

ilmedicopediatra 2026;35(2):21-31;
doi: 10.36179/2611-5212-2026-9

Resveratrolo intranasale associato a carbossimetil- β -glucano: evidenze scientifiche e raccomandazioni cliniche per le patologie delle vie aeree superiori

Giorgio Ciprandi

Dipartimento di Medicina e Scienze della Salute, Università del Molise, Campobasso

Corrispondenza

Giorgio Ciprandi
giocip@me.com

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Ciprandi G. Resveratrolo intranasale associato a carbossimetil- β -glucano: evidenze scientifiche e raccomandazioni cliniche per le patologie delle vie aeree superiori. Il Medico Pediatra 2026;35(2):21-31. <https://doi.org/10.36179/2611-5212-2026-9>

© Copyright by Federazione Italiana Medici Pediatri



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Riassunto

Il **resveratrolo** è un polifenolo naturale con **proprietà antimicrobiche (principalmente antivirali), antinfiammatorie, antiossidanti, immunomodulanti e antiallergiche**. La scarsa biodisponibilità orale ha portato allo sviluppo di una **formulazione intranasale innovativa che associa il trans-resveratrolo al carbossimetil- β -glucano (CMBG), garantendo stabilità, solubilità e rilascio controllato sulla mucosa nasale**. Studi preclinici hanno dimostrato l'inibizione della replicazione del rinovirus, la riduzione delle citochine pro-infiammatorie (IL-6, IL-8, RANTES) e la diminuzione dell'espressione di ICAM-1. Sette studi clinici controllati hanno confermato l'efficacia e la sicurezza della combinazione in bambini e adulti con infezioni respiratorie ricorrenti, rinite allergica e nel decorso post-chirurgico endonasale. Una recente **Consensus Delphi multidisciplinare (coinvolgente 38 esperti e con 22 statement) ha raggiunto il consenso su tutti gli statement (accordo 83-100%), fornendo raccomandazioni evidence-based per l'uso clinico di questa formulazione in diverse patologie delle vie aeree superiori**.

Parole chiave: resveratrolo, carbossimetil- β -glucano, infezioni respiratorie, rinite allergica, Consensus Delphi, vie aeree superiori

Abstract

Resveratrol is a natural polyphenol with antimicrobial (mainly antiviral), anti-inflammatory, antioxidant, immunomodulatory, and antiallergic properties. Due to its poor oral bioavailability, an innovative intranasal formulation combining trans-resveratrol with carboxymethyl- β -glucan (CMBG) has been developed, ensuring stability, solubility, and controlled release on the nasal mucosa. Preclinical studies demonstrated inhibition of rhinovirus replication, reduction of pro-inflammatory cytokines (IL-6, IL-8, RANTES), and decreased ICAM-1 expression on epithelial cells. Seven controlled clinical trials confirmed the efficacy and safety of this combination in children and adults with recurrent respiratory infections, allergic rhinitis, and post-endonasal surgery recovery. A recent multidisciplinary Delphi Consensus (38 experts, 22 statements) achieved consensus on all statements (agreement range: 83–100%), providing evidence-based recommendations for the clinical use of intranasal CMBG-resveratrol in upper airway diseases. The formulation's multitarget approach, simultaneously addressing infection, inflammation, oxidative stress, and allergic responses, represents a rational and clinically supported therapeutic option, particularly for pediatric patients with recurrent respiratory infections and allergic rhinitis.

Keywords: *resveratrol, carboxymethyl- β -glucan; respiratory infections, allergic rhinitis, Delphi consensus, upper airway diseases*

1. Introduzione

Le patologie delle vie aeree superiori, in particolare **le infezioni respiratorie ricorrenti (IRR) e la rinite allergica**, rappresentano uno dei problemi di salute pubblica più rilevanti in età pediatrica, con un impatto significativo sulla qualità di vita dei bambini e delle loro famiglie, nonché sui costi sanitari diretti e indiretti. Queste condizioni cliniche, spesso coesistenti e reciprocamente aggravanti, condividono meccanismi fisiopatologici complessi che coinvolgono l'attivazione del sistema immunitario, la risposta infiammatoria e lo stress ossidativo, creando circoli viziosi auto-amplificanti, che ne aumentano la gravità e la durata.

Il **naso è la porta d'ingresso** dell'aria inalata ed è costantemente esposto a germi patogeni, allergeni e irritanti ambientali. Ogni processo infettivo, indipendentemente dalla sua natura (batterica, virale o fungina) innesca una reazione infiammatoria locale e sistemica

