

Le strategie di contrasto alla diffusione della Covid-19 sono basate su misure di isolamento con rigoroso distanziamento interpersonale ed eliminazione o riduzione di assembramenti e raggruppamenti, soprattutto al chiuso, l'uso universale delle mascherine facciali e una strategia definita "delle 3 T": tracciare, testare, trattare. In ambienti chiusi come le aule scolastiche e in situazioni di non momentaneo assembramento riteniamo ragionevole tale strategia (senza cadere in obblighi dannosi come quello di indossare le mascherine tutto il giorno o durante l'attività fisica). Riteniamo invece nostro diritto obiettare sull'efficacia e sulla non dannosità di tale strategia in ambienti aperti o che consentano adeguato distanziamento. In realtà, come per ogni infezione, il rischio di sviluppare la malattia dipende soprattutto da due fattori:

- la carica virale **cumulativa** (quella con cui si viene a contatto + quella amplificata da possibili successivi errori)
- le condizioni generali di salute e delle difese immunitarie dell'individuo.

In questo documento esamineremo entrambi gli aspetti e forniremo elementi per accrescere la resilienza a questa pandemia e alla progressione delle infezioni in genere.

### Premessa ed epidemiologia pediatrica

Ogni tipo di intervento per contrastare la diffusione del virus va modulato in base alla situazione epidemiologica locale, agli indicatori dei contagi, dei ricoveri e di mortalità. Il rischio di contrarre la malattia non è una costante, ma varia nel tempo e nelle diverse realtà geografiche.

Le **conoscenze** sulla situazione epidemiologica, sia generale che riferita all'età pediatrica, sono ancora incomplete e **in rapida evoluzione**. Al momento si può dire che:

- i bambini non sono immuni al virus, ma se sviluppano una Covid-19 lo fanno in genere in forma lieve (in tutti gli USA i casi mortali sono pochi, hanno interessato soprattutto piccoli con malattie croniche e obesità, e in 3 casi su 4 appartenenti a minoranze etniche – *MMWR 69, Sept 15, 2020*). Gli adolescenti sembrano meno suscettibili degli adulti, e sotto i 10 anni i malati sono ancor meno
- chi sviluppa sintomi spesso manifesta solo febbre, tosse, talora disturbi gastrointestinali. Molti però restano

asintomatici (in 28 ospedali USA la prevalenza di *positivi* in bambini asintomatici è risultata lo 0,65% - *JamaPediatrics, Aug 25, 2020*). Nella popolazione generale in comunità si può oggi stimare che la probabilità per un bambino di entrare in contatto con un individuo contagioso sia dell'ordine dell'1 x 1000 o meno.

- il confronto clinico tra bambini USA con diagnosi confermata di Covid-19 (n. 315) o di influenza stagionale (n. 1402. NB: l'effettuazione di diagnosi di laboratorio nell'influenza infantile fa pensare a casi seri) ha mostrato che gli affetti da Covid-19 hanno avuto in tendenza **meno** ricoveri e **meno** ammissioni in terapia intensiva, benché **tra i ricoverati** siano stati quelli con influenza a presentare meno febbre, diarrea/vomito, mal di testa, dolori muscolari, al petto, e in tendenza meno tosse o dispnea (*Song X, DeBiasi RL, et al. JAMA Netw Open 2020*)
- sembra che la gran parte dei pazienti pediatrici si sia infettata in famiglia. Queste e altre considerazioni hanno fatto dichiarare all'epidemiologo e docente di statistica medica all'Università Statale di Milano (*La Vecchia C, Corsera, 19-8-20*) "le

Scuole alla fine sono il posto più sicuro per bambini e ragazzi”

