

## COVID-19.

# LA SIPNEI CONTRO IL NEGAZIONISMO E IL RIDUZIONISMO PER UN CAMBIAMENTO RADICALE NELLA PREVENZIONE E CURA

Evitando ogni considerazione d'ordine politico, che pure hanno il loro rilievo anche ai fini della lotta alla pandemia, e restando al puro merito scientifico, riteniamo che non siano fondate tutte quelle posizioni che tendono a negare in parte o in radice la specificità e la gravità della pandemia in corso causata da SARS-CoV-2. Così come pensiamo sia inaccettabile e assolutamente imprudente ridurre la lotta alla pandemia alle misure di contenimento fisico e all'attesa del vaccino. Noi siamo fermamente convinti che sia possibile contenere ritorni di fiamma e porre fine all'epidemia, in tempi ragionevoli, nel nostro Paese, combinando misure comportamentali di prudenza e cure preventive sul territorio, ricostruendo una sanità territoriale integrata con altre figure sanitarie come psicologi, nutrizionisti, terapeuti manuali, medici esperti in medicina tradizionale cinese, i cui presidi hanno dato ottima prova di sé a Wuhan. Al riguardo chiediamo che venga avviata una sperimentazione sulla prevenzione e le cure territoriali integrate, fin dalla fase estiva.

### I NEGAZIONISTI. PRIMO PRESUPPOSTO FALSO: LA PANDEMIA NON ESISTE

I negazionisti fondano il loro ragionamento su due presupposti: la pandemia non esiste e la malattia da SARS-CoV-2 è facilmente curabile.

Mentre scriviamo (29 giugno 2020), i contagiati accertati nel mondo hanno superato i 10 milioni e i morti oltre 500.000, con tasso di letalità (rapporto tra contagi accertati e mortalità) medio attorno al 5%; ricordiamo che il tasso di letalità dell'influenza stagionale è meno dell'1%. In alcuni Paesi, la pandemia è tutt'ora in forte crescita: Stati Uniti, Inghilterra, Brasile e in generale America Latina, India. In alcune nazioni e in alcune regioni il rapporto tra mortalità e popolazione è particolarmente elevato: Belgio, Svezia, Inghilterra, Lombardia. Solo per fare un esempio clamoroso: la Svezia ha più morti della Cina. La prima ha 10 milioni di abitanti, la seconda un miliardo e quattrocento milioni. Avendo tutti vissuto sulla nostra pelle la pandemia in corso, sappiamo che Stati Uniti, Inghilterra, Brasile, Svezia si sono distinti per la negazione della pandemia e per il rifiuto di adottare rapidamente misure di contenimento dei contatti interpersonali. Il Presidente brasiliano addirittura ha pensato bene di oscurare o manipolare i dati della pandemia. Per inciso: queste vicende ci fanno venire la pelle d'oca al pensiero di quello che sarebbe successo se in Italia ci fosse stato un Governo come quello di Trump e Bolsonaro a gestire l'epidemia.

Ora, chi ha seguito un corso di laurea in medicina e in altre professioni sanitarie, è stato educato all'uso della razionalità e del metodo scientifico per interpretare i fenomeni. A differenza di chi non ha una formazione scientifica e dei metafisici e dei mistici che invocano fenomeni extranaturali oppure relazioni causa-effetto fantasiose, chi usa la razionalità sa che per ogni fenomeno ci sono delle cause. Spesso non si trovano, ma compito della scienza è cercarle. Nella fattispecie, la causa del COVID è chiara perché abbiamo un riscontro di laboratorio (il test che identifica l'RNA virale nella mucosa nasofaringea dei contagiati). Abbiamo anche la sequenza

genica del virus che lo assegna alla famiglia dei Coronavirus e lo collega alle recenti varianti (SARS-CoV e MERS-CoV) che hanno prodotto epidemie circoscritte altamente letali. Conosciamo, con un buon grado di approssimazione, il meccanismo molecolare con cui il virus infetta le cellule (legame spike-ACE-2). Abbiamo dati sempre più precisi sulla patogenesi dell'infezione che chiunque abbia una formazione di base aggiornata in immunologia può immediatamente comprendere. Il virus infatti non produce danni o causa solo sintomi lievi-moderati se il sistema immunitario risponde adeguatamente; riesce invece a produrre una malattia grave, anche con esito letale, se non solo si diffonde a livello degli organi e tessuti, ma anche se fa impazzire la risposta immunitaria, squilibrandola in senso infiammatorio inefficace, che danneggia direttamente i polmoni, altri organi vitali, tra cui cuore e reni, e i vasi con frequente coagulopatia a carico dei vasi piccoli-medi. L'esito letale può quindi verificarsi in virtù del danno combinato a organi vitali e all'emostasi, prodotto dall'infezione virale e dalla risposta immunitaria favorevole all'infiammazione sistemica.

### **La verifica delle autopsie**

Questa ricostruzione della patogenesi comincia ad essere documentata anche dai primi report di autopsie su deceduti da COVID-19, troppo tardivamente eseguite e pubblicate solo da poche settimane. Finalmente sappiamo che le autopsie identificano nei cadaveri i seguenti cambiamenti patologici: "Entrambi i polmoni mostrano un diffuso danno alveolare, con edema, membrane ialine e proliferazione di fibroblasti. Trombosi delle piccole e medie arterie polmonari è stata riscontrata, in vari gradi, in tutti i pazienti studiati"<sup>1</sup>. Ma il virus è stato trovato? Un altro Report autoptico lo conferma: è stata identificato "un grave danno endoteliale associato alla presenza di virus intracellulare e di membrane cellulari distrutte"<sup>2</sup>. Lo stesso report ci dà anche un'altra preziosa informazione. Gli anatomopatologi hanno studiato in parallelo deceduti per COVID-19 e deceduti per polmonite da influenza stagionale: "La presenza di trombosi e di microangiopatia dei vasi polmonari è 9 volte superiore nei pazienti morti per COVID rispetto a quelli morti per influenza stagionale ( $p < 0.01$ )". Da qui la notevole superiore letalità del SARS-CoV-2 rispetto ai virus influenzali noti, che possono anch'essi causare polmoniti mortali. Da qui la necessità terapeutica di utilizzare anticoagulanti nel trattamento dei casi gravi, finalmente chiara, efficace ed ampiamente adottata.

**Conclusione sul primo punto:** la pandemia esiste, a livello mondiale è in corso, ed è causata da un virus identificato, SARS-CoV-2, che, basandosi su una risposta immunitaria inadeguata e favorevole alla diffusione dell'infezione, causa, in una quota di contagiati, una malattia grave, con infiammazione sistemica, danno multiorgano e coagulopatia, che può avere un esito mortale.

### **SECONDO PRESUPPOSTO FALSO: LA MALATTIA È FACILMENTE CURABILE**

Al momento non abbiamo nessun farmaco specifico che sia in grado di bloccare l'azione del virus. Prove di laboratorio avevano indicato la cloroquina e la idrossicloroquina efficaci nel neutralizzare il virus. Non abbiamo prove cliniche al riguardo. È vero che uno studio pubblicato su *Lancet*,

---

<sup>1</sup> Lax SF, Skok K, Zechner P, et al. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome: Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series [published online ahead of print, 2020 May 14]. *Ann Intern Med.* 2020;M20-2566. doi:10.7326/M20-2566

<sup>2</sup> Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19 [published online ahead of print, 2020 May 21]. *N Engl J Med.* 2020;10.1056/NEJMoa2015432. doi:10.1056/NEJMoa2015432

negativo sull'efficacia della cloroquina, è stato ritirato dagli autori perché la ditta che aveva fornito il database si è rifiutata di consegnare le cartelle cliniche a un panel di revisori indipendente, accampando il rispetto della privacy dei pazienti, ma questo non dimostra che i farmaci in questione siano efficaci. Anche qui occorre seguire la logica: il fatto che uno studio sia stato ritirato dimostra solo che quello studio ha delle falle e quindi non va preso in considerazione. Tutto qui. Non dimostra che la cloroquina funziona. Se si vuole mostrare l'efficacia occorrono studi che la dimostrino. Abbiamo invece altri studi, non retrospettivi come era il caso di *Lancet*, ma prospettici, che dimostrano l'inefficacia di questi farmaci in ospedale<sup>3</sup> e anche nelle prime fasi post-contagio<sup>4</sup>.

Questo vuol dire che dobbiamo mettere una pietra sopra questi farmaci? No, perché dobbiamo aspettare i risultati di altre decine di sperimentazioni in corso che ci diranno se la cloroquina è sicura, il carico di effetti collaterali, il suo eventuale grado di efficacia e in quale stadio della malattia usarla<sup>5</sup>.

In secondo luogo, si è molto discusso sull'uso del plasma ricavato dal sangue dei convalescenti da COVID-19. Prove incoraggianti, ma, purtroppo, ancora non definitive, vengono dal primo trial randomizzato controllato sull'uso di plasma da convalescenti, ricco di anticorpi neutralizzanti il virus<sup>6</sup>. Questa ricerca, realizzata in Wuhan, non ha potuto raggiungere un campione adeguato, perché la pandemia alla fine s'è fermata riducendo così il campione alla metà del necessario per avere la sufficiente potenza statistica. Resta il fatto che questa ricerca dimostra che alcuni miglioramenti si hanno nei pazienti che hanno ricevuto il plasma, ma solo in quelli che non erano in uno stadio critico della malattia. Del resto, anche l'esperienza pregressa dice che l'uso di anticorpi ha il massimo di efficacia se la somministrazione avviene nei primi giorni o comunque nelle prime fasi della malattia. Occorrono quindi altre ricerche per valutare il livello di efficacia di questa promettente terapia nonché il momento migliore per usarla.

Analoghi discorsi possono essere fatti per le sperimentazioni in corso su altri farmaci come l'antivirale remdesivir, e l'anti-infiammatorio tocilizumab per i quali ad oggi mancano studi randomizzati controllati. Anche se non mancano suggestioni positive come quelle che vengono dal recentissimo studio italiano su 100 casi trattati a Brescia che ha constatato buoni risultati nell'uso del tocilizuma; tuttavia, la mortalità è rimasta alta, assestandosi sul 20% dei trattati<sup>7</sup>.