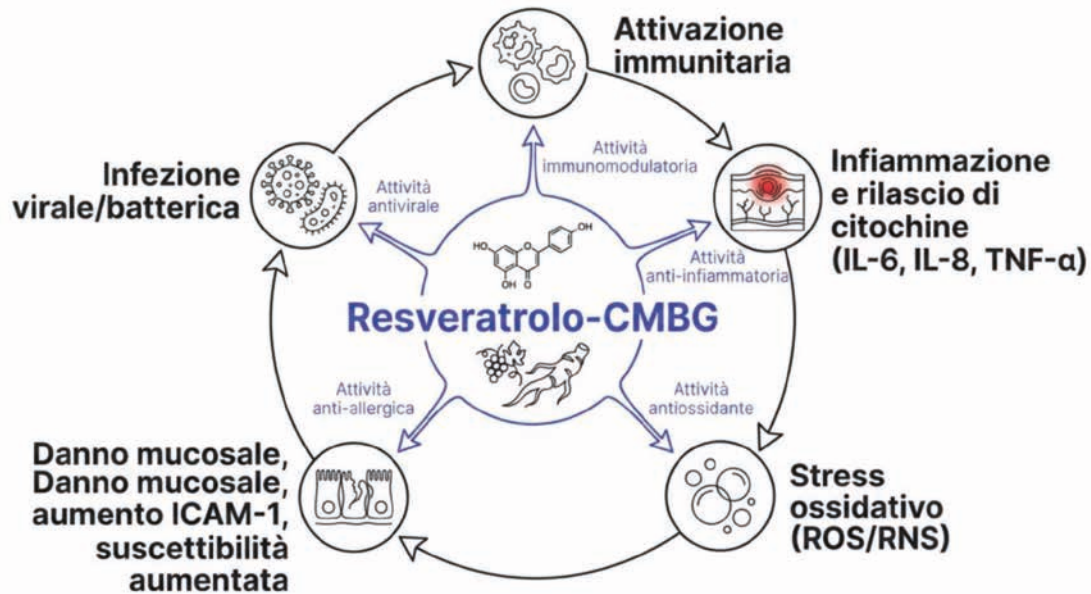
che coinvolge numerosi mediatori cellulari e molecolari. Analogamente, la rinite allergica e quella non allergica sono caratterizzate da un'infiammazione di tipo 2, mediata da citochine quali IL-4, IL-5 e IL-13, con un'infiltrazione eosinofila della mucosa nasale e caratterizzata dal rilascio di numerosi mediatori pro-infiammatori. Queste risposte infiammatorie, pur differendo per il trigger iniziale, convergono verso meccanismi comuni che perpetuano il danno tissutale e la disfunzione della barriera mucosale.

Un aspetto fisiopatologico cruciale è che **ogni processo infiammatorio acuto genera uno stress ossidativo**, attraverso la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e dell'azoto (RNS) da parte di neutrofili, macrofagi e cellule epiteliali attivate. Lo **stress ossidativo, se non adeguatamente controllato dai meccanismi antiossidanti endogeni, amplifica e mantiene lo stato infiammatorio, creando quindi un circolo vizioso paradigmatico: infezione → attivazione immunitaria → infiammazione → stress ossidativo → ulteriore danno tissutale e aggravamento dell'infiammazione**. La comprensione di questo meccanismo è pertanto fondamentale per identificare strategie terapeutiche in grado di interrompere tale circolo vizioso.

I soggetti allergici presentano una polarizzazione immunologica di tipo 2, con conseguente riduzione dell'immunità di tipo 1, tipicamente deputata alla difesa dalle infezioni. Questo squilibrio immunologico li rende significativamente più suscettibili alle infezioni respiratorie, che risultano anche più gravi e prolungate rispetto ai soggetti non allergici. Inoltre, **i soggetti allergici sovra-esprimono ICAM-1 (molecola di adesione intercellulare-1) sulla mucosa nasale: questa molecola, da un lato facilita l'infiltrazione leucocitaria, in particolare eosinofila, tipica dell'infiammazione allergica, e dall'altro rappresenta il principale recettore per i rinovirus, i patogeni responsabili della maggior parte dei raffreddori comuni**. Ne consegue un ulteriore circolo vizioso particolarmente insidioso: **allergia → infiammazione di tipo 2 → sovra-espressione di ICAM-1 → maggiore suscettibilità alle infezioni**

FIGURA 1.

Il circolo vizioso nelle malattie delle vie aeree superiori e i bersagli terapeutici del resveratrolo-CMBG. Il resveratrolo-CMBG agisce simultaneamente su tutti i nodi del circolo vizioso, offrendo un approccio terapeutico multitarget unico per le malattie delle vie aeree superiori.



virali → peggioramento dell'infiammazione allergica. Questa complessità fisiopatologica richiede pertanto approcci terapeutici capaci di agire simultaneamente su più meccanismi patogenetici, superando i limiti delle terapie convenzionali a bersaglio singolo. Il **resveratrolo** (3,5,4'-triidrossi-trans-stilbene) è un polifenolo non flavonoide che agisce come una fitoalessina, proteina prodotta naturalmente da numerose piante, tra cui *Polygonum cuspidatum*, uva, mirtillo e arachidi, in risposta agli attacchi di patogeni e a stress ambientali. Questa natura difensiva è alla base delle sue straordinarie **attività biologiche pleiotropiche: antimicrobica (principalmente antivirale), antinfiammatoria, antiossidante, immunomodulante e antiallergica**. Tuttavia, il resveratrolo orale presenta una scarsa biodisponibilità sistemica, dovuta al rapido metabolismo epatico e alla limitata assorbimento intestinale, rendendo necessarie dosi elevate che possono causare effetti indesiderati gastrointestinali e interferenze

farmacologiche, limitandone così l'applicabilità clinica su larga scala.

Per superare questo limite, è stata sviluppata una **formulazione intranasale innovativa, che combina il trans-resveratrolo con il carbossimetil-β-glucano (CMBG)**. Il CMBG è un polisaccaride naturale modificato chimicamente per aumentarne la solubilità acquosa e la stabilità chimico-fisica. **Questa combinazione ottimizza la stabilità, la solubilità e il rilascio controllato del resveratrolo sulla mucosa nasale, consentendo di raggiungere concentrazioni terapeuticamente efficaci direttamente nel sito d'azione e minimizzando al contempo l'esposizione sistemica**. L'approccio multitarget di questa formulazione, cioè capace di agire simultaneamente sull'infezione, sull'infiammazione, sullo stress ossidativo e sulla risposta allergica, la rende una strategia razionale e innovativa per la gestione di diverse malattie delle vie aeree superiori.