- il ruolo dei bambini nella trasmissione è incerto, ma sembra inferiore a quello degli adulti (senza apparente correlazione con la durata della diffusione di particelle virali, che possono però non essere infettanti, o non esserlo più). Anche i bimbi *presintomatici* potrebbero contagiare, specie nei 2 giorni precedenti i sintomi, ma sono in genere **meno** contagiosi dei sintomatici. Chi resta *asintomatico* sembra **ancor meno** contagioso (*Buitrago-Garcia D et al. PLOS Medsept 2020*). L'OMS ritiene che gli asintomatici in genere **non** siano importanti motori della trasmissione, e ricercatori dei *Centres for Disease Control (CDC) and Prevention* di Guangzhou, confermano una contagiosità proporzionale alla gravità del caso indice, dunque bassa negli asintomatici (*Luo L, Ann InternMed, Aug 13, 2020*)
- i pazienti ricoverati (ma asintomatici per Covid-19) alla Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano dopo esser passati dai Dipartimenti d'emergenza pediatrico o per adulti nei mesi di marzo e aprile sono stati sottoposti a un tampone nasofaringeo, ripetuto entro 1-2 giorni se negativo. Circa l'1% dei bambini (<18 anni) e il 9% degli adulti (≥18 anni) asintomatici sono risultati positivi. I dati non supportano l'ipotesi che tra i bambini gli asintomatici possano essere più che tra gli adulti (*Milani GP et al. JAMA Pediatrics 2020, Sept 14*)
- il personale della Scuola affetto da obesità o malattie cardiache gravi, diabete, insufficienza renale cronica, cancro è a rischio aumentato (*Gaffney, A, et al. Ann InternMed, Aug 21, 2020*) rispetto ad adulti in buona salute, ma per tutti è importante seguire gli stili di vita che potenziano le difese immunitarie, come dettagliato alla fine di questo documento

(v. Donzelli A, Giudicatti G, *Il Cesalpino* nov 2020; v. anche <https://repo.epiprev.it/>)

## 1. Positività al tampone nasofaringeo non è affatto sinonimo di contagiosità. Fondamentali implicazioni della distinzione

Si è a lungo ritenuto che la positività al classico tampone nasofaringeo fosse sinonimo di contagiosità, ma non è così. Anche nei soggetti sintomatici pare che la contagiosità, che inizia già 2-3 giorni prima dei sintomi, diminuisca molto appena dopo una settimana, giustificando la richiesta OMS, accolta da vari Paesi e avanzata anche in Italia (v. scienziati presieduti dal Prof. Poli), di ridurre in coerenza il periodo di isolamento e rinunciare al vincolo del “doppio tampone negativo”. Il “positivo” potrebbe infatti continuare anche a lungo a emettere particelle virali, ma senza importanza pratica, non essendo più virus vitali e contagiosi. Purtroppo al momento Governo e CTS sembrano voler mantenere la quarantena di 14 gg, estesa ai contatti stretti con un “positivo”, ritenuti dunque a rischio.

La diagnostica sta per altro facendo progressi molto rapidi, che potranno rapidamente cambiare lo scenario a livello di popolazione se CTS e Ospedale Spallanzani, che li hanno inizialmente bocciati, attueranno verifiche di sensibilità e specificità subito dopo il prelievo (procedura prevista da chi li sta utilizzando in Veneto) e non a distanza di molte ore.

Per consentirne la rilevazione del virus dai tamponi, la carica virale è potenziata con “cicli di amplificazione”, e fonti autorevoli come i CDC di Atlanta sostengono ormai che a ≥33 cicli non ci sarebbe contagiosità. Il Prof. Rigoli, direttore dell'U.O. Complessa di Microbiologia dell'Ospedale di Treviso e Vicepresidente nazionale dell'Associazione Microbiologi Clinici

Italiani (AMCLI), spiega che “nei pazienti di marzo e aprile bastavano pochissimi cicli, ognuno dei quali raddoppia la quantità di virus, per arrivare a milioni di copie di Rna”, nei positivi attuali invece servono “molti interventi di amplificazione.”