***Questo vuol dire che non si possono trattare a casa, fin dalle prime fasi, persone infettate oppure semplicemente esposte? Oppure che i medici non hanno nessun strumento per intervenire? Non è assolutamente così.***

***La tragedia italiana è il risultato della carenza della medicina territoriale e dei reparti di terapia intensiva, frutto della ideologia e della politica neoliberista, che, negli ultimi decenni, ha***

---

<sup>3</sup> Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19 [published online ahead of print, 2020 May 7]. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2012410. doi:10.1056/NEJMoa2012410

<sup>4</sup> Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19 [published online ahead of print, 2020 Jun 3]. *N Engl J Med*. 2020;10.1056/NEJMoa2016638. doi:10.1056/NEJMoa2016638

<sup>5</sup> Cohen MS. Hydroxychloroquine for the Prevention of Covid-19 - Searching for Evidence [published online ahead of print, 2020 Jun 3]. *N Engl J Med*. 2020;10.1056/NEJMe2020388. doi:10.1056/NEJMe2020388

<sup>6</sup> Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. Published online June 3, 2020. doi:[10.1001/jama.2020.10044](https://doi.org/10.1001/jama.2020.10044)

<sup>7</sup> Toniati P, Piva S, Cattalini M, et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun Rev*. 2020;19(7):102568. doi:10.1016/j.autrev.2020.102568

**accomunato destra e sinistra e che ha devastato la nostra sanità.** La Germania, che ha adottato lo stesso lock down nostro, ha avuto molti meno morti perché aveva un numero di posti di terapia intensiva 5 volte superiore al nostro, una medicina territoriale prontamente allertata e dotata delle protezioni necessarie e un sistema di monitoraggio diagnostico nettamente più efficace. Insomma, la qualità del servizio sanitario nazionale fa la differenza, ma senza lock down nemmeno la super-efficiente Germania ce l'avrebbe fatta a contenere i morti sotto i 10.000, come si è verificato.

Inoltre, lo abbiamo detto e scritto fin dall'inizio della pandemia, **noi siamo fermamente convinti che sia possibile contenere ritorni di fiamma e porre fine all'epidemia, in tempi ragionevoli, nel nostro Paese, combinando misure comportamentali di prudenza e cure preventive sul territorio, ricostruendo una sanità territoriale integrata con altre figure sanitarie come psicologi, nutrizionisti, terapeuti manuali, medici esperti in medicina tradizionale cinese, che ha dato ottima prova di sé a Wuhan.**

Sanità territoriale integrata capace di erogare cure e indicazioni per mantenere o ripristinare l'equilibrio della principale risorsa contro l'infezione: il sistema immunitario. Diciamo questo con assoluta cognizione scientifica, essendo ampie le evidenze sul ruolo protettivo dell'immunità da parte dell'alimentazione, della gestione delle emozioni, della mobilitazione fisica e delle terapie naturali<sup>8,9</sup>. Questo approccio potrà anche consentire un uso più sicuro dei farmaci autorizzati o impiegati fuori dalle indicazioni approvate (off-label).

**Conclusione sul secondo punto:** una cura specifica ed efficace ad oggi non esiste. Quindi, nel mentre va intensificata la sperimentazione clinica su farmaci e altre modalità terapeutiche, come la trasfusione di plasma da convalescenti COVID, potenzialmente efficaci, va altresì promossa con forza una riorganizzazione radicale della medicina di base, che si trasformi in servizio di cure integrate territoriali (SCIT) che includa altre figure sanitarie, sia nell'ambito psicologico che in quello nutrizionale e di cure complementari.

**I comportamenti responsabili vanno incentivati, soprattutto da parte dei medici, la cui deontologia obbliga alla verifica scientifica delle opinioni espresse, alla salvaguardia della salute delle persone, sopra ogni altro interesse, personale, politico o di parrocchia.**

## I RIDUZIONISTI.

Il paradigma riduzionista vede solo misure di contenimento e vaccino. Le prime, in Italia, dove sono state applicate, hanno funzionato. Non sempre sono state applicate. L'esempio più chiaro è il paragone tra tre regioni colpite insieme: Veneto, Lombardia ed Emilia Romagna. Tre regioni economicamente e socialmente molto interconnesse, la cui epidemia è iniziata, nello stesso tempo, con focolai locali: Vo', Codogno, Piacenza. Veneto ed Emilia Romagna hanno circa la metà della popolazione della Lombardia, ma il Veneto ha avuto meno di 2000 morti, l'Emilia Romagna

---

<sup>8</sup> D. Lazzari, A. G. Bottaccioli, F. Bottaccioli (2020) Promuovere la resilienza della popolazione italiana contro SARS-CoV2, *Pnei Review* 1: 6-25

<sup>9</sup> Lazzari D, Bottaccioli AG, Bottaccioli F. Letter to the Editor: Kim, S.-W., Su, K.-P. (2020) Using psychoneuroimmunity against COVID-19, *Brain, Behavior, and Immunity* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.025> [published online ahead of print, 2020 May 13]. *Brain Behav Immun.* 2020;S0889-1591(20)30881-3. doi:10.1016/j.bbi.2020.05.036

circa 4500, la Lombardia 16.000. Il virus è sempre quello, i numeri parlano da soli. È chiaro che “l’eccellenza sanitaria lombarda” è un colabrodo quando si parla di sanità pubblica.

Tuttavia, è evidente che non è possibile affidarsi solo al contenimento fisico. ***Il ritornello dei riduzionisti è però sempre quello: l'emergenza finirà quando ci sarà un vaccino. A parte ogni altro discorso, come quello già fatto sulle cure e sulla prevenzione integrata, è realistica questa aspettativa?***

È vero che c'è un impiego di risorse umane e finanziarie incredibili<sup>10</sup> e una competizione acerrima tra produttori per la realizzazione del vaccino prima possibile, ma le prime notizie che giungono dalle sperimentazioni non sono proprio confortanti. L'unico rapporto preliminare pubblicato è quello di ricercatori cinesi, dai cui dati emerge che, per ottenere un livello significativo di produzione di anticorpi neutralizzanti il virus e di linfociti T antivirali, occorre una dose elevata del vaccino, che ha però effetti secondari importanti, come febbre, astenia severa, mal di testa e dolori muscolari. Al punto che i ricercatori hanno deciso di testare in fase 2 solo le dosi medie e basse del vaccino, che però sono anche quelle meno immunogeniche<sup>11</sup>. L'altra società, Moderna, che ha annunciato la fine della fase 1 di sperimentazione, ha affidato a un comunicato stampa informazioni alquanto generiche, che comunque segnalano effetti avversi di grado 3 (effetti sistemici)<sup>12</sup>. Ricordiamo che la scala di classificazione della gravità degli effetti avversi va da 1 a 5 dove il terzo grado è classificato grave, il quarto minaccioso per la vita o causa di disabilità e il 5 registra la morte<sup>13</sup>.

Ma c'è di più. A parte i possibili effetti avversi, alcuni ricercatori mettono in guardia da un possibile peggioramento derivante dalla sollecitazione anticorpale prodotta dal vaccino, poiché, in vitro, è stato visto che la produzione di anticorpi non neutralizzanti, che s'accompagna a quella di anticorpi neutralizzanti, può paradossalmente potenziare il potere infiammatorio del virus, che, caricato di anticorpi non specifici, può incrementare la produzione di citochine infiammatorie da parte delle cellule che infetta<sup>14</sup>.

***Tutto ciò ci dice che, per ottenere un vaccino, auspicabile dal nostro punto di vista, che offra una copertura ottimale senza effetti avversi significativi in tutte le fasce di età, in particolare tra gli anziani<sup>15</sup>, la strada è complessa, irta di difficoltà e dall'esito assolutamente incerto.***

Visto quindi che un vaccino non ci sarà per settembre-ottobre, in tempo per prevenire la possibile nuova ondata 2020-21, la tentazione è quella di offrire comunque qualcosa. Da qui la circolare del Ministro della salute, che fa seguito a una delibera ancora più perentoria della Regione Lazio, che consiglia fortemente la **vaccinazione antinfluenzale**. La motivazione “scientifica” è che così i medici sarebbero agevolati nella diagnosi differenziale della sintomatologia simil-influenzale del COVID.

---

<sup>10</sup> Bologna M (2020) Vaccini anti coronavirus: facciamo il punto. Una corsa contro il tempo, ma svolta necessariamente secondo le regole dell'immunobiologia, *Pnei Review* 1: 26-31

<sup>11</sup> Zhu FC, Li YH, Guan XH, et al. (2020) Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial [published online ahead of print, 2020 May 22]. *Lancet*. 2020;S0140-6736(20)31208-3. doi:10.1016/S0140-6736(20)31208-3

<sup>12</sup> <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-positive-interim-phase-1-data-its-mrna-vaccine/>

<sup>13</sup> [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae3.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf)

<sup>14</sup> Iwasaki A, Yang Y. (2020) The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):339-341. doi:10.1038/s41577-020-0321-6

<sup>15</sup> Jiang, H.-w. et al. Global profiling of SARS-CoV-2 specific IgG/IgM responses of convalescents using a proteome microarray. Preprint at medRxiv <https://doi.org/10.1101/2020.03.20.20039495> (2020).

In effetti, dal punto di vista clinico le prime fasi dell'influenza stagionale e della malattia da SARS-CoV-2 sono assolutamente indistinguibili. Sarebbe possibile una discriminazione tra le due malattie se il vaccino davvero proteggesse in modo significativo dall'influenza stagionale. In realtà, l'efficacia del vaccino antinfluenzale è molto variabile a seconda delle stagioni, per diverse ragioni di cui le principali sono: 1) perché di solito non circola un solo tipo di virus, ma un mix di ceppi e 2) perché i virus in questione sono altamente variabili, rendendo così i vaccini, che sono stati costruiti sul ceppo (o ceppi) dell'influenza precedente, inadatti a intercettare il virus mutato. ***Per questo i vaccini antinfluenzali sono in generale scarsamente efficaci.*** Studi dimostrano che in alcune stagioni, a seconda della nazione interessata, il vaccino è servito quasi a niente, in altre ha protetto in media tra il 40- 50% dei vaccinati<sup>16</sup>, quindi, se il medico dovesse basarsi sulla notizia della vaccinazione, per escludere che un paziente abbia contratto il SARS-CoV-2, prenderebbe una cantonata e sarebbe una tragedia. I criteri diagnostici della CoViD andranno comunque rigorosamente applicati in ogni caso.

***Un modo per discriminare la COVID dall'influenza stagionale c'è, è semplice, rapido e disponibile: il tampone nasofaringeo per la ricerca del materiale genetico virale.***

Da qui la seguente nostra conclusione: in un contesto di risorse scarse, ci sembra più utile investire soprattutto nella direzione di dotare tutte le strutture sanitarie territoriali di tamponi nasofaringei e di test sierologici affidabili. È così che, a nostro parere, ci si può preparare all'autunno senza usare denaro pubblico in direzioni poco fruttuose.