Il presente redazionale sintetizza le evidenze scien-

tifiche disponibili su questa formulazione, con particolare riferimento alla recente revisione narrativa di Ciprandi e Tosca ¹ e alla Consensus Delphi multidisciplinare pubblicata su *Journal of Clinical Medicine* (2026), che ha coinvolto 38 esperti italiani di diverse specialità mediche (otorinolaringoiatria, allergologia, pediatria, medicina generale e farmacologia clinica), i quali hanno raggiunto un consenso su 22 statement relativi all'impiego clinico della formulazione intranasale CMBG-resveratrolo nelle malattie delle vie aeree superiori.

2. Meccanismi d'azione del resveratrolo - CMBG

Il resveratrolo esercita le sue **attività terapeutiche attraverso meccanismi molecolari multipli** e sinergici. La combinazione con il CMBG potenzia ulteriormente queste proprietà, garantendo un'azione multitarget sulla mucosa delle vie aeree superiori.

2.1 Attività antimicrobica

Il resveratrolo esercita un'ampia attività antimicrobica, con particolare efficacia contro i virus respiratori. Studi in vitro hanno dimostrato che **inibisce la replicazione del rinovirus** (il principale agente eziologico del raffreddore comune) attraverso la riduzione dell'espressione di ICAM-1, il recettore virale sulla superficie delle cellule epiteliali nasali, e la soppressione della produzione di citochine pro-infiammatorie (IL-6, IL-8, RANTES). È attivo anche contro il **virus respiratorio sinciziale (RSV)**, il **virus influenzale**, il **SARS-CoV-2** e il **MERS-CoV**, attraverso meccanismi che includono l'inibizione della replicazione virale, la soppressione dell'inflammasoma NLRP3, la promozione dei processi autofagici e l'attivazione della deacetilasi Sirtuina 1 (SIRT1). L'attività antibatterica è documentata contro batteri Gram-positivi e Gram-negativi, incluso lo *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente.

2.2 Attività antinfiammatoria

Il resveratrolo esercita potenti effetti antinfiammatori

attraverso l'inibizione della via di segnalazione NF- κ B, un regolatore chiave della risposta infiammatoria. Questo meccanismo riduce la produzione di citochine pro-infiammatorie (IL-6, IL-8, TNF- α) e aumenta quella della citochina anti-infiammatoria IL-10. Inibisce inoltre l'espressione di COX-2, l'enzima responsabile della produzione di prostaglandine e leucotrieni, e sopprime l'attivazione dell'inflammasoma NLRP3. Attiva le sirtuine (in particolare SIRT1) e la proteina AMPK, coinvolte nella riparazione cellulare e nel controllo dell'omeostasi energetica. Questi meccanismi agiscono in sinergia per attenuare sia l'infiammazione acuta che quella cronica delle vie aeree.

2.3 Attività antiossidante

Il resveratrolo è un potente antiossidante che **neutralizza direttamente i radicali liberi (ROS e RNS)**, **interrompendo il circolo vizioso infiammazione-stress ossidativo**. Attiva la via Nrf-2, che stimola la produzione endogena di enzimi antiossidanti (superossido dismutasi, catalasi, glutatione perossidasi), e inibisce la NADPH ossidasi, principale fonte di ROS nelle cellule infiammatorie. Questa attività antiossidante è particolarmente rilevante nelle vie aeree superiori, dove lo stress ossidativo amplifica sia le risposte infettive che quelle allergiche.

2.4 Attività immunomodulante

Il resveratrolo non agisce come semplice stimolante o soppressore del sistema immunitario, ma come **modulatore che bilancia la risposta immunitaria**. Attiva SIRT1, una deacetilasi NAD⁺-dipendente che regola l'omeostasi dell'immunità innata, e modula l'attività di macrofagi, linfociti e cellule NK. Il CMBG, **componente della formulazione, induce la "Trained Immunity"**, che rappresenta un fenomeno di memoria immunologica innata mediato dalla riprogrammazione epigenetica dei monociti/macrofagi. Questo tipo di immunità potenzia la risposta difensiva dell'ospite alle successive sfide infettive. Questo meccanismo spiega l'effetto preventivo della formulazione nelle IRR.

2.5 Attività antiallergica

Il **resveratrolo riduce i marcatori dell'infiammazione di tipo 2** (IL-4, IgE, eosinofili), stabilizza i mastociti inibendone la degranolazione e blocca le vie di segnalazione Nrf2, NF- κ B e MAPK coinvolte nelle reazioni allergiche. La riduzione dell'espressione di ICAM-1 sulla mucosa nasale riduce l'infiltrazione eosinofila, attenuando l'infiammazione allergica locale. Questi effetti si traducono clinicamente in una riduzione dei sintomi nasali (congestione, rinorrea, starnuti) e nella diminuzione del fabbisogno di farmaci antiallergici.

2.6 Il ruolo del CMBG nella formulazione intranasale

Il **carbossimetil- β -glucano svolge un duplice ruolo fondamentale**. Da un lato, come **carrier bioadesivo, ottimizza la stabilità chimica e la solubilità acquosa del resveratrolo**, garantendo un rilascio controllato e prolungato sulla mucosa nasale e prevenendone la degradazione ossidativa. Dall'altro, **esercita una propria attività immunomodulante come modificatore della risposta biologica**: i β -glucani sono riconosciuti come potenti induttori della Trained Immunity attraverso la riprogrammazione epigenetica delle cellule immunitarie innate, potenziando la risposta difensiva dell'ospite alle successive sfide infettive. La sinergia tra resveratrolo e CMBG produce quindi un effetto terapeutico superiore alla somma delle singole componenti.

