens in disease severity and progression.” *Endocrine* (2020): 1-6.

- 277 Wang, Jing, and Wen Meng. „COVID-19 and diabetes: the contributions of hyperglycemia.” *Journal of Molecular Cell Biology* (2020).
- 278 Mauvais-Jarvis, Franck. „Aging, male sex, obesity, and metabolic inflammation create the perfect storm for COVID-19.” *Diabetes* 69.9 (2020): 1857-1863.
- 279 Christine M. McInnis, Diana Wang, Danielle Gianferante, Luke Hanlin, Xuejie Chen, Myriam V. Thoma, Nicolas Rohleder Response and habituation of pro- and anti-inflammatory gene expression to repeated acute stress *Brain, Behavior, and Immunity*, Volume 46 (2015): 237-248.
- 280 Judith E. Carroll, Sheldon Cohen, Anna L. Marsland Early childhood socioeconomic status is associated with circulating interleukin-6 among mid-life adults *Brain, Behavior, and Immunity*, Volume 25, Issue 7 (2011): 1468-1474.
- 281 Miller, Gregory E., Sheldon Cohen, and A. Kim Ritchey. „Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: a glucocorticoid-resistance model.” *Health psychology* 21.6 (2002): 531.
- 282 Anderson, George. „Psychological Stress and Covid-19: Interactions with Gut Microbiome and Circadian Rhythm in Driving Symptom Severity.” (2020).
- 283 Reddy, Rohin K., et al. „The effect of smoking on COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis.” *Journal of medical virology* (2020).
- 284 Vardavas, Constantine I., and Katerina Nikitara. „COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence.” *Tobacco induced diseases* 18 (2020).
- 285 Butler, Michael J., and Ruth M. Barrientos. „The impact of nutrition on COVID-19 susceptibility and long-term consequences.” *Brain, Behavior, and Immunity* (2020).
- 286 Belančić, Andrej. „Gut microbiome dysbiosis and endotoxemia- Additional pathophysiological explanation for increased COVID-19 severity in obesity.” *Obesity Medicine* 20 (2020): 100302.
- 287 Petruk, Ganna, et al. „SARS-CoV-2 Spike protein binds to bacterial lipopolysaccharide and boosts proinflammatory activity.” *bioRxiv* (2020).
- 288 Pitones-Rubio, Viviana, et al. „Is periodontal disease a risk factor for severe COVID-19 illness?.” *Medical hypotheses* 144 (2020): 109969.
- 289 Skalny, Anatoly V., et al. „Toxic metal exposure as a possible risk factor for COVID-19 and other respiratory infectious diseases.” *Food and Chemical Toxicology* 146 (2020): 111809.

- 290 Sukkar, Samir Giuseppe, and Matteo Bassetti. „Induction of ketosis as a potential therapeutic option to limit hyperglycemia and prevent cytokine storm in COVID-19.” *Nutrition* 79 (2020): 110967.
- 291 de Faria Coelho-Ravagnani, Christianne, et al. „Dietary recommendations during the COVID-19 pandemic.” *Nutrition Reviews* (2020).
- 292 Angelidi, Angeliki M., et al. „Mediterranean diet as a nutritional approach for COVID-19.” *Metabolism-Clinical and Experimental* (2020).
- 293 [https://shop.tisso.de/Pro\\_EM\\_san\\_pur\\_von\\_Tisso](https://shop.tisso.de/Pro_EM_san_pur_von_Tisso)
- 294 Rodríguez-Molinero, Alejandro, et al. „Observational study of azithromycin in hospitalized patients with COVID-19.” *PloS one* 15.9 (2020): e0238681.
- 295 Seabra, Gabriela, et al. „Azithromycin Use in COVID-19 Patients: Implications on the Antimicro-bial Resistance.”
- 296 Li, Chunfeng, and Genhong Cheng. „Will Hydroxychloroquine Still Be a Game-Changer for COVID-19 by Combining Azithromycin?.” *Frontiers in immunology* 11 (2020): 1969.
- 297 Arshad, Samia, et al. „Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19.” *International journal of infectious diseases* 97 (2020): 396-403.
- 298 Gautret, Philippe, et al. „Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial.” *International journal of antimicrobial agents* (2020): 105949.
- 299 Dahly, Darren, Simon Gates, and Tim Morris. „Statistical review of hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label nonrandomized clinical trial.” Preprint. Posted online 23 (2020).
- 300 Furtado, Remo HM, et al. „Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial.” *The Lancet* 396.10256 (2020): 959-967.
- 301 Lau, Frank H., et al. „Vitamin D insufficiency is prevalent in severe COVID-19.” *medRxiv* (2020).
- 302 Israel, Ariel, et al. „The link between vitamin D deficiency and Covid-19 in a large population.” *medRxiv* (2020).
- 303 Pugach, Isaac Z., and Sofya Pugach. „Strong correlation between prevalence of severe vitamin D deficiency and population mortality rate from COVID-19 in Europe.” *medRxiv* (2020).