**Società Italiana di Psiconeuroendocrinoimmunologia**

**Consiglio Direttivo Nazionale**

**Roma 29.06.2020**

#### **Appendice:**

D. Lazzari, A. G. Bottaccioli, F. Bottaccioli (2020) Promuovere la resilienza della popolazione italiana contro SARS-CoV2, *Pnei Review* 1: 6-25

---

<sup>16</sup> Redlberger-Fritz M, Kundi M, Popow-Kraupp T. Heterogeneity of Circulating Influenza Viruses and Their Impact on Influenza Virus Vaccine Effectiveness During the Influenza Seasons 2016/17 to 2018/19 in Austria. *Front Immunol.* 2020;11:434. Published 2020 Mar 17. doi:10.3389/fimmu.2020.00434

# Promuovere la resilienza della popolazione italiana contro SARS-CoV-2

## *Promoting resilience in the Italian population against SARS-CoV-2*

di David Lazzari\*, Anna Giulia Bottaccioli\*\* e Francesco Bottaccioli\*\*\*

Ricevuto il 24 maggio 2020, accettato il 24 maggio 2020

**La pandemia Covid-19 – per il coinvolgimento delle nazioni più ricche e tecnologicamente avanzate, che sperimentano inedite esperienze di mortalità, di paura ed isolamento sociale, per le difficoltà che incontrano i servizi sanitari e per l'incertezza sull'evoluzione della pandemia e sulle sue ricadute economiche su scala globale – richiede un cambiamento nella prevenzione e nella cura dell'infezione, basato sull'integrazione delle scienze e delle professioni biomediche e psicologiche. Un'indagine sulla popolazione italiana in corso di pandemia mostra un diffuso stato di malessere psichico che, in base alle pluridecennali evidenze scientifiche e cliniche sulle relazioni tra stati mentali ed efficienza del sistema immunitario, plausibilmente indebolisce la resistenza all'infezione da SARS-CoV-2. L'Italia può mettere in campo decine di migliaia di psicologi e psicoterapeuti che, in quanto operatori sanitari, possono essere impiegati, a fianco della medicina del territorio e ospedaliera, nelle cure primarie e nella promozione della resilienza dei cittadini e degli stessi operatori sanitari, sottoposti a uno stress lavorativo che contempla anche una minaccia per la propria vita.**

**Parole chiave:** Psiconeuroendocrinoimmunologia, Covid-19, Distress da lockdown, Equilibrio immunitario, Stato mentale e immunità, Cura integrata.

**The Covid-19 pandemic – due to its impact on the wealthiest and most technologically advanced nations, which are experiencing unprecedented experiences of mortality, fear and social isolation, to the difficulties faced by health services and to the uncertainty regarding the evolution of the pandemic and its economic repercussions on a global scale – requires a change in the prevention and treatment of the infection, based on the integration of biomedical and psychological sciences and professions. A survey of the Italian pandemic population shows a widespread state of psychological distress which, based on decades of scientific and clinical evidence on the relationship between mental states and immune system efficiency, plausibly weakens the resistance to SARS-CoV-2 infection. Italy can deploy tens of thousands of psychologists and psychotherapists who, as health workers, could be employed, alongside local and hospital medicine, in primary care and in promoting the resilience of citizens and health workers themselves, who are subject to a work stress that also includes a threat to their lives.**

**Keywords:** *Psychoneuroendocrineimmunology, Covid-19, Lockdown distress, Immune equilibrium; Immunity and mental state, Integrated care.*

## Epidemiologia

Quasi 500 anni fa, il medico italiano Girolamo Fracastoro, per la prima volta, propose la trasmissione interumana di patogeni (da lui definiti seminaria) come causa delle infezioni epidemiche (contagio) (Fracastoro, 1546). La pandemia Covid-19 è causata dal contagio interumano di un patogeno, un nuovo coronavirus, classificato SARS-CoV-2 dall'International Committee on Taxonomy of Virus (ICTV) (Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses *et al.*, 2020) a causa

---

\* Psicologo psicoterapeuta, Presidente del Consiglio Nazionale Ordine degli Psicologi, Roma; Università dell'Aquila e di Torino; Unità operativa complessa di Psicologia Ospedale S. Maria, Terni; Società Italiana di Psiconeuroendocrinoimmunologia, Roma.

\*\* Medico specialista in medicina interna, Università dell'Aquila e di Torino; Società Italiana di Psiconeuroendocrinoimmunologia, Roma; Università "Vita e Salute" San Raffaele, Milano; Medicina Interna, Clinica San Marco, Latina.

\*\*\* Psicologo neurocognitivo e filosofo della scienza, Università dell'Aquila e di Torino; Società Italiana di Psiconeuroendocrinoimmunologia, Roma. Mail: francesco.bottaccioli@gmail.com

della sua somiglianza con SARS-CoV, che dette origine nel 2002 all'epidemia di SARS (severe acute respiratory syndrome) nella provincia cinese di Guangdong. SARS-CoV-2 nel dicembre del 2019 in Wuhan, Cina, ha causato un'epidemia che nel gennaio 2020 ha interessato tutta la provincia di Hubei e che, a partire da febbraio, ha colpito Lombardia, Veneto, Emilia Romagna e, successivamente tutta l'Italia.

Nel momento in cui scriviamo (fine maggio 2020), i casi confermati di malattia da coronavirus (Covid-19) a livello mondiale hanno superato i 5 milioni e sono in crescita ancora sostenuta in Usa, Russia, Brasile e Inghilterra (JHU CSSE, 2020). La mortalità si avvicina ai 350.000 decessi, di cui circa il 10% solo in Italia e di questi la metà concentrata in Lombardia. Tuttavia questi dati, pur allarmanti, presentano elevati livelli di sottostima come dimostrano indagini ISTAT e INPS (2020), che documentano un eccesso di mortalità rispetto al consolidato trend stagionale di alcune decine di migliaia di decessi, che gli statistici correttamente attribuiscono a Covid non diagnosticato e a patologie connesse alle difficoltà di cura in corso di pandemia. Eccesso concentrato in Lombardia e Piemonte. Gli anziani, che più frequentemente presentano comorbidità, e il genere maschile sono le fasce della popolazione più colpite. In Italia la mortalità da Covid-19, a fine maggio 2020, rilevata dall'Istituto Superiore di Sanità (2020), ha riguardato il 60% di uomini e il 40% di donne. Rilevante il fatto che nella classe di età 70-79 anni la mortalità maschile raggiunge il 70% del totale. Infine, secondo questa indagine, l'età media dei deceduti è 80 anni. Particolarmente grave, in Lombardia ma anche in altre regioni e nazioni, l'andamento dell'epidemia e della mortalità nelle case di ricovero e cura per anziani.

SARS-CoV-2 è più invasivo degli altri coronavirus (SARS-CoV e MERS-CoV, Middle East respiratory syndrome) probabilmente a causa di mutazioni intervenute nelle sequenze geniche che codificano per la proteina virale "spike" (Wan *et al.*, 2020), le quali l'hanno resa più adatta all'interazione con la proteina cellulare ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2), che funziona da porta d'ingresso del virus nelle cellule della mucosa respiratoria umana.

### ***Gli stati mentali della popolazione in lockdown***

La pandemia Covid-19 che, a differenza di SARS e MERS, non si è limitata ad alcune aree orientali (Cina e Medio Oriente), colpendo il cuore dell'Occidente, ha generato sbalordimento e incredulità tra la popolazione. Nell'immaginario del cittadino occidentale, le epidemie erano un ricordo, per lo più letterario, del passato e, nella contemporaneità, un fenomeno delle aree più miserabili del mondo, che vivono senza igiene, senza cibo, senza farmaci. In questo caso, invece, l'epidemia è una drammatica realtà dell'Occidente benestante, tecnologico, culla della medicina scientifica. Inoltre, l'infezione ha di regola un esordio banale, con febbre, tosse, mal di gola, astenia, sintomi che ognuno ha sperimentato molte volte nella vita senza gravi conseguenze. E invece, nel contesto pandemico, il soggetto che li sperimenta può interpretarli in modo molto più minaccioso, come l'inizio di una catena che, abbastanza rapidamente, può condurre ad una condizione di malattia seria.

Per queste ed altre ragioni, la nuova realtà epidemica fa ancora fatica ad essere mentalmente elaborata dalle persone, sulle quali incombono soprattutto i provvedimenti restrittivi che, del resto, gli stessi governi dei paesi occidentali hanno assunto con molta riluttanza e atteggiamenti ondivaghi (in particolare i governi americano, inglese e svedese).

### ***Il disagio psicosociale degli italiani in lockdown***

Prima della pandemia, secondo studi internazionali che hanno incluso anche l'Italia, i dati di prevalenza dei disturbi psichici più comuni erano compresi in un range tra il 4% ed il 6,7% per l'ansia e tra il 4% ed il 5,4% per la depressione (Ritchie and Roser, 2018; Steel *et al.*, 2014). Per quanto riguarda l'Italia, l'Istituto centrale di statistica (ISTAT, 2013) ha rilevato la prevalenza di tali problemi nell'ambito di una "Indagine multiscopo sulle famiglie italiane" limitata tuttavia a soggetti tra i 16 e i 65 anni. In questo ambito è emerso che il 5,14% degli intervistati dichiarava sintomi depressivi in atto, mentre il 3,6% sintomi di ansia.

Dopo l'annuncio del lockdown in Italia, il 9 marzo, l'indice di stress è schizzato verso il livello più alto, come mostra la survey realizzata dall'Istituto Piepoli per il Consiglio Nazionale dell'Ordine degli Psicologi (Tabella 1).

*Tab. 1 – Il sondaggio è stato realizzato dall'Istituto Piepoli per il Consiglio Nazionale dell'Ordine degli Psicologi (8 aprile 2020) su un campione di 501 soggetti rappresentativo della popolazione italiana. Il 9 Marzo 2020, il governo italiano ha esteso il lockdown a tutta la popolazione; tale misura ha fatto salire l'indice di stress verso i livelli massimi ed è rimasto a questi livelli anche nella rilevazione successiva effettuata il mese dopo. L'indicatore di stress è una scala a 10 punti dove 1 è poco o niente stress e 10 è il*

massimo. L'indicatore è calcolato trasformando la scala da 1 a 10 in una percentuale da 1% a 100% e lo score ottenuto era classificato basso (1-40%) medio (41-70%) e alto (71-100%).

| Indice di stress | 3/2/20 | 3/9/20 | 4/6/20 |
|------------------|--------|--------|--------|
| Alto             | 27%    | 43%    | 41%    |
| Medio            | 45%    | 45%    | 38%    |
| Basso            | 28%    | 12%    | 21%    |

Analizzando le principali fonti di distress troviamo: alti livelli di ansia, disordini del sonno, irritabilità, umore depresso, problemi relazionali e alimentari. Ciò che emerge è un forte aumento del disagio psicologico, che trova i suoi presupposti non solo nelle condizioni/restrizioni della pandemia (51%) ma anche – e sempre di più – nelle preoccupazioni legate alle prospettive sociali ed economiche (58%).