3. Evidenze cliniche

La **formulazione intranasale resveratrolo-CMBG è stata valutata in sette studi clinici controllati pubblicati tra il 2014 e il 2024, che hanno coinvolto complessivamente oltre 500 pazienti (bambini e adulti) con infezioni respiratorie, rinite allergica e nel decorso post-chirurgico endonasale**. Nonostante l'eterogeneità dei disegni sperimentali, delle popolazioni studiate e degli endpoint valutati, i risultati sono stati notevolmente concordanti e con un profilo di sicurezza ottimale in tutte le fasce d'età.

3.1 Infezioni respiratorie

Quattro studi clinici controllati hanno valutato l'efficacia della formulazione nelle infezioni respiratorie in età pediatrica, con risultati convergenti. Il primo studio randomizzato controllato ² ha arruolato 82 bambini affetti da rinofaringite acuta e IRR. I bambini trattati con resveratrolo-CMBG (1 spray per narice, due volte al giorno per 20 giorni) in aggiunta alla terapia standard hanno mostrato una riduzione significativa della gravità dei sintomi respiratori e del ricorso a farmaci di salvataggio rispetto al gruppo trattato con sola soluzione salina isotonica. Il secondo studio randomizzato controllato ³ ha incluso 76 bambini con rinite allergica persistente e storia di frequenti infezioni respiratorie. Il trattamento attivo (2 spray per narice, tre volte al giorno per 2 mesi) ha determinato una riduzione significativa dell'intensità dei sintomi nasali e bronchiali (wheezing), della durata degli episodi febbrili, della frequenza della tosse, del ricorso a broncodilatatori e delle assenze scolastiche – un endpoint di particolare rilevanza pratica per le famiglie. Il terzo studio ⁴, in doppio cieco con placebo, ha valutato 89 lattanti di età compresa tra 0 e 6 mesi con infezione respiratoria acuta (prevalentemente raffreddore comune). Il trattamento con gocce nasali di resveratrolo-CMBG (3 gocce per narice, quattro volte al giorno per 1 settimana) ha ridotto significativamente la gravità dei sintomi nasali rispetto al placebo, dimostrando l'efficacia e la sicurezza della formulazione anche nei primissimi mesi di vita. Il quarto studio controllato con placebo ⁵ ha arruolato 39 bambini in età prescolare con IRR non atopici e wheezing ricorrente. Il trattamento con resveratrolo-CMBG durante ogni episodio infettivo ha ridotto significativamente gli episodi di wheezing, le ospedalizzazioni e il ricorso a corticosteroidi orali, suggerendo un effetto protettivo sulla progressione verso l'asma.

3.2 Rinite allergica

Tre studi clinici hanno specificamente valutato l'efficacia della formulazione nella rinite allergica, con risultati clinicamente rilevanti. Il primo studio ⁶, controllato

con placebo, ha arruolato 68 bambini con rinite allergica stagionale da pollini. Il trattamento con 2 spray per narice tre volte al giorno per 2 mesi durante la stagione pollinica ha ridotto significativamente la gravità dei sintomi nasali (congestione, rinorrea, prurito, starnuti) e il ricorso ad antiistaminici al bisogno, con un profilo di sicurezza eccellente. Il secondo studio, di particolare rilevanza per la pratica clinica, è uno studio controllato in doppio cieco ⁷ che ha arruolato 151 adulti con rinite allergica persistente in tre bracci: placebo, budesonide intranasale e resveratrolo intranasale (estratto da *Polygonum cuspidatum*, diluito in soluzione isotonica allo 0,1%). Dopo un mese di trattamento con 2 spray per narice tre volte al giorno, il resveratrolo ha migliorato significativamente i sintomi nasali e la qualità di vita dei pazienti, riducendo i livelli sierici di IgE, IL-4, TNF- α e la conta degli eosinofili nel sangue periferico. L'efficacia del resveratrolo è risultata paragonabile a quella del budesonide intranasale, con un profilo di sicurezza superiore, aprendo prospettive interessanti come alternativa o terapia aggiuntiva ai corticosteroidi nasali, in particolare per i pazienti che ne rifiutano l'uso o che presentano effetti collaterali.

3.3 Chirurgia endonasale

Uno studio controllato ⁸ ha valutato l'utilità della formulazione nel decorso post-operatorio di 70 adulti candidati a chirurgia endoscopica funzionale dei seni paranasali (FESS) per ostruzione nasale cronica. Il trattamento post-operatorio con resveratrolo-CMBG (1 puff per narice, tre volte al giorno per 1 mese, a partire dalla seconda settimana post-intervento) ha migliorato significativamente il punteggio SNOT-20 (sino-nasal outcome test) e i reperti endoscopici, inclusi edema mucoso e secrezioni, rispetto al gruppo di controllo trattato con sola irrigazione salina. Questi risultati suggeriscono che le proprietà antinfiammatorie, antiossidanti e potenzialmente cicatrizzanti del resveratrolo-CMBG possano favorire la guarigione della mucosa nasale nel periodo post-chirurgico.

3.4 Profilo di sicurezza

Un aspetto di fondamentale importanza clinica è il profilo di sicurezza della formulazione. Tutti gli studi clinici pubblicati hanno riportato un'ottima tollerabilità locale e sistemica: nessun evento avverso clinicamente rilevante è stato segnalato in nessuna delle fasce d'età studiate, inclusi i lattanti di età inferiore ai 6 mesi. Non sono stati osservati irritazione locale, tossicità mucosale o altri effetti avversi locali significativi. I dati di follow-up a lungo termine, disponibili per alcuni studi con periodi di osservazione fino a 6 mesi, hanno confermato la sicurezza della combinazione. È importante ricordare che la formulazione è commercializzata in Italia come dispositivo medico con marchio CE (EU MDR 2017/745), nell'ambito del quale sono stati condotti tutti gli studi clinici citati, con approvazione dei rispettivi Comitati Etici istituzionali.