- 304 Ilie, Petre Cristian, Simina Stefanescu, and Lee Smith. „The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality.” *Aging Clinical and Experimental Research* (2020): 1-4.
- 305 Daneshkhah, Ali, et al. „The Role of Vitamin D in Suppressing Cytokine Storm in COVID-19 Patients and Associated Mortality.” *medRxiv* (2020).
- 306 Radujkovic, Aleksandar, et al. „Vitamin D Deficiency and Outcome of COVID-19 Patients.” *Nutrients* 12.9 (2020): 2757.
- 307 Grant, William B., et al. „Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths.” *Nutrients* 12.4 (2020): 988.
- 308 Scott JF, Das LM, Ahsanuddin S, et al. Oral Vitamin D Rapidly Attenuates Inflammation from Sunburn: An Interventional Study. *J Invest Dermatol.* 2017; 137 (10): 2078-2086.
- 309 Han, Jenny E., et al. „High dose vitamin D administration in ventilated intensive care unit patients: a pilot double blind randomized controlled trial.” *Journal of clinical & translational endocrinology* 4 (2016): 59-65.
- 310 Smith, Ellen M., et al. „High-Dose Vitamin D3 Administration Is Associated With Increases in Hemoglobin Concentrations in Mechanically Ventilated Critically Ill Adults: A Pilot Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial.” *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 42.1 (2018): 87-94.
- 311 Daneshkhah, Ali, et al. „The possible role of Vitamin D in suppressing cytokine storm and associated mortality in COVID-19 patients.” *MedRxiv* (2020).
- 312 Cheng, Richard Z. „Can early and high intravenous dose of vitamin C prevent and treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)?.” *Medicine in Drug Discovery* 5 (2020): 100028.
- 313 de Melo, Adriana Franozo, and Mauricio Homem-de-Mello. „High-dose intravenous vitamin C may help in cytokine storm in severe SARS-CoV-2 infection.” *Critical Care* 24.1 (2020): 1-2.
- 314 Van Gorkom, Gwendolyn NY, et al. „Influence of vitamin C on lymphocytes: an overview.” *Antioxidants* 7.3 (2018): 41.
- 315 May, James M., and Zhi-Chao Qu. „Ascorbic acid prevents oxidant-induced increases in endothelial permeability.” *Biofactors* 37.1 (2011): 46-50.

- 316 Han, Min, et al. „Ascorbate protects endothelial barrier function during septic insult: Role of protein phosphatase type 2A.” *Free Radical Biology and Medicine* 48.1 (2010): 128-135.
- 317 May, James M., and Zhi-Chao Qu. „Ascorbic acid prevents increased endothelial permeability caused by oxidized low density lipoprotein.” *Free radical research* 44.11 (2010): 1359-1368.
- 318 Jafarnejad, Sadegh, et al. „A meta-analysis of randomized control trials: the impact of vitamin C supplementation on serum CRP and serum hs-CRP concentrations.” *Current pharmaceutical design* 24.30 (2018): 3520-3528.
- 319 Lee, Seung Koo, et al. „Vitamin C suppresses proliferation of the human melanoma cell SK-MEL-2 through the inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) expression and the modulation of insulin-like growth factor II (IGF-II) production.” *Journal of cellular physiology* 216.1 (2008): 180-188.
- 320 Boretti, Alberto, and Bimal Krishna Banik. „Intravenous vitamin C for reduction of cytokines storm in acute respiratory distress syndrome.” *PharmaNutrition* (2020): 100190.
- 321 Härtel, Christoph, et al. «Effects of vitamin C on intracytoplasmic cytokine production in human whole blood monocytes and lymphocytes.» *Cytokine* 27.4-5 (2004): 101-106.
- 322 Hoffer, L.J., et al. „Phase I clinical trial of iv ascorbic acid in advanced malignancy.” *Annals of Oncology* 19.11 (2008): 1969-1974.

## Declinarea responsabilității

Acest material nu este conceput și nu oferă diagnostic profesional, opinie, tratament sau servicii pentru dumneavoastră sau pentru alte persoane. Informațiile prezentate privind terapia COVID-19 sunt numai în scopuri educaționale, astfel că ele nu înlocuiesc îngrijirea medicală sau profesională și nu trebuie să le utilizați în locul unei vizite, consultații sau apel la sfaturile medicului dumneavoastră sau ale altui furnizor de asistență medicală.

Ele reprezintă concluziile unui demers pur științific bazat pe o vastă literatură de specialitate, mai ales cercetări în domeniul terapiei COVID-19 din ultimele luni, dar și observațiile la care au ajuns medici ce au luptat pentru salvarea vieții pacienților bonavi de COVID-19, și care au tras propriile lor concluzii ce se armonizează perfect cu abordarea pe care v-am adus-o la cunoștință.