Una recente indagine condotta in Italia Spagna e Inghilterra ha confermato che c'è un diffuso stato di distress psicologico con una incidenza uniforme nelle tre nazioni europee (Tabella 2) (Open Evidence, 2020).

Tab. 2 – Percentuale di depressi durante la pandemia nella popolazione adulta in Italia Spagna e Regno Unito. Lo studio è stato realizzato da Open Evidence, con il contributo di varie Università, su un campione totale di 1.000 soggetti divisi per le nazioni oggetto dello studio. Le percentuali si riferiscono alla registrazione di sintomi depressivi nel periodo 24 aprile-1 maggio 2020 rilevati con DASS-21 (Depression, Anxiety and Stress Scale – 21 Items) and SASRQ (Stanford Acute Stress Reaction Questionnaire).

| Nazione       | Livello di distress |
|---------------|---------------------|
| Italia        | 59%                 |
| Spagna        | 67%                 |
| Regno Unito   | 57%                 |
| <b>Totale</b> | <b>61%</b>          |

Possiamo quindi dire che l'emergenza sanitaria compromette il benessere psicologico sia degli individui (es. insicurezza, confusione, isolamento emotivo, stigma) che delle comunità (preoccupazioni per economia, lavoro, scuola, cure, ecc.), innescando situazioni diffuse di disagio psicologico (che a volte arrivano a disturbi psichiatrici), comportamenti negativi e non aderenza alle indicazioni di sicurezza (Pfefferbaum and North, 2020).

Accanto a tale disagio diffuso ci sono le forme più specifiche di disagio e disturbi presenti nelle persone con Covid, ricoverate, in cure domiciliari, in quarantena; i familiari delle persone malate e decedute; gli operatori sanitari e non più esposti alla pandemia, che sono state oggetto di primi studi internazionali (Wang C. *et al.*, 2020)

## Cosa sappiamo sulla patogenesi del Covid-19?

La maggioranza degli individui venuti a contatto con SARS-CoV-2 presenta pochi sintomi o, spesso, nessun sintomo. In una quota minore dei contagiati, attorno al 15%, il contagio può evolvere in forme più severe che contengono una polmonite interstiziale che può dar luogo ad un distress respiratorio acuto (acute respiratory distress syndrome, ARDS), con possibile esito fatale. Il virus è trasmesso tra gli umani attraverso droplet, ma sono state riportate altre vie di trasmissione, come il contatto con superfici contaminate, soprattutto plastiche (van Doremalen *et al.*, 2020). Viene indicata anche una via di trasmissione orofecale, basata sulla identificazione del SARS-CoV-2 nelle feci di alcuni pazienti cinesi Covid-19 (Li *et al.*, 2020).

Dalle prime vie aeree, il virus, se non contenuto, si diffonde ai bronchi e ai polmoni e, successivamente, all'intestino e ad altri organi, in particolare rene, cuore e cervello. È pienamente coinvolto il sistema vascolare, con alterazione della coagulazione e formazione di trombi, che possono anche dar origine, in una quota di casi (Deng *et al.*, 2020), a una coagulazione intravascolare disseminata (CID) (Terpos *et al.*, 2020). La severità della malattia dipende dal livello dell'infiammazione sistemica e dal grado di coinvolgimento dei polmoni che possono presentare, alla tomografia computerizzata, "masse opache a vetro smerigliato" (patchy ground-glass opacity) (Wang D. *et al.*, 2020) e altri segni che interessano la pleura (Xu *et al.*, 2020).

Sul piano clinico, in una prima fase, si presentano febbre, tosse, dispnea, alterazioni immunitarie, come un elevato rapporto neutrofili: linfociti (Qin *et al.*, 2020), una sovrapproduzione di IL-1 $\beta$ , IL-6 e, all'opposto, una scarsa produzione di IFN- $\gamma$  (Chen *et al.*, 2020). Se la malattia evolve in una forma più grave, accanto a queste alterazioni si presentano altri segni di infiammazione sistemica a carico in particolare dei vasi: una condizione prodotta dalla cosiddetta "tempesta citochinica", cioè dalla notevole concentrazione di citochine infiammatorie

rilasciate da cellule immunitarie e anche da altre cellule danneggiate. Il virus, nei pazienti che sviluppano forme più severe della malattia, evade la risposta immunitaria che potrebbe bloccarlo e che è basata sui linfociti Th1 e T citotossici. Al posto di questo circuito immunitario antivirale, interviene un'iperattività dei neutrofili. Neutrofilia e linfopenia sembrano un tratto costante del Covid-19. L'attività dei neutrofili, se non è accompagnata dall'azione dei linfociti B e dei linfociti T helper di I tipo e T citotossici, non solo non elimina l'infezione ma può anche essere all'origine dell'iper-infiemmazione, che caratterizza la transizione all'ARDS, con sovrapproduzione di citochine infiammatorie e di trappole extracellulari di derivazione neutrofila (neutrophil extracellular trap, NET). Quest'ultimo fenomeno, scoperto e studiato recentemente, consiste nella capacità dei neutrofili di espellere il proprio DNA e dar vita a reti extracellulari composte da fibre e sostanze infiammatorie e ossidanti che hanno la finalità di intrappolare e distruggere i patogeni (Papayannopoulos, 2018) (Figura 1).

La formazione di NET, se non viene regolata e controllata da altri reparti del sistema immunitario, rappresenta un fattore fondamentale di produzione di infiammazione, con rilascio di citochine e chemochine (Van Avondt and Hartl, 2018). Documentato è il ruolo di NET nelle vasculiti, nel lupus eritematoso sistemico e nella ARDS (Grégoire *et al.*, 2018) anche da SARS (Ding *et al.*, 2003). Per questo è altamente probabile che si verifichi anche in corso di Covid-19 avanzato.

### **Un approccio psiconeuroendocrinoimmunologico (Pnei) per individuare i fattori principali della resistenza all'infezione e per la resilienza di massa nella pandemia**

La grande maggioranza della popolazione ha risorse endogene per contrastare l'infezione che può essere silente o con pochi sintomi. L'approccio Pnei, che studia le relazioni bidirezionali tra dimensione psichica e sistemi biologici nel contesto ambientale e sociale (Ader, 2007; Bottaccioli F. e Bottaccioli A.G., 2020), fornisce un modello adeguato all'identificazione dei fattori di rischio e di resistenza all'infezione. Illumina anche la strada per comprendere gli effetti dell'infezione sulla salute complessiva della persona colpita, incluso il suo stato mentale (Bottaccioli *et al.*, 2019).

Come abbiamo descritto sopra, centrale è la risposta immunitaria equilibrata a SARS-CoV-2. Una serie di fattori può regolare o squilibrare la risposta antivirale. Fattori individuali e collettivi. I fattori individuali, legati all'alimentazione, all'attività fisica, allo stress e agli stati mentali verranno trattati nel paragrafo successivo; qui segnaliamo brevemente gli effetti dell'inquinamento aereo sull'infiammazione polmonare e sull'andamento di Covid-19.

Recenti ricerche della Agenzia Europea per l'Ambiente hanno stimato che l'inquinamento da PM<sub>2,5</sub>, nel 2016, sia stato responsabile di circa 412.000 prematuri decessi in Europa, causati da infarto, ictus e patologie polmonari (EEA, 2019).

Sappiamo da tempo che l'esposizione cronica ad aria inquinata da particolato sottile, PM<sub>10</sub>, PM<sub>2,5</sub> e ultrasottile PM<sub><0,1</sub>, proveniente dagli scarichi industriali, riscaldamento domestico e traffico veicolare, può causare danni all'apparato respiratorio. In particolare, il particolato PM<sub>2,5</sub> penetra a livello bronchiale e polmonare mentre quello ultrasottile può passare direttamente nel sangue diffondendosi agli organi. L'alterazione dei sistemi difensivi respiratori causata dalle PM<sub>2,5</sub> riguarda danni alla barriera mucosale, al microbiota respiratorio e alle cellule immunitarie (Yang *et al.*, 2020). Questa disregolazione immunitaria può essere un fattore determinante per gravi patologie respiratorie, come il cancro al polmone e la broncopneumopatia cronica ostruttiva, oppure causare un'infiammazione cronica di basso grado delle vie aeree superiori e inferiori, attivando granulociti (neutrofili) mastociti, presenti a livello della mucosa respiratoria, e macrofagi negli alveoli e negli interstizi polmonari. Infiammazione cronica di basso grado che può favorire l'azione patogena di vari batteri e virus respiratori, tra cui SARS-CoV-2.

Una ricerca in corso alla Università di Harvard, Dipartimento di Biostatistica, School of Public Health, ha registrato, negli Stati Uniti, una relazione diretta tra esposizione all'inquinamento aereo da particolato PM<sub>2,5</sub> e mortalità da Covid-19. Gli epidemiologi di Harvard hanno trovato che l'incremento di solo 1µg/m<sup>3</sup> in PM<sub>2,5</sub> è associato a un aumento del tasso di mortalità da Covid-19 dell'8% (Wu *et al.*, 2020).

Intrigante e inquietante è la sovrapposizione tra livelli di inquinamento da particolato sottile in Lombardia, province emiliane e piemontesi e l'incidenza di Covid-19, che è massima nelle aree a massimo inquinamento aereo. Inquinamento particolarmente elevato negli ultimi due decenni.

Ai primi di gennaio 2020, nella fase in cui si pensa che il contagio iniziava a diffondersi, l'Agenzia di Protezione dell'Ambiente della Lombardia riportava elevatissime concentrazioni di "PM<sub>10</sub> fino a 180µg/m<sup>3</sup>

cioè 3,6 volte il limite di legge per più giorni consecutivi in diverse zone lombarde, incluso Milano” (ARPA, 2020).