4. La Consensus Delphi multidisciplinare

Al fine di fornire **raccomandazioni evidence-based sull'uso clinico del resveratrolo-CMBG intranasale, è stata condotta una Consensus Delphi multidisciplinare in due round, i cui risultati sono stati pubblicati su *Journal of Clinical Medicine* nel 2026** ⁹. Il metodo Delphi è una tecnica strutturata di comunicazione che si avvale di un panel di esperti per raggiungere una convergenza di opinioni su questioni specifiche attraverso round iterativi di questionari. Questo approccio è particolarmente prezioso quando le evidenze empiriche richiedono un'interpretazione e un'integrazione nelle linee guida per la pratica clinica.

4.1 Metodologia

Nel primo round, un board di 8 specialisti (allergologi, immunologi, pediatri, otorinolaringoiatri, pneumologi e microbiologi) ha condotto una revisione sistematica della letteratura scientifica disponibile su resveratrolo, CMBG e la loro combinazione per via intranasale. Sulla base di questa sintesi delle evidenze, il board ha elaborato 22 statement strutturati in cinque domini tematici: (1) razionale fisiopatologico per le malattie

delle vie aeree superiori; (2) meccanismi d'azione del resveratrolo; (3) ruolo del CMBG nell'ottimizzazione della formulazione; (4) evidenze precliniche; (5) efficacia clinica. Il board ha raggiunto l'accordo unanime su tutti i 22 statement, confermandone la validità scientifica e la rilevanza clinica.

Nel secondo round, un gruppo multidisciplinare di 38 esperti (allergologi, immunologi, pediatri, otorinolaringoiatri e medici di medicina generale) ha valutato in modo indipendente ciascuno statement, utilizzando una scala Likert a 5 punti (da 5 = completamente d'accordo a 1 = completamente in disaccordo). Il questionario è stato somministrato elettronicamente tramite la piattaforma SurveyMonkey, garantendo l'anonimato delle risposte. Il consenso era definito a priori come un grado di accordo $\geq 80\%$ (punteggi 4+5), soglia coerente con gli standard metodologici consolidati per gli studi Delphi, da parte dei partecipanti.

4.2 Risultati generali

Tutti i 22 statement hanno raggiunto il consenso predefinito già al secondo round, rendendo non necessario un terzo round. Il range di accordo è stato dell'83–100%, con punteggi medi compresi tra 4,2 e 4,9 su una scala da 1 a 5. Le deviazioni standard costantemente basse (0,2–0,9) indicano una forte convergenza di opinioni tra gli esperti, indipendentemente dalla specialità di appartenenza. I punteggi mediani sono stati 5 (completamente d'accordo) per 18 dei 22 statement, e 4 (d'accordo) per i restanti 4, riflettendo una distribuzione fortemente asimmetrica verso l'accordo. Questi risultati dimostrano un robusto consenso multidisciplinare a supporto dell'uso clinico del resveratrolo-CMBG intranasale per le malattie delle vie aeree superiori.

4.3 Razionale fisiopatologico (statement 1–8)

Gli statement relativi alla fisiopatologia delle malattie delle vie aeree superiori hanno ottenuto i livelli di consenso più elevati dell'intera Consensus, con accordo del 97–100%. In particolare, gli statement 1 e 2 – che descrivono rispettivamente il ruolo dell'attivazione

immunitaria nelle infezioni acute e il contributo dello stress ossidativo nell'amplificazione dell'infiammazione – hanno raggiunto il 100% di accordo, con punteggi medi di 4,8 e 4,9 rispettivamente. Analogamente, lo statement 3, relativo alla polarizzazione immunologica di tipo 2 nelle malattie allergiche respiratorie, ha ottenuto il 100% di accordo (media 4,8). Lo statement 6, che descrive il ruolo di ICAM-1 nella suscettibilità alle infezioni da rinovirus nei soggetti allergici, ha raggiunto il 97% di accordo (media 4,6), confermando la rilevanza clinica di questo meccanismo molecolare. L'elevato consenso su questi concetti fisiopatologici valida il razionale scientifico per interventi terapeutici multitarget come il resveratrolo-CMBG.

4.4 Meccanismi d'azione e formulazione (statement 9–16)

Gli statement relativi ai meccanismi d'azione del resveratrolo e al ruolo del CMBG nella formulazione hanno ottenuto un consenso dell'87–97%. Lo statement 9, che definisce il resveratrolo come fitoalessina prodotta dalle piante in risposta a stimoli microbici, ha raggiunto il 97% di accordo (media 4,6). Lo statement 10, relativo all'attività pleiotropica del resveratrolo (antimicrobica, antiossidante, immunomodulante, antinfiammatoria e antiallergica), ha ottenuto il 93% di accordo (media 4,6). Gli statement 14, 15 e 16, relativi al ruolo del CMBG come carrier bioadesivo e immunomodulante e all'idoneità della via intranasale per la gestione delle infezioni respiratorie e delle malattie allergiche, hanno ottenuto rispettivamente il 93%, 90% e 90% di accordo. Il concetto di Trained Immunity, citato nello statement 16, ha ricevuto un consenso del 90% (media 4,5), confermando il riconoscimento da parte degli esperti di questo meccanismo immunologico emergente come potenziale spiegazione degli effetti preventivi della formulazione.