- In Veneto stanno già usando test rapidi, che fanno screening in pochi minuti di soggetti con bassa carica (non contagiosi, secondo un crescente consenso), che oggi sono la maggioranza degli stessi “positivi”, avviando solo chi mostra cariche oltre una certa soglia agli accertamenti più costosi, con test molecolari e risposta meno pronta (~12-48 ore).
- Sono in fase avanzata di studio test rapidi anche sulla saliva, meno invasivi e più convenienti dei tamponi nasofaringei, che evitano anche dirette interazioni con i sanitari *prelevatori* (riducendo tempi, rischi e necessità di dispositivi di protezione...). In un confronto diretto con la PCR sono risultati almeno altrettanto performanti (Wyllie AL et al. NEJM 2020). Se diluizioni opportune ne ridurranno l'eccessiva sensibilità, allineandola a quella degli attuali test rapidi, sarà un altro grande passo avanti.
- Se la ricerca (es. in Italia quella del Prof. Remuzzi) saprà stabilire correlazioni solide tra cicli di amplificazione (che si possono comunicare di routine) e non contagiosità, anche uno dei passaggi successivi nell'accertamento diagnostico riconurrà altri “positivi” (oggi impropriamente etichettati come “contagi/contagiati”) a soggetti che non necessitano di isolamento.

La combinazione dei tre avanzamenti diagnostici suddetti ridurrebbe già in modo sostanziale i soggetti da isolare o tenere in quarantena, con grandi benefici per gli individui, per l'economia e la ripresa del Paese e per la stessa salute

pubblica, poiché il timore di un isolamento senza termine di tempo definiti disincentiva oggi molti dal segnalare i propri sintomi. Se si aggiungerà l'accettazione del criterio OMS per il termine alla contagiosità, gli attuali problemi per la Società (e per la Scuola) si ridurrebbero drasticamente.

## 2. Come ridurre/evitare l'impatto con cariche virali eccessive

Come riportato nella premessa, i bambini presentano una probabilità molto inferiore agli adulti e agli anziani di ammalarsi o morire a seguito dell'infezione da SARS-CoV-2 (Perez-Saez et al. 2020; Verity et al, 2020; Poletti et al. (a), 2020; Poletti et al. (b), 2020; Wu et al., 2020) e possono trasmettere meno l'infezione rispetto ad adulti e anziani (Zhang et al., 2020; Jing et al. 2020; Wu et al., 2020; Bi et al., 2020; Viner et al, 2020).

Le strutture scolastiche sono il luogo fisico deputato all'apprendimento e alla socializzazione di bambini e ragazzi, e per ridurre il rischio di trasmissione di malattie infettive si ritengono necessarie le misure che seguono.

**2.1 - Spazi adeguati.** L'insegnamento e l'apprendimento scolastico potrebbe svolgersi sia al chiuso che all'aperto, anche in rapporto con i livelli di incidenza della malattia nella comunità locale. Potrebbero essere individuati luoghi alternativi, in collaborazione con gli Enti locali (caserme dismesse, teatri e cinema chiusi, chiese, spazi all'aperto, spazi per tensostrutture, etc..).

Questo permetterebbe di mantenere il distanziamento interpersonale senza sacrificare le esigenze di socialità e condivisione dei bambini.

**2.2 - Ventilazione esterna e filtrazione dell'aria.** Assicurare un ricambio d'aria regolare riduce le cariche microbiche. Per

mantenere la CO2 entro il limite dell'0.1%, vanno praticati 2-3 ricambi/ora. Per un ottimale ricambio d'aria occorre che le finestre siano completamente apribili, ed è consigliato che almeno il 25% della superficie della finestra sia costituita da serramenti apribili ad anta ribalta per consentire il ricambio continuo dell'aria del locale senza arrecare disturbo agli occupanti. Se ci sono impianti di condizionamento, essi devono essere sottoposti a normale manutenzione seguendo le indicazioni del Rapporto ISS Covid-19 n. 5/2020 Rev. 2 - Indicazioni ad interim per la prevenzione e gestione degli ambienti indoor in relazione alla trasmissione dell'infezione da virus SARS-CoV-2. Versione del 25 maggio 2020.