Ovviamente, l'inquinamento da particolato sottile non è l'unico fattore che spiega l'eccezionale tasso di mortalità registrato in alcune province lombarde, ad esso vanno aggiunti altri fattori di probabile malagestione locale, su cui si attendono i risultati delle indagini della magistratura cui andranno affiancate indagini di salute pubblica approfondite. Resta il fatto che, se si vuole contrastare efficacemente la diffusione del contagio aumentando le capacità difensive della popolazione verso SARS-CoV-2, in particolare nella fase di ripresa delle attività lavorative, l'abbattimento dell'inquinamento aereo si configura come una misura antivirale e di contenimento della circolazione dell'infezione di primaria grandezza.

## Sostenere l'equilibrio del sistema immunitario

Il sistema immunitario è influenzato da diversi fattori, tra cui l'alimentazione, l'attività fisica, lo stato psicologico e l'inquinamento atmosferico e ambientale. Abbiamo appena trattato l'ultimo aspetto, vediamo in breve gli altri.

**Alimentazione e microbiota.** Una dieta povera di proteine è una delle cause principali di immunodeficienza nella popolazione anziana (Salazar *et al.*, 2017) e la carenza di un adeguato pool amminoacidico è stata associata a scarsa produzione di immunoglobuline, atrofia timica, ridotta proliferazione di linfociti naïve e scarsa maturazione delle cellule con attività litica (natural killer, linfociti ad attività citotossica). L'adeguata assunzione, in tutte le fasi della vita, di micronutrienti essenziali contribuisce in maniera determinante alla corretta maturazione del sistema immunitario e all'efficiente reattività di risposta alle infezioni. Sono numerosi gli studi sugli effetti specifici dei micronutrienti essenziali sul funzionamento del sistema immunitario (Maggini *et al.*, 2018) e i nutrienti che hanno raccolto maggiori evidenze sono: acidi grassi monoinsaturi (acido oleico), vitamine del gruppo B, vitamine liposolubili (A, D, E),  $\beta$ -carotene, ferro, rame, zinco, selenio.

Come è noto, lo stile alimentare seleziona e plasma profondamente il microbiota, complesso insieme di popolazioni microbiche residenti (batteri, virus, funghi) che formano colonie a contatto con le mucose dell'organismo e quindi anche nella mucosa respiratoria. Uno stato di disbiosi, che può insorgere a seguito di diverse condizioni tra cui l'uso di farmaci (antibiotici, antiacidi), dieta infiammatoria, interventi chirurgici e ospedalizzazione, si può associare a diversi quadri infettivi anche pericolosi per la vita: infezione da germi multi-resistenti, colite pseudomembranosa da *Clostridium difficile*, sepsi (Salazar *et al.*, 2017).

Le società scientifiche di nutrizione clinica e di anestesia-rianimazione hanno pubblicato un documento congiunto (SINUC e SIAARTI, 2020) in cui raccomandano il trattamento nutrizionale di pazienti affetti da Covid-19 e ricoverati nelle terapie intensive e sub-intensive degli ospedali italiani. Le caratteristiche cliniche dei pazienti critici Covid-19 evidenziano una diffusa malnutrizione. I pazienti Covid-19 ricoverati in terapia intensiva e sub-intensiva malnutriti sono associati a costi ospedalieri più elevati, degenze prolungate e aumento della mortalità. L'inizio tempestivo della terapia nutrizionale risulta quindi vitale, in particolare nei pazienti con insufficienza d'organo e stato settico, ma potrebbe modificare sensibilmente l'iter di malattia anche nei pazienti non critici, ricoverati nei reparti ordinari o curati al domicilio.

La Facoltà di medicina di Zhejiang, nel suo “Manuale di Prevenzione e Trattamento COVID-19” diffuso a marzo 2020 (Liang, 2020; è disponibile anche in italiano), ha inserito la terapia nutrizionale e l'uso di probiotici nello *standard of care* dei pazienti ricoverati, al fine di ridurre il tasso di superinfezioni batteriche, ridurre la degenza in ambiente intensivo e accelerare il recupero funzionale d'organo.

**Attività fisica.** Tra gli effetti principali della quarantena forzata in periodo di pandemia vi è la ridotta mobilità. Sebbene tutte le fasce della popolazione possano risentire negativamente di un prolungato periodo di quasi totale inattività fisica, la popolazione anziana può ancora una volta pagarne il prezzo più alto. La ridotta mobilità nell'anziano (Jiménez-Pavón *et al.*, 2020) infatti innalza pericolosamente verso l'alto l'indice di fragilità, depaupera rapidamente la riserva muscolare e ad accelera il turnover osseo, favorendo la sarcopenia, la degenerazione osteo-articolare, le cadute e le fratture osteoporotiche; peggiora la funzione respiratoria incrementando il rischio di malattie stagionali acute delle vie aeree e le riacutizzazioni di broncopatie croniche, altera il metabolismo e la regolazione della pressione arteriosa, incrementando l'uso dei farmaci specifici e quindi la spesa sanitaria. L'attività fisica regolare è inoltre uno stimolo trofico per il cervello, vale a dire contrasta efficacemente la neurodegenerazione (in aree cerebrali fondamentali come l'ippocampo) e

l'insorgenza della demenza. Un soggetto anziano con ridotta mobilità che viene ospedalizzato comporta un aumento esponenziale del carico assistenziale e un allungamento della durata media del ricovero; viene inoltre esposto a numerosi rischi legati alla degenza (allettamento, lesioni da decubito, rischio infettivo, sarcopenia, peggioramento delle funzioni cognitive, rischio di delirium o di dissociazione).

L'attività fisica regolare modula anche la funzione immunitaria, rendendo più efficiente la risposta contro virus e cellule tumorali (circuito Th1). Significativi gli studi sulle donne malate di cancro al seno (Schmidt *et al.*, 2017) nelle quali è stata registrata una modifica del profilo immunitario (aumento delle natural killer e dei linfociti CD8+) in risposta a un programma di attività fisica regolare. È stato dimostrato in diversi studi su soggetti anziani (Abd El-Kader, Al-Shreef, 2018) che soprattutto l'esercizio aerobico moderato contrasta l'immunosenescenza, riducendo citochine infiammatorie come TNF- $\alpha$  e IL-6, aumentando l'antinfiammatoria IL-10 e incrementando il numero dei linfociti CD4+ e CD8+ e dei linfociti T regolatori. L'attività fisica rallenta anche l'invecchiamento cellulare, alla base di molte patologie croniche della terza età, misurato con la lunghezza dei telomeri (la parte terminale dei cromosomi) dei geni delle cellule immunitarie e scheletriche di soggetti anziani allenati (Arsenis *et al.*, 2017).

**Lo stress e la sua regolazione.** In corso di pandemia, la quarantena costituisce di per sé una condizione altamente stressogena, nella quale sono diversi i fattori che alimentano la sofferenza psicologica: prolungato isolamento sociale, paura del contagio, senso di frustrazione, noia, inadeguato supporto, inadeguata informazione, perdita finanziaria e stigma sociale. Recenti lavori pubblicati sulla popolazione cinese (Cao, 2020) evidenziano come nei soggetti affetti da Covid-19 e nei famigliari stretti vi sia un elevato livello di stress psicologico, ansia e depressione e una più bassa qualità di vita, rispetto ai soggetti non direttamente colpiti. Il supporto familiare e sociale, l'accesso ad un'accurata ed esaustiva informazione sul proprio stato di salute e di quello della comunità e una chiara comunicazione sulle misure di precauzione da adottare, riducono notevolmente il carico di stress e il rischio di sviluppo patologia ansioso-depressiva (Nguyen *et al.*, 2020).

Una condizione di stress prolungato porta profondi cambiamenti adattativi del network psico-neuro-endocrino-immunitario (Bottaccioli F. e Bottaccioli A.G., 2017, 2020): lo stato psicologico è predominato da ansia, depressione, alterazione del ritmo sonno-veglia e anedonia; il versante biologico è caratterizzato da alterata attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) e del rilascio di cortisolo circadiano e indotto da stress, sbilanciamento del sistema nervoso autonomo ed ipertono adrenergico, alterazioni in senso patologico delle funzioni metaboliche e cardiovascolari, disregolazione immunitaria, stato infiammatorio sistemico e centrale. Oggetto di numerose ricerche sperimentali è la relazione bidirezionale tra stato mentale, sistema immunitario ed infiammazione, quest'ultima definita come *silent killer* alla base di molte patologie attuali cronico-degenerative ad elevata mortalità (malattie cardiovascolari, cancro, diabete mellito).

L'isolamento sociale, il basso status socio-economico, la solitudine, un pregresso trauma o una condizione attuale di vita dominata dalla paura o dalla violenza, non solo accorciano l'aspettativa di vita e incrementano la morbilità per le più diffuse patologie croniche, ma si associano ad un più alto livello di infiammazione (Cole *et al.*, 2015) e determinano o aggravano lo stato depressivo. L'aumento progressivo dell'età media, inoltre, costituisce di per sé un rischio per l'insorgenza di depressione, declino cognitivo e ridotta autosufficienza. L'invecchiamento è un processo fisiologico che si accompagna ad alterazioni progressive della funzione immunitaria, dominate dalla ridotta responsività dell'immunità specifica e aumento aspecifico dell'infiammazione (*inflammaging*) (Franceschi *et al.*, 2018). La solitudine (Udell *et al.*, 2012) e l'isolamento sociale (Beller and Wagner, 2018) condizioni che riguardano certamente i soggetti anziani ma che stanno interessando fette sempre più larghe di popolazione, emergono come predittori indipendenti e sinergici morbilità e mortalità, al pari dei più noti fattori di rischio di malattia (Holt-Lunstad, 2015). Lo stato depressivo correla positivamente con aumentata concentrazione di molecole infiammatorie (citochine). La depressione, alla luce di queste recenti acquisizioni, può essere quindi vista come una forma di infiammazione di basso grado (*low-grade inflammation*) (Pariante, 2017) attiva a livello di circuiti cerebrali cruciali per i comportamenti adattativi e per la processazione degli stati emotivi, condizione patologica che, nella sua cronicizzazione, viene continuamente alimentata da scorretti stili di vita che sostengono lo stato infiammatorio.