4.5 Evidenze precliniche e cliniche (statement 17–22)

Gli statement relativi alle **evidenze precliniche hanno ottenuto un consenso del 93–97%**. In particolare, lo statement 18 – che descrive la conferma preclinica

TABELLA I.**Meccanismi d'azione della formulazione intranasale resveratrolo-CMBG.**

Attività	Meccanismo molecolare	Rilevanza clinica
Antimicrobica (antivirale)	Inibizione replicazione virale (rinovirus, RSV, influenza, SARS-CoV-2); soppressione inflammasoma NLRP3; riduzione espressione ICAM-1 (recettore per rinovirus); attivazione SIRT1	Riduzione frequenza e gravità delle infezioni respiratorie virali; minore suscettibilità al raffreddore comune
Antinfiammatoria	Inibizione via NF- κ B; riduzione citochine pro-infiammatorie (IL-6, IL-8, TNF- α , RANTES); aumento IL-10 anti-infiammatoria; inibizione COX-2 e NLRP3; attivazione SIRT1 e AMPK	Attenuazione risposta infiammatoria acuta e cronica delle vie aeree superiori
Antiossidante	Neutralizzazione diretta ROS e RNS; attivazione via Nrf-2 (enzimi antiossidanti endogeni: SOD, catalasi, GPx); inibizione NADPH ossidasi	Interruzione del circolo vizioso infiammazione-stress ossidativo; protezione della barriera mucosale
Immunomodulante	Attivazione SIRT1 (deacetilasi NAD ⁺ -dipendente); modulazione macrofagi, linfociti e cellule NK; induzione "Trained Immunity" tramite CMBG (riprogrammazione epigenetica monociti/macrofagi)	Ottimizzazione difese dell'ospite; effetto preventivo sulle infezioni ricorrenti
Antiallergica	Riduzione marcatori infiammazione tipo 2 (IL-4, IgE, eosinofili); stabilizzazione mastociti; blocco vie Nrf2/NF- κ B/MAPK; riduzione ICAM-1 (\downarrow infiltrazione eosinofila)	Miglioramento sintomi rinite allergica; riduzione uso antiistaminici; effetto paragonabile a budesonide intranasale
Carrier bioadesivo (CMBG)	Carbossimetilazione del β -glucano: \uparrow solubilità acquosa e stabilità chimica del resveratrolo; rilascio controllato e prolungato sulla mucosa nasale; prevenzione degradazione ossidativa	Efficacia terapeutica a basse dosi; ottima tollerabilità locale; assenza di esposizione sistemica significativa

dell'attività antivirale e antinfiammatoria attraverso la riduzione di ICAM-1 e delle citochine pro-infiammatorie – ha raggiunto il 97% di accordo (media 4,6). **Gli statement relativi all'efficacia clinica (19-22) hanno ottenuto un consenso dell'83-90%**, leggermente inferiore rispetto agli statement fisiopatologici e meccanicistici. Questo pattern riflette probabilmente la base di evidenze cliniche ancora in crescita, con un numero relativamente limitato di studi randomizzati controllati, e la variabilità intrinseca degli outcome clinici rispetto alle misurazioni di laboratorio. Tuttavia, tutti **gli statement clinici hanno superato la soglia di consenso predefinita, supportando l'utilità clinica del resveratrolo-CMBG nelle infezioni respiratorie (87%), nella prevenzione delle IRR (87%), nella rinite allergica (90%) e nel decorso post-chirurgico endonasale (83%).**

4.6 Implicazioni della Consensus

Questa Consensus Delphi multidisciplinare fornisce raccomandazioni evidence-based per l'integrazione del resveratrolo-CMBG intranasale nella pratica clini-

ca per le malattie delle vie aeree superiori. È importante sottolineare che i risultati della Consensus hanno natura esplorativa e generatrice di ipotesi: il resveratrolo non è approvato come agente farmaceutico per uso intranasale, e le evidenze cliniche disponibili, pur promettenti, non soddisfano ancora gli standard richiesti per l'approvazione farmaceutica. La Consensus identifica pertanto le priorità per la ricerca futura, inclusa la necessità di studi clinici randomizzati adeguatamente dimensionati per caratterizzare definitivamente la sicurezza, l'efficacia, il dosaggio ottimale e i criteri di selezione dei pazienti per questo approccio terapeutico multitarget.

5. Implicazioni per la pratica clinica pediatrica

Sulla base delle evidenze scientifiche disponibili e delle raccomandazioni della Consensus Delphi, il resveratrolo-CMBG intranasale rappresenta un'opzione terapeutica razionale, clinicamente supportata e ben tollerata per il pediatra di famiglia e per lo specia-

lista. Il suo profilo multitarget, cioè capace di agire simultaneamente sull'infezione, sull'infiammazione, sullo stress ossidativo e sulla risposta allergica, lo rende particolarmente adatto alla gestione di condizioni caratterizzate da meccanismi fisiopatologici complessi e interconnessi, come le IRR e la rinite allergica¹⁰⁻¹².

I candidati ideali al trattamento sono i **bambini con IRR** (≥ 4 episodi/anno), nei quali la formulazione può essere impiegata sia in fase acuta, per ridurre la gravità e la durata dei sintomi e il ricorso a farmaci sintomatici, sia come terapia preventiva nei periodi ad alto rischio (autunno-inverno), sfruttando il meccanismo della Trained Immunity indotta dal CMBG. Questo effetto preventivo è di particolare interesse in un'epoca in cui la pressione per la riduzione dell'uso degli antibiotici è sempre più forte: disporre di uno strumento terapeutico naturale con documentata attività antivirale e immunomodulante rappresenta un valore aggiunto significativo.