### **2.3 - Temperatura e Umidità dei locali.**

Nel periodo freddo la temperatura nelle aule deve essere tenuta costantemente ad almeno 18°C ÷ 20°C, mentre negli ambienti in cui le persone sono in movimento (corridoi, palestra,...) può essere mantenuta anche a livelli leggermente inferiori (16°C ÷ 18°C). L'umidità ottimale rientra nel range 40-60%. L'eccessiva umidità è in genere causata da un insufficiente ricambio d'aria.

**2.4 - Servizi igienici.** Ogni scuola dovrebbe essere dotata di lavandini con comando per l'erogazione dell'acqua non a manopola, ma a leva lunga *a gomito* o corta, da educare a chiudere con taglio della mano o avambraccio (per non riprendere, chiudendo il rubinetto, i germi rimossi con il lavaggio delle mani, che vi sono depositati anche da altri utilizzatori – per approfondimento vedi *Donzelli A, Giudicatti G. Educare a chiudere in modo corretto i rubinetti a manopola del bagno, o a sostituirli* [reposito.epiprev.it/170226/05/2020](http://reposito.epiprev.it/170226/05/2020) *Epidemiologia e Prevenzione 2020* (in press in versione italiana, estesa).

Per le procedure e i prodotti per la pulizia e disinfezione si fa riferimento alle indicazioni dei Rapporti ISS Covid-19 n. 19/2020 -

Versione del 13/07/2020 e n. 25/2020 rev. del 15/05/2020.

**2.5 - Lavaggio delle mani:** La migliore pulizia delle mani si attua con lavaggio con sapone liquido (in genere basta sulle dita) e strofinamento/risciacquo in acqua corrente e asciugatura con carta usa e getta. Può essere utile istruire gli alunni sulla corretta tecnica. Si precisa che il contagio si può realizzare attraverso le mani solo se queste sono contaminate con secrezioni orali, nasali o congiuntivali dell'infetto e poi avvicinate a bocca od occhi di un altro individuo entro poco tempo, mentre non c'è contagio per via cutanea. L'uso dei gel disinfettanti andrebbe riservato alle situazioni in cui non si può ricorrere al lavaggio, e andrebbe comunque limitato soprattutto nelle comunità dei più piccoli.

### **2.6 - Igiene degli ambienti e sanificazione delle superfici.**

Una corretta e costante pulizia degli ambienti e delle attrezzature concorre a prevenire i rischi di contaminazione e a garantire un adeguato livello di sicurezza. Il rispetto di un protocollo di sanificazione adeguato e attento rappresenta l'aspetto più importante per una corretta pulizia: va quindi impostato un piano di pulizia in cui siano riportati frequenze, modalità, prodotti di intervento, utilizzando i principi attivi indicati per le varie superfici nel Rapporto ISS Covid-19 n. 19/2020 - "Raccomandazioni ad interim sui disinfettanti nell'attuale emergenza Covid-19: presidi medico-chirurgici e biocidi. Versione del 13/07/2020". Deve essere effettuata anche la pulizia e sanificazione dei sistemi di riscaldamento o di raffreddamento, sempre secondo le indicazioni del Rapporto ISS Covid-19 n. 25/2020 rev. del 15/05/2020 "Raccomandazioni ad interim sulla sanificazione di strutture non sanitarie nell'attuale emergenza Covid-19: superfici, ambienti interni e abbigliamento". Se si usano prodotti disinfettanti e la struttura educativa ospiti bambini al di sotto dei 6 anni,

si raccomanda di fare seguire alla disinfezione anche la fase di risciacquo soprattutto per gli oggetti, come i giocattoli, che i bambini potrebbero portare in bocca. Come ricordato, il SARS-CoV-2 è un virus a trasmissione respiratoria, per cui, anche toccando con le mani superfici infette non ci si contagia, perché non c'è infezione per via cutanea. L'infezione si può verificare se si portano le mani contaminate alla bocca, al naso o agli occhi e se le goccioline infette sono fresche, cioè emesse da poco, e se la carica virale è alta. L'Organizzazione mondiale della sanità ha precisato: "Al momento di questa pubblicazione, la trasmissione del virus per Covid-19 non è stata definitivamente collegata a superfici ambientali contaminate negli studi disponibili".