Un recente studio di popolazione (Gialluisi *et al.*, 2020) condotto su 24.325 cittadini italiani abitanti in Molise ha indagato la correlazione tra aspetti della salute psicologica, come il grado di resilienza, i sintomi depressivi e la qualità della vita mentale e un indice aggregato di infiammazione di basso grado (chiamato INFLA score) che misura la concentrazione ematica di proteina C-reattiva, conta piastrinica e concentrazione dei globuli bianchi (ratio neutrofili/linfociti). I risultati dello studio, condotto su una popolazione sana, ha dimostrato un alto INFLA score in soggetti con alti punteggi di depressione, mentre la condizione opposta di ridotta infiammazione si è osservata nel caso di un alto punteggio di benessere mentale. La correlazione INFLA

score-depressione è ancora più significativa se si associa lo stile di vita, cioè un'anamnesi positiva per fumo di sigaretta, scarsa aderenza alla dieta mediterranea, sovrappeso/obesità, ridotta attività fisica. L'INFLA score dimostrerebbe inoltre, nei pazienti depressi, una vigorosa attivazione dell'immunità innata (alto numero di neutrofili, attivazione di monociti, elevato rapporto neutrofili/linfociti), maggiore sintesi di citochine infiammatorie e ridotta attivazione linfocitaria. I risultati sono in linea con un recente studio di analisi genetica (Leday *et al.*, 2018) che, diversamente da quanto teorizzato in passato sull'origine monogenica della depressione, ha dimostrato nell'uomo il coinvolgimento di ben 165 geni in corso di depressione patologica, 90 dei quali sono iper-espressi proprio nelle cellule dell'immunità innata (neutrofili, monociti, cellule dendritiche) e regolano in maniera stabile, per effetto di modificazioni epigenetiche, l'infiammazione e il tipo di risposta immunitaria.

Pertanto, il legame che unisce condizione psicologica, disregolazione immunitaria e stato infiammatorio, il quale a sua volta peggiora il quadro psicologico in un loop patologico deleterio, è oramai sufficientemente chiaro da un punto di vista biologico (Bottaccioli *et al.*, 2019) e ci permette di comprendere quanto sia fragile questo equilibrio se intercorrono fattori ambientali improvvisi e destruenti, come la pandemia e il conseguente stato di isolamento da quarantena, e quanto sia a rischio la popolazione anziana in questa epoca storica.

Diverse linee guida di gestione dei pazienti Covid-19 hanno messo in luce la necessità di tutelare la salute mentale dei cittadini colpiti dalla pandemia. Partendo dalle indicazioni date dall'OMS (IASC, 2020; è disponibile anche in italiano), diverse strategie sono state individuate per contrastare il crescente disagio psicologico. Yoga, meditazione mindfulness ed esercizi di rilassamento e respirazione sono le tecniche più citate (Dossett *et al.*, 2020) e raccomandate perché sicure, prive di effetti collaterali e applicabili in qualsiasi contesto di emergenza, dai reparti Covid al domicilio del paziente isolato (Kim and Su, 2020). Anche in questo caso, sono numerosi gli studi randomizzati controllati condotti su soggetti anziani, pazienti neoplastici, immunodepressi o soggetti ad alto rischio cardiovascolare, che hanno documentato una riduzione statisticamente significativa dei marker sierici di infiammazione (proteina C-reattiva, citochine) (Villalba *et al.*, 2019) e un potenziamento dell'immunità naturale anti-virale ed anti-cancro (aumento delle natural killer) e del circuito immunitario Th1 nei soggetti meditanti rispetto ai controlli (Bower and Irwin, 2016). Recentemente, uno studio sull'animale ha documentato le vie che segue il cervello per potenziare la produzione di anticorpi verso un antigene specifico (Zhang *et al.*, 2020), dimostrando in modo causale la connessione cervello-immunità, che indichiamo come strada maestra per promuovere la resilienza della popolazione verso la pandemia.

## **Promuovere la resilienza psicologica, nel quadro di un approccio integrato medico e psicologico, come strumento di contrasto alla diffusione dell'epidemia**

La vera sfida è intercettare il disagio psicosociale diffuso e i problemi psichici più strutturati e fornire una risposta appropriata ed articolata.

La natura diffusa dell'emergenza rende impossibile una rigida stratificazione a monte della popolazione in relazione alla tipologia di problemi e conseguente bisogno assistenziale. Tuttavia, sulla scorta dell'esperienza italiana e della letteratura internazionale, si possono ipotizzare le seguenti aree, in ordine potenzialmente decrescente:

- 1) la "prima linea", delle persone malate Covid, a domicilio e ricoverate, dei familiari, delle persone in lutto, gli operatori più esposti;
- 2) la "seconda linea" delle persone in quarantena e delle persone non colpite dal Covid, ma portatrici di particolari fragilità come soggetti con patologie fisiche, disabilità, problemi psichiatrici, anziani soli, lavoratori in situazioni critiche, ecc.
- 3) il "fronte interno" formato dalle decine di milioni di persone che sono state confinate in casa per mesi e che iniziano a riprendere una vita quasi normale, puntellata da misure di protezione e da sentimenti di preoccupazione se non di paura.

Di fronte ad un target potenziale così vasto è necessario dispiegare una strategia integrata che renda disponibili diverse opzioni, che hanno come primo obiettivo intercettare il bisogno e fornire risposte:

- per la "prima linea", va garantita un'azione specifica soprattutto nei contesti ospedalieri e di ricovero con tre target: persone malate, familiari dei malati e operatori sanitari, i quali dalle prime indagini mostrano alti livelli di depressione, ansia, disturbi del sonno, distress, in particolare a carico del genere femminile e di chi opera in prima linea (Lai *et al.*, 2020). In questo ambito è necessario che gli psicologi reclutati siano

presenti nei contesti sanitari e la loro azione sia coordinata con quella sanitaria-assistenziale complessiva. Include assistenza domiciliare a distanza per le persone malate Covid e non ricoverate;

- per l'ampio "fronte interno", si deve partire da strategie proattive diffuse di prevenzione e promozione delle risorse (a livello sociale, comunitario, di gruppo, individuale) e dalla messa a disposizione di competenze psicologiche nelle strutture a maggiore impatto costi/benefici della rete sociale: cure primarie, servizi sanitari territoriali, servizi sociali, scuola, contesti comunitari, mondo del lavoro. Tale rete deve garantire una prima e diffusa risposta – con metodologie a distanza o in presenza – in chiave di prevenzione primaria e secondaria, nonché selezionare e facilitare gli interventi di 2° livello (es. per disturbi psichici più strutturati e severi, di tipo psicoterapico, psichiatrico farmacologico);
- la "seconda linea" si pone con necessità intermedie rispetto alle precedenti, ed include tutte le situazioni di persone in quarantena, affette da patologie fisiche o psichiche, portatrici di situazioni di fragilità o che richiedono particolare supporto.

Tra i sottogruppi ai quali prestare attenzione rientrano la popolazione carceraria, le persone con disabilità e loro familiari, i minori con disturbi o problemi familiari, le donne in fase peripartum, gli anziani soli. Vi è inoltre il problema del supporto ai lavoratori, che rientrano in situazioni di maggiore o minore esposizione al rischio in relazione alla tipologia di impiego, ma che in genere risentono dei problemi legati ai cambiamenti organizzativi (es. lavoro agile) e alle prospettive occupazionali.

Come evidenziato, è necessario un programma di iniziative che, procedendo dal fronte diffuso verso la prima linea, comporti il passaggio da forme su vasta scala di prevenzione primaria (es. diffusione di consigli psicoeducativi), promozione delle risorse ed empowerment, ascolto, informazione ed orientamento telefonico, a forme di intervento più mirate, come sostegno psicologico, stress management o psicoterapia in teleassistenza o in presenza.

Poiché in Italia gli iscritti all'Ordine degli Psicologi ed inquadrati come professionisti sanitari sono oltre 100mila, la metà dei quali con specializzazione in psicoterapia, vi sono le risorse professionali qualificate per attuare questa strategia, potendo implementare l'attuale esiguo numero degli psicologi strutturati nel Servizio Sanitario Nazionale (6.500 circa).

L'attivazione di una rete psicologica di primo livello, articolata negli snodi principali dell'assistenza sanitaria (medici di famiglia, servizi territoriali) ma anche a supporto della scuola, dei servizi sociali e dei contesti lavorativi, risulta fondamentale per intercettare e rispondere al bisogno diffuso.

Gli interventi psicologici dovrebbero valutare e monitorare lo stress Covid-correlato (es. esposizione al contagio, familiari malati o deceduti), avversità secondarie (es. problemi economici), effetti psicosociali (ansia, depressione, problemi psicosomatici, disturbi del sonno, situazione di conflitti e violenze), indici di vulnerabilità (es. condizioni sociali, condizioni psicofisiche preesistenti) (Pfefferbaum and North, 2020).

In questo contesto il primo livello può procedere ad invio per eventuali necessità di cure primarie (medico di famiglia, infermiere) o di assistenza sociale o di altra natura che venissero intercettate e fungere da filtro per l'attivazione di interventi sanitari di secondo livello, come ad esempio quelli della salute mentale o per i disturbi del neurosviluppo.

Per quanto riguarda le prestazioni psicologiche a distanza sono state emanate delle linee di indirizzo da parte del Consiglio Nazionale Ordine Psicologi (CNOP, 2020), mentre per le prestazioni di teleassistenza integrate mediche e psicologiche per le persone in quarantena o in situazioni di particolari bisogni esistono le indicazioni dell'Istituto Superiore di Sanità basate su una triplice stratificazione di necessità assistenziali (ISS, 2020a).

*Un tema peculiare è lo stress lavorativo e il forte rischio di burnout del personale sanitario.* Basti pensare al numero dei deceduti tra i sanitari in Italia (oltre 200). In relazione a questa emergenza l'Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro (INAIL) in collaborazione con l'Ordine degli Psicologi ha predisposto una metodologia di intervento psicologico per gli operatori sanitari (INAIL e CNOP, 2020).

Allo stato attuale si registra una difficoltà complessiva nell'avvio di una strategia in grado di articolare ed integrare nell'assistenza sanitaria e nella rete sociale l'intervento psicologico, sia per la forzata priorità alle urgenze medico assistenziali della prima fase, sia soprattutto per un diffuso problema culturale che tende a separare gli aspetti psicologici dai temi connessi alla salute e dagli interventi sanitari in generale.

La pandemia Covid-19, di eccezionale livello per le sue interconnesse implicazioni sulla vita e sul benessere delle persone, sul funzionamento dei servizi sanitari e sull'economia di tutte le nazioni, impone la necessità di adottare una visione non riduzionista, che non esamini e affronti i problemi in modo separato e parcellare, ma che sia in grado di leggere la complessità del fenomeno. Da questo punto di vista, avere chiaro il nesso tra aspetti biomedici, psicologici e sociali – peraltro già illuminati da ampie evidenze (Bottaccioli F. e Bottaccioli A.G., 2020; Lazzari, 2019; McEwen C.A. and McEwen B.S., 2017) – risulta essenziale se si vuole vincere la

sfida e consentire una ripartenza che potrà avvenire solo su nuove basi, scientifiche e di governo su scala sovranazionale.