Anche i **bambini con rinite allergica stagionale o persistente**, soprattutto quelli con la frequente comorbidità di IRR, tipica dei soggetti atopici, beneficiano di un approccio multi-meccanistico che agisce sia sull'infiammazione allergica (riducendo IL-4, IgE, eosinofili e l'uso di antiistaminici) sia sulla maggiore suscettibilità alle infezioni. In questi pazienti, il resveratrolo-CMBG può essere utilizzato come monoterapia per le forme lievi-moderate o come terapia aggiuntiva alle terapie convenzionali per le forme più severe, con il vantaggio di un profilo di sicurezza superiore rispetto ai corticosteroidi nasali.

La disponibilità della **formulazione in gocce nasali consente l'utilizzo anche nei lattanti** a partire dai primissimi mesi di vita, con un profilo di sicurezza documentato in studi clinici controllati. Questo è un aspetto di particolare rilevanza pratica, considerando la frequenza delle infezioni respiratorie nei primi anni di vita e la limitata disponibilità di opzioni terapeutiche sicure ed efficaci in questa fascia d'età.

La posologia raccomandata dalla Consensus Delphi varia in base all'indicazione e all'età del paziente. Per

le infezioni respiratorie acute si suggeriscono 1-2 spray per narice, 2-4 volte al giorno per 1-2 settimane; per la terapia preventiva nelle IRR, 1-2 spray per narice, 1-2 volte al giorno nei periodi ad alto rischio infettivo; per la rinite allergica, 2 spray per narice, 3 volte al giorno per 1-2 mesi. Nei lattanti è disponibile la formulazione in gocce (3 gocce per narice, 3-4 volte al giorno). È importante ricordare che la formulazione è attualmente commercializzata in Italia come dispositivo medico con marchio CE (EU MDR 2017/745) e che le evidenze cliniche disponibili, pur promettenti e consistenti, derivano principalmente da studi di dimensioni relativamente piccole, condotti prevalentemente in popolazioni pediatriche italiane.

6. Conclusioni

Il resveratrolo intranasale associato al carbossimetil- β -glucano rappresenta un approccio terapeutico innovativo e multitarget per le malattie delle vie aeree superiori, con un razionale fisiopatologico solido e un crescente corpo di evidenze scientifiche a supporto. Le sue cinque attività biologiche sinergiche – antimicrobica, antinfiammatoria, antiossidante, immunomodulante e anti-allergica – lo rendono particolarmente adatto a trattare condizioni caratterizzate da meccanismi fisiopatologici complessi e interconnessi, come le IRR e la rinite allergica, che rappresentano alcune delle patologie più frequenti e impattanti in età pediatrica.

La recente **Consensus Delphi multidisciplinare**, con il consenso raggiunto su tutti i 22 statement da parte di 38 esperti di diverse specialità mediche, fornisce una **solida base evidence-based per l'integrazione di questa formulazione nella pratica clinica quotidiana del pediatra. Il profilo di sicurezza ottimale, documentato in tutte le fasce d'età inclusi i lattanti, e la disponibilità in diverse formulazioni (spray e gocce) ne facilitano l'utilizzo pratico in ambulatorio.**

In un contesto sanitario in cui la resistenza agli antibiotici rappresenta una delle principali emergenze di salute pubblica e in cui la pressione per la riduzione dell'uso inappropriato di antibiotici è sempre più forte, disporre

TABELLA II.**Risultati della Consensus Delphi: statement e livello di accordo.****38 esperti multidisciplinari; consenso definito come accordo $\geq 80\%$ (punteggi 4+5 su scala Likert 1-5).**

N°	Dominio	Statement (sintesi)	Accordo %	Media (DS)
1	Razionale fisiopatologico	Ogni processo infettivo acuto attiva il sistema immunitario e può evolvere in iperinfiammazione	100%	4,8 (0,4)
2	Razionale fisiopatologico	L'infiammazione post-infettiva genera stress ossidativo che amplifica lo stato infiammatorio	100%	4,9 (0,2)
3	Razionale fisiopatologico	Le malattie allergiche respiratorie sono caratterizzate da polarizzazione tipo 2 con infiltrazione eosinofila	100%	4,8 (0,4)
4	Razionale fisiopatologico	L'infiammazione allergica tipo 2 genera stress ossidativo (biomarker: FeNO)	93%	4,7 (0,3)
5	Razionale fisiopatologico	I soggetti allergici sono più suscettibili a infezioni respiratorie più gravi e prolungate	97%	4,6 (0,6)
6	Razionale fisiopatologico	I soggetti allergici sovraesprimono ICAM-1, spiegando la suscettibilità alle infezioni da rinovirus	97%	4,6 (0,5)
7	Razionale fisiopatologico	Infezioni e allergie respiratorie sono caratterizzate da un circolo vizioso: immunità-infiammazione-stress ossidativo	97%	4,7 (0,5)
8	Razionale fisiopatologico	Infezione tipo 2 e infiammazione si amplificano reciprocamente nella fase acuta	97%	4,7 (0,5)
9	Meccanismi d'azione	Il resveratrolo è una fitoalessina prodotta dalle piante in risposta a stimoli microbici	97%	4,6 (0,6)
10	Meccanismi d'azione	Il resveratrolo esercita attività antimicrobica, antiossidante, immunomodulante, antinfiammatoria e antiallergica	93%	4,6 (0,6)
11	Meccanismi d'azione	Grazie all'attività pleiotropica, il resveratrolo può essere usato vantaggiosamente in varie malattie	94%	4,3 (0,9)
12	Meccanismi d'azione	Il resveratrolo orale ha scarsa biodisponibilità sistemica, richiedendo dosi elevate con possibili effetti collaterali	87%	4,2 (0,9)
13	Meccanismi d'azione	Sono state sviluppate formulazioni con adeguata stabilità e solubilità per garantire efficacia a basse dosi	93%	4,3 (0,6)
14	Formulazione CMBG-Resveratrolo	L'aggiunta di CMBG consente il rilascio controllato sulla mucosa, rendendo il composto adatto alla somministrazione nasale	93%	4,4 (0,6)
15	Formulazione CMBG-Resveratrolo	La via intranasale è un'opzione adeguata per la gestione delle infezioni respiratorie virali e delle malattie allergiche	90%	4,6 (0,7)
16	Formulazione CMBG-Resveratrolo	Il CMBG ha duplice funzione: stabilizzare il resveratrolo e stimolare il sistema immunitario (Trained Immunity)	90%	4,5 (0,7)
17	Evidenze precliniche	Studi in vitro hanno dimostrato stabilità, solubilità e idoneità alla nebulizzazione della formulazione	93%	4,3 (0,8)
18	Evidenze precliniche	Gli studi preclinici hanno confermato attività antivirale e antinfiammatoria, inclusa riduzione di ICAM-1 e citochine	97%	4,6 (0,5)
19	Evidenze cliniche	Studi clinici controllati hanno dimostrato la capacità di migliorare il decorso delle infezioni respiratorie virali	87%	4,5 (0,7)
20	Evidenze cliniche	Gli studi clinici hanno dimostrato la capacità di prevenire le infezioni virali nei soggetti con IRR	87%	4,3 (0,9)
21	Evidenze cliniche	Uno studio clinico ha dimostrato la riduzione dei sintomi nella rinite allergica con riduzione dell'infiammazione tipo 2	90%	4,3 (0,7)
22	Evidenze cliniche	Il complesso CMBG-resveratrolo può essere utile nel decorso post-operatorio della chirurgia endonasale	83%	4,2 (0,7)