*(WHO, Modes of transmission of virus causing Covid-19: implications for IPC precaution recommendations: Scientific brief, 29 marzo 2020 // Cleaning and disinfection of environmental surfaces in the context of COVID-19, WHO Interim guidance 15 May 2020).*

**2.7 - Norme igieniche.** Promuovere comportamenti corretti come coprire la bocca e il naso con un fazzoletto in caso di tosse o starnuti; non scambiare cibo con i compagni; non toccarsi occhi, naso o bocca con le mani non lavate (o se il rubinetto è stato chiuso in modo scorretto, impugnando la leva o non usando un fazzoletto di carta per chiudere un rubinetto a manopola).

### **2.8 - Mascherine facciali.**

NB: quanto segue non intende prestarsi a strumentalizzazioni, né costituisce un invito a non seguire le norme stabilite, che, finché in vigore, vanno rispettate. Se però si hanno argomenti per mostrare che sono in parte sbagliate, è lecito e doveroso impegnarsi per farle modificare, cercando anche di raggiungere una massa critica di persone consapevoli, in grado di farsi ascoltare dai decisori, presentando proposte razionali e

con prove a supporto, e affrontando un dibattito scientifico nel merito.

Per approfondimenti su effetti avversi delle mascherine si rimanda alla lettura dell'articolo <https://repo.epiprev.it/index.php/download/mascherine-chirurgiche-in-comunita-allaperto-prove-di-efficacia-e-sicurezza-inadeguate/> presente in forma non definitiva sul Repository della Rivista Epidemiologia e Prevenzione <https://repo.epiprev.it/> e alla sintesi presente al punto 1.1. dell'articolo in stampa su Il Cesalpino, riprodotto in fondo a questo documento).

### **Raccomandazioni**

I soggetti più a rischio di contrarre l'infezione sono coloro che hanno avuto un *contatto stretto* con un caso confermato o probabile di Covid-19. Il Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC) definisce contatto stretto una persona che: vive nella stessa casa di un caso di Covid-19; o che ha avuto un contatto fisico diretto con un caso di Covid-19 o con le sue secrezioni; o che ha avuto un contatto diretto (faccia a faccia) con un caso di Covid-19, a distanza minore di 2 metri e di durata maggiore a 15 minuti, o che si è trovata in un ambiente chiuso (ad esempio aula scolastica) con un caso di Covid-19 per almeno 15 minuti, a distanza minore di 2 metri.

Per conciliare le conoscenze scientifiche attuali con la sicurezza dei singoli, le esigenze educative dei giovani e lavorative di insegnanti e genitori sia nella scuola che nella società nel suo complesso, appare utile, seguendo le indicazioni dell'OMS e uniformando la normativa a livello comunitario:

- proporre le misure di quarantena fiduciaria solo a chi ha avuto un **contatto stretto** (secondo i criteri su esposti) con il soggetto sintomatico o asintomatico positivo; pertanto non necessita di isolamento l'insegnante o il personale scolastico che ha

mantenuto una distanza interpersonale di sicurezza con un bambino positivo, anche indossando la mascherina