A questo fine, crediamo sia utile partecipare e sostenere i programmi di ricerca che propongono un approccio multidisciplinare allo studio della pandemia e dei suoi molteplici e interconnessi effetti globali (Holmes *et al.*, 2020).

## Conclusioni

La pandemia Covid-19 – per il suo eccezionale livello di coinvolgimento delle popolazioni delle nazioni più ricche e tecnologicamente avanzate, che sperimentano inedite esperienze di mortalità diffusa, di paura e di isolamento sociale, per le notevoli difficoltà che incontrano i servizi sanitari a far fronte all'emergenza e per l'incertezza sull'evoluzione della pandemia e sulle sue prevedibilmente pesanti ricadute economiche su scala globale – richiede un cambiamento nell'approccio alla prevenzione e alla cura dell'infezione, basato sull'integrazione delle scienze e delle professioni biomediche e psicologiche. Un'indagine sulla popolazione italiana in corso di pandemia, i cui risultati abbiamo analizzato, mostra un diffuso stato di malessere psichico che, in base alle pluridecennali evidenze scientifiche e cliniche sulle relazioni tra stati mentali ed efficienza del sistema immunitario che abbiamo passato in rassegna in questo lavoro, plausibilmente indebolisce la resistenza degli individui e della popolazione all'infezione da SARS-CoV-2. L'Italia può mettere in campo una grande forza, rappresentata da decine di migliaia di psicologi e psicoterapeuti che, in quanto operatori sanitari, possono essere impiegati, a fianco della medicina del territorio e ospedaliera, nelle cure primarie e nella promozione della resilienza dei cittadini e degli stessi operatori sanitari, sottoposti a un micidiale stress lavorativo che contempla anche una minaccia per la propria vita. Un'integrazione su larga scala tra medicina e psicologia che, se attuata, fornirà un nuovo formidabile impulso al miglioramento della cura della salute umana, anche in questo momento gravido di pericoli (Lazzari *et al.*, 2020).

## Riferimenti bibliografici

- Abd El-Kader S.M. and Al-Shreef F.M.** (2018). Inflammatory cytokines and immune system modulation by aerobic versus resisted exercise training for elderly. *Afr. Health Sci.*, 18(1): 120-131. DOI: 10.4314/ahs.v18i1.16
- Ader R.** (2007). *Psychoneuroimmunology. Fourth ed.* San Diego: Academic Press.
- Arnsen N.C., You T., Ogawa E.F., Tinsley G.M. and Zuo L.** (2017). Physical activity and telomere length: Impact of aging and potential mechanisms of action. *Oncotarget*, 8(27), 45008-45019. DOI: 10.18632/oncotarget.16726
- ARPA.** (2020). Sito dell'Agenzia Regionale Protezione Ambiente Lombardia. Testo disponibile al sito: <https://www.arpalombardia.it/>, visitato il 24/05/2020.
- Beller J. and Wagner A.** (2018). Loneliness, social isolation, their synergistic interaction, and mortality. *Health Psychol.*, 37(9): 808-813. DOI: 10.1037/hea0000605
- Bottaccioli A.G., Bottaccioli F. and Minelli A.** (2019). Stress and the psyche-brain-immune network in psychiatric diseases based on psychoneuroendocrineimmunology: a concise review. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1437(1): 31-42. DOI: 10.1111/nyas.13728
- Bottaccioli F. e Bottaccioli A.G.** (2017). *Psiconeuroendocrinoimmunologia e scienza della cura integrata. Il Manuale.* Milano: Edra.
- Bottaccioli F. and Bottaccioli A.G.** (2020). *Psychoneuroendocrineimmunology and science of integrate care. The Manual.* Milano: Edra.
- Bower J.E. and Irwin M.R.** (2016). Mind-body therapies and control of inflammatory biology: A descriptive review. *Brain Behav. Immun.*, 51: 1-11. DOI: 10.1016/j.bbi.2015.06.012
- Cao W., Fang Z., Hou G., Han M., Xu X., Dong J. and Zheng J.** (2020). The psychological impact of the COVID-19 epidemic on college students in China. *Psychiatry Res.*, 287: 112934
- Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D., Wang H., Wang T., Zhang X., Chen H., Yu H., Zhang X., Zhang M., Wu S., Song J., Chen T., Han M., Li S., Luo X., Zhao J. and Ning Q.** (2020). Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. *J. Clin. Invest.*, 130(5): 2620-2629. DOI: 10.1172/JCI137244
- Cole S.W., Levine M.E., Arevalo J.M., Ma J., Weir D.R. and Crimmins E.M.** (2015). Loneliness, eudaimonia, and the human conserved transcriptional response to adversity. *Psychoneuroendocrinology*, 62: 11-17. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.07.001
- Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses.** (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.*, 5(4): 536-544. DOI: 10.1038/s41564-020-0695-z
- CNOP.** (2020). *Linee di indirizzo per l'intervento psicologico a distanza nell'emergenza COVID.* Testo disponibile al sito: <https://d66rp9rxjwty.cloudfront.net/wp-content/uploads/2020/04/LINEE-DI-INDIRIZZO-PER-LINTERVENTO-PSICOLOGICO-A-DISTANZA-A-FAVORE-DELLA-POPOLAZIONE-NELLEMERGENZA-COVID-19-1.pdf>, visitato il 24/05/2020.
- Deng Y., Liu W., Liu K., Fang Y.Y., Shang J., Zhou L., Wang K., Leng F., Wei S., Chen L. and Liu H.G.** (2020). Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin. Med. J. (Engl)*. [Epub ahead of print] DOI: 10.1097/CM9.0000000000000824

- Ding Y., Wang H., Shen H., Li Z., Geng J., Han H., Cai J., Li X., Kang W., Weng D., Lu Y., Wu D., He L. Yao K.** (2003). The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *J. Pathol.*, 200(3): 282-289. DOI: 10.1002/path.1440
- Dossett M.L., Fricchione G.L. and Benson H.** (2020). A New Era for Mind-Body Medicine. *N. Engl. J. Med.*, 382(15): 1390-1391. DOI: 10.1056/NEJMp1917461
- EEA.** (2019). *Air quality in Europe – 2019 Report*. Luxembourg: Publications Office of the European Union.
- Fracastoro G.** (1546). *De contagionibus et contagiosis morbis et eorum curatione*. Testo italiano disponibile al sito: <http://biochimica.bio.uniroma1.it/bfracastoro1.pdf>, visitato il 24/05/2020.
- Franceschi C., Garagnani P., Parini P., Giuliani C. and Santoro A.** (2018). Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 14(10): 576-590. DOI: 10.1038/s41574-018-0059-4
- Gialluisi A., Bonaccio M., Di Castelnuovo A., Costanzo S., De Curtis A., Sarchiapone M., Cerletti C., Donati M.B., de Gaetano G., Iacoviello L. and Moli-Sani Study Investigators.** (2020). Lifestyle and biological factors influence the relationship between mental health and low-grade inflammation. *Brain Behav. Immun.*, 85: 4-13. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.04.041
- Grégoire M., Uhel F., Lesouhaitier M., Gacouin A., Guirriec M., Mourcin F., Dumontet E., Chalin A., Samson M., Berthelot L.L., Tissot A., Kerjouan M., Jouneau S., Le Tulzo Y., Tarte K., Zmijewski J.W. and Tadié J.M.** (2018). Impaired efferocytosis and neutrophil extracellular trap clearance by macrophages in ARDS. *Eur. Respir. J.*, 52: 1702590. DOI: 10.1183/13993003.02590-2017
- Holmes E.A., O'Connor R.C., Perry V.H., Tracey I., Wessely S., Arseneault L., Ballard C., Christensen H., Cohen Silver R., Everall I., Ford T., John A., Kabir T., King K., Madan I., Michie S., Przybylski A.K., Shafran R., Sweeney A., Worthman, C. M., Yardley L., Cowan K., Clope C., Hotopf M. and Bullmore E.** (2020). Multidisciplinary research priorities for the COVID-19 pandemic: a call for action for mental health science. *Lancet Psychiatry*, 7(6): 547-560. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30168-1
- Holt-Lunstad J., Smith T.B., Baker M., Harris T. and Stephenson D.** (2015). Loneliness and social isolation as risk factors for mortality: a meta-analytic review. *Perspect. Psychol. Sci.* 10(2), 227-237. DOI: 10.1177/1745691614568352
- IASC Reference Group on Mental Health and Psychosocial Support in Emergency Settings.** (2020). *Gestire la salute mentale e gli aspetti psicosociali dell'epidemia di COVID-19*. Testo disponibile al sito: <https://interagencystandingcommittee.org/system/files/2020-03/IASC%20Interim%20Briefing%20Note%20on%20COVID-19%20Outbreak%20Readiness%20and%20Response%20Operations%20-%20MHPSS.%20%28Italian%29.pdf>, visitato il 24/05/2020.
- INAIL e CNOP.** (2020). *Gestione dello stress e prevenzione del burnout negli operatori sanitari nell'emergenza Covid-19*. Testo disponibile al sito: <https://www.inail.it/cs/internet/attivita/ricerca-e-tecnologia/area-salute-sul-lavoro/rischi-psicosociali-e-tutela-dei-lavoratori-vulnerabili/Covid-19-gestione-stress-e-prevenzione-burnout.html>, visitato il 24/05/2020.
- INPS.** (2020). *Analisi della mortalità nel periodo di epidemia da Covid-19*. Testo disponibile al sito: [https://www.inps.it/docallegatiNP/Mig/Dati\\_analisi\\_bilanci/Nota\\_CGSA\\_mortal\\_Covid19\\_def.pdf](https://www.inps.it/docallegatiNP/Mig/Dati_analisi_bilanci/Nota_CGSA_mortal_Covid19_def.pdf), visitato il 24/05/2020.
- ISS.** (2020a). *Indicazioni ad interim per servizi assistenziali di telemedicina durante l'emergenza sanitaria COVID-19*. Testo disponibile al sito: <https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID-19+n.+12+telemedicina.pdf/37b4b856-603a-76c1-1b85-5ff9c662bbbb?t=1586860608120>, visitato il 24/05/2020.
- ISS.** (2020b). *Caratteristiche dei pazienti deceduti positivi all'infezione da SARS-CoV-2 in Italia. Dati al 21 maggio 2020*. Testo disponibile al sito: [https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019\\_21\\_maggio.pdf](https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_21_maggio.pdf), visitato il 24/05/2020.
- ISTAT.** (2013). *Indagine multiscopo sulle famiglie, "Condizioni di salute e ricorso ai servizi sanitari"*. Roma: ISTAT.
- JHU CSSE.** (2020). *COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU)*. Testo disponibile al sito: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>, visitato il 24/05/2020.
- Jiménez-Pavón D., Carbonell-Baeza A. and Lavie C.J.** (2020). Physical exercise as therapy to fight against the mental and physical consequences of COVID-19 quarantine: Special focus in older people. *Prog. Cardiovasc. Dis.* [Epub ahead of print] DOI: 10.1016/j.pcad.2020.03.009
- Kim S.W. and Su K.P.** (2020). Using psychoneuroimmunity against COVID-19. *Brain Behav Immun.* [Epub ahead of print] DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.025
- Lai J., Ma S., Wang Y., Cai Z., Hu J., Wei N., Wu J., Du H., Chen T., Li R., Tan H., Kang L., Yao L., Huang M., Wang H., Wang G., Liu Z. and Hu S.** (2020). Factors Associated With Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw. Open*, 3(3): e203976. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.3976
- Lazzari D.** (2019). *La Psiche tra Salute e Malattia. Evidenze ed epidemiologia*. Milano: Edra.
- Lazzari D., Bottaccioli A.G. and Bottaccioli F.** (2020). Letter to the Editor: Kim, S.-W., Su, K.-P. (2020) Using psychoneuroimmunity against COVID-19, *Brain, Behavior, and Immunity* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.025>. *Brain Behav. Immun.* DOI: 10.1016/j.bbi.2020.05.036
- Leday G.G.R., Vértes P.E., Richardson S., Greene J.R., Regan T., Khan S., Henderson R., Freeman T. C., Pariante C.M., Harrison N.A., MRC Immunopsychiatry Consortium, Perry V.H., Drevets W.C., Wittenberg G.M. and Bullmore E.T.** (2018). Replicable and Coupled Changes in Innate and Adaptive Immune Gene Expression in Two Case-Control Studies of Blood Microarrays in Major Depressive Disorder. *Biol. Psychiatry*, 83(1), 70-80. DOI: 10.1016/j.biopsych.2017.01.021
- Li L.Y., Wu W., Chen S., Gu J.W., Li X.L., Song H.J., Du F., Wang G., Zhong C.Q., Wang X.Y., Chen Y., Shah R., Yang H.M. and Cai Q.** (2020). Digestive system involvement of novel coronavirus infection: prevention and control infection from a gastroenterology perspective. *J. Dig. Dis.*, 21(4): 199-204. DOI: 10.1111/1751-2980.12862
- Liang T., ed.** (2020). *Manuale di Prevenzione e Trattamento COVID-19. Compilato secondo l'esperienza clinica*. Testo disponibile al sito: [https://gmcc.alibabadoctor.com/prevention-manual/reader?pdf=Handbook%20of%20COVID-19%20Prevention%20and%20Treatment%20\(Standard\)-Italian.pdf&opt=read&version=standard&language=it&content\\_id=](https://gmcc.alibabadoctor.com/prevention-manual/reader?pdf=Handbook%20of%20COVID-19%20Prevention%20and%20Treatment%20(Standard)-Italian.pdf&opt=read&version=standard&language=it&content_id=), visitato il 24/05/2020.
- Maggini S., Pierre A. and Calder P.C.** (2018). Immune Function and Micronutrient Requirements Change over the Life Course. *Nutrients*, 10(10): 1531. DOI: 10.3390/nu10101531
- McEwen C.A. and McEwen B.S.** (2017). Social Structure, Adversity, Toxic Stress, and Intergenerational Poverty: An Early Childhood Model. *Annu. Rev. Sociol.* 43, 445-472. DOI: 10.1146/annurev-soc-060116-053252