di uno strumento terapeutico naturale con documentata attività antivirale, antiinfiammatoria e immunomodulante rappresenta un valore aggiunto significativo per il pediatra di famiglia. Il **resveratrolo-CMBG intranasale si configura pertanto come una risorsa terapeutica preziosa, capace di rispondere alle esigenze cliniche quotidiane con un approccio evidence-based, sicuro e razionale dal punto di vista fisiopatologico.**

Bibliografia essenziale

- 1 Ciprandi G, Tosca MA. Intranasal resveratrol plus carboxymethyl- β -glucan: A promising option in clinical practice. *Biomolecules* 2026;16:285. <https://doi.org/10.3390/biom16020285>.
- 2 Varricchio AM, Capasso M, Della Volpe A, et al. Resveratrol plus carboxymethyl- β -glucan in children with recurrent respiratory infections: A preliminary and real-life experience. *Ital J Pediatr* 2014;40:93. <https://doi.org/10.1186/s13052-014-0093-3>.
- 3 Miraglia Del Giudice M, Maiello N, Decimo F, et al. Resveratrol plus carboxymethyl- β -glucan may affect respiratory infections in children with allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:724-728. <https://doi.org/10.1111/pai.12279>.
- 4 Baldassarre ME, Di Mauro A, Labellarte G, et al. Resveratrol plus carboxymethyl- β -glucan in infants with common cold: A randomized double-blind trial. *Heliyon* 2020;6:e03814. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03814>.
- 5 Indolfi C, Mignini C, Valitutti F, et al. Effects of Nasal Solution Incorporating Resveratrol and Carboxymethyl- β -Glucan in Preschool Non-Atopic Children with Wheezing. *Nutrients* 2024;16:2197. <https://doi.org/10.3390/nu16142197>.
- 6 Miraglia Del Giudice M, Maiello N, Capristo C, et al. Resveratrol plus carboxymethyl- β -glucan reduces nasal symptoms in children with pollen-induced allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin* 2014;30:1931-1935. <https://doi.org/10.1185/03007995.2014.938731>.
- 7 Lv C, Zhang Y, Shen L. Preliminary Clinical Effect Evaluation of Resveratrol in Adults with Allergic Rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2018;175:231-236. <https://doi.org/10.1159/000486959>.
- 8 Frari V, Capuano F, Micera A, et al. The potential role of trans-resveratrol/carboxymethylated (1,3/1,6)- β -d-glucan minimizing symptoms and improve healing after functional endoscopic sinus surgery. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020;24:12395-12399. https://doi.org/10.26355/eur-rev_202012_24034.
- 9 Ciprandi G, Bettoncelli G, La Mantia I, et al. Multidisciplinary Delphi Consensus on the Clinical Use of Intranasal Carboxymethyl- β -Glucan-Resveratrol: Evidence-Based Recommendations for Upper Airway Diseases. *J Clin Med* 2026;15:3087. <https://doi.org/10.3390/jcm15083087>.
- 10 Francioso A, Mastromarino P, Restignoli R, et al. Improved Stability of trans-Resveratrol in Aqueous Solutions by Carboxymethylated (1,3/1,6)- β -D-Glucan. *J Agric Food Chem* 2014;62:1520-1525. <https://doi.org/10.1021/jf404155e>.
- 11 Lai YR, Liao YH, Huang HB, et al. Clinical Effects of Polyphenolic Compounds on Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2025;13:2475-2491. e16. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2025.06.032>.
- 12 Mastromarino P, Capobianco D, Cannata F, et al. Resveratrol inhibits rhinovirus replication and expression of inflammatory mediators in nasal epithelia. *Antivir Res* 2015;123:15-21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2015.08.010>.