- Nguyen HC, Nguyen MH, Do BN, Tran C.Q., Nguyen T., Pham K.M., Pham L.V., Tran K.V., Duong T.T., Tran T.V., Duong T.H., Nguyen T.T., Nguyen Q.H., Hoang T.M., Nguyen K.T., Pham T., Yang S.H., Chao J.C. and Duong T.V.** (2020). People with Suspected COVID-19 Symptoms Were More Likely Depressed and Had Lower Health-Related Quality of Life: The Potential Benefit of Health Literacy. *J. Clin. Med.*, 9(4): 965. DOI: 10.3390/jcm9040965
- Open Evidence.** (2020). *How are organisations adapting to the #Covid19 #pandemic in Italy, Spain and UK?*. Testo disponibile al sito: <https://www.linkedin.com/company/open-evidence/?originalSubdomain=it>, visitato il 24/05/2020.
- Pariante C.M.** (2017). Why are depressed patients inflamed? A reflection on 20 years of research on depression, glucocorticoid resistance and inflammation. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 27(6): 554-559. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2017.04.001
- Papayannopoulos V.** (2018). Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat. Rev. Immunol.*, 18(2): 134-147. DOI: 10.1038/nri.2017.105
- Pfefferbaum B. and North S.C.** (2020). Mental Health and the Covid-19 Pandemic. *N. Engl. J. Med.* [Epub ahead of print] DOI: 10.1056/NEJMp2008017
- Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y., Xie C., Ma K., Shang K., Wang W. and Tian D.S.** (2020). Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* [Epub ahead of print] DOI: 10.1093/cid/ciaa248
- Ritchie H. and Roser M.** (2018). *Mental health*. Testo disponibile al sito: <https://ourworldindata.org/mental-health>, visitato il 24/05/2020.
- Salazar N., Valdés-Varela L., González S., Gueimonde M. and de Los Reyes-Gavilán CG.** (2017). Nutrition and the gut microbiome in the elderly. *Gut Microbes.* 8(2): 82-97. DOI: 10.1080/19490976.2016.1256525
- Schmidt T., van Mackelenbergh M., Wesch D. and Mundhenke C.** (2017). Physical activity influences the immune system of breast cancer patients. *J. Cancer Res. Ther.* 13(3): 392-398. DOI: 10.4103/0973-1482.150356
- SINUC e SIAARTI.** (2020). *Raccomandazioni per il trattamento nutrizionale di pazienti affetti da Covid-19 e ricoverati nei reparti di Terapia Intensiva e Sub-Intensiva (Level III-II Care) - versione 01. Pubblicato il 04.04.2020.* Testo disponibile al sito: <http://www.sinuc.it/public/files/SINUC-SIAARTI%20-%20RACCOMANDAZIONI%20PER%20IL%20TRATTAMENTO%20NUTRIZIONALE%20DI%20PAZIENTI%20AFFETTI%20DA%20COVID-19.pdf>, visitato il 24/05/2020
- Steel Z., Marnane C., Iranpour C., Chey T., Jackson J.W., Patel V. and Silove D.** (2014). The global prevalence of common mental disorders: a systematic review and meta-analysis 1980-2013. *Int. J. Epidemiol.*, 43(2), 476-493. DOI: 10.1093/ije/dyu038
- Terpos E., Ntanasis-Stathopoulos I., Elalamy I., Kastritis E., Sergeantanis T.N., Politou M., Psaltopoulou T., Gerotziapas G. and Dimopoulos M.A.** (2020). Hematological findings and complications of COVID-19. *Am. J. Hematol.* [Epub ahead of print] DOI: 10.1002/ajh.25829. doi:10.1002/ajh.25829
- Udell J.A., Steg P.G., Scirica B.M., Smith S.C. Jr, Ohman E.M., Eagle K.A., Goto S., Cho J.I., Bhatt D.L. and REDuction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry Investigators.** (2012). Living alone and cardiovascular risk in outpatients at risk of or with atherothrombosis. *Arch. Intern. Med.*, 14: 1086-1095. DOI: 10.1001/archinternmed.2012.2782
- Van Avondt K. and Hartl D.** (2018). Mechanisms and disease relevance of neutrophil extracellular trap formation. *Eur. J. Clin. Invest.*, 48 Suppl 2: e12919. DOI: 10.1111/eci.12919
- van Doremalen N., Bushmaker T., Morris D.H., Holbrook M.G., Gamble A., Williamson B.N., Tamin A., Harcourt J.L., Thornburg N.J., Gerber S.I., Lloyd-Smith J.O., de Wit E. and Munster V.J.** (2020). Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N. Engl. J. Med.*, 382(16): 1564-1567. DOI: 10.1056/NEJMc2004973
- Villalba D.K., Lindsay E.K., Marsland A.L., Greco C.M., Young S., Brown K.W., Smyth, J. M., Walsh C.P., Gray K., Chin B. and Creswell J.D.** (2019). Mindfulness training and systemic low-grade inflammation in stressed community adults: Evidence from two randomized controlled trials. *PLoS One*, 14(7): e0219120. DOI: 10.1371/journal.pone.0219120
- Wan Y., Shang J., Graham R., Baric R.S. and Li F.** (2020). Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. 2020. *J. Virol.*, 94(7): e00127-e00120. DOI: 10.1128/JVI.00127-20
- Wang C., Pan R., Wan X., Tan Y., Xu L., Ho C.S. and Ho R.C.** (2020). Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 17(5): 1729. DOI: 10.3390/ijerph17051729
- Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X. and Peng Z.** (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11): 1061-1069. [Epub ahead of print] DOI: 10.1001/jama.2020.1585
- Wu X., Nethery R.C., Sabath M.B., Braun D. and Dominici F.** (2020). Exposure to air pollution and COVID-19 mortality in the United States. *medRxiv*, 2020.04.05.20054502. DOI: 10.1101/2020.04.05.20054502
- Xu Y.H., Dong J.H., An W.M., Lv X.Y., Yin X.P., Zhang J.Z., Dong L., Ma X., Zhang H.J. and Gao B.L.** (2020). Clinical and computed tomographic imaging features of novel coronavirus pneumonia caused by SARS-CoV-2. *J. Infect.*, 80(4): 394-400. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.02.017
- Yang L., Li C. and Tang X.** (2020). The Impact of PM<sub>2.5</sub> on the Host Defense of Respiratory System. *Front. Cell. Dev. Biol.*, 8: 91. DOI: 10.3389/fcell.2020.00091
- Zhang X., Lei B., Yuan Y., Zhang L., Hu L., Jin S., Kang B., Liao X., Sun W., Xu F., Zhong Y., Hu J. and Qi H.** (2020). Brain control of humoral immune responses amenable to behavioural modulation. *Nature*, 581(7807): 204-208. DOI: 10.1038/s41586-020-2235-7