- ridurre il periodo di quarantena fiduciaria da 14 a 10 giorni per le persone con tampone negativo entrate in contatto stretto con una persona positiva, poiché più del 97% dei soggetti sviluppa sintomi al massimo entro 11 giorni dal contagio <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-0504?fbclid=IwAR0jRhHQN44b5XPSFdBTtgFwxa-OjD0U5Wz-WU0KaBnxEUF6VRjujvndvIM&>. Svizzera, Austria, Slovenia hanno già definito questo periodo temporale, in accordo con le indicazioni del Center for Disease Control and Prevention americano, mentre la Francia ha di recente deciso di ridurre la quarantena a 7 giorni.
- ridurre la quarantena dei pazienti sintomatici a 10 giorni dall'insorgenza + 3 giorni senza sintomi, e a 10 giorni per gli asintomatici
- abolizione del criterio del doppio tampone negativo per porre fine alla quarantena, come suggerito dall'OMS
- consentire (come previsto anche dal CTS) mascherine di stoffa lavabili e riutilizzabili, confezionate come da indicazioni dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), a chi sceglie di utilizzarle
- non sollecitare in alcun modo l'uso di mascherine all'aperto, pur nel rispetto di eventuali scelte degli interessati, e comunque non consentirle nell'attività motoria (pur suggerendo di non ridurre le distanze in modo continuativo con la stessa persona, e di non correre nella scia di altri in modo prolungato)
- evitare comunque anche all'aperto attività che producano grandi quantità di goccioline e aerosol come urlare, cantare in gruppo o effettuare "cori da stadio". È utile che tutti si abituino a parlare con un tono di voce sufficiente a farsi ascoltare con chiarezza, ma non più alto del necessario, e a non gridare. Se capita di trovarsi accalcato, respirare con il naso senza affanno, cercare

di non conversare in quelle condizioni e comunque restarci il meno possibile

- chi ha indicazioni all'uso di occhiali correttivi va incoraggiato indossarli per l'azione protettiva supplementare (Zeng *W et al. JAMA Ophthalmol* 2020), rispetto all'uso di lenti a contatto
- educare ed esercitare (con verifiche) alla corretta chiusura con l'avambraccio o il taglio della mano dei rubinetti a leva manuale, e provvedere gradualmente a sostituire i rubinetti a manopola dove ancora presenti, educando nel frattempo a chiuderli con salviettine di carta dopo l'asciugatura delle mani/dita, o con foglio di carta igienica.

### 3. Indicazioni per potenziare lo stato di salute generale e immunitario

Questo capitolo riproduce un articolo in corso di pubblicazione. Si invita intanto alla lettura del testo di Donzelli A. e Giudicatti G., visibile su:

<https://repo.epiprev.it/index.php/2020/07/25/implicazioni-piu-specifiche-del-modello-immunologico-di-covid-19-per-prevenzione-terapia-e-misure-di-sanita-pubblica/e>

accettato per la pubblicazione da una rivista italiana. Gli Approfondimenti 1 e 2, in coda, lo integrano con elementi e raccomandazioni specifiche per le comunità scolastiche.

#### Cosa si sapeva già

Perché un'infezione da malattia serve il contatto con una dose infettante sufficiente e che il nostro organismo sia suscettibile. È stato pubblicato modello immunologico di Covid-19.

#### Cosa si aggiunge di nuovo

L'articolo integra tale modello con alcune proposte strategiche finora trascurate su:



- come ridurre/evitare che arrivino agli alveoli polmonari cariche virali eccessive
- misure concrete e quasi ignorate dal pubblico su come migliorare la salute in genere e potenziare le nostre difese verso le infezioni.

Le misure proposte sono *empowering*, non si concentrano sulla minoranza di pazienti con infezioni gravi in atto, ma sulla maggioranza dei non infetti, o con infezione lieve, perché resti tale.

### Riassunto

Per dare malattia, un'infezione richiede il contatto con una dose infettante sufficiente e che il nostro organismo sia suscettibile.

L'articolo integra un modello immunologico di Covid-19 con alcune proposte strategiche finora trascurate e concreti suggerimenti su:

- come ridurre/evitare che arrivino agli alveoli polmonari cariche virali eccessive, segnalando il rischio di ricircolo e auto-inalazione di cariche virali crescenti con l'uso protratto di mascherine (irrazionale all'aperto, quando si svolge attività fisica), e proponendo cautele individuali in presenza di valori di picco di  $PM_{2.5}$ .
- misure pratiche e quasi ignorate nella comunicazione pubblica su come migliorare la salute in generale promuovendo una longevità sana, e potenziare le nostre difese verso le infezioni, con riferimento a fumo di tabacco, attività fisica e modelli di alimentazione salutari; e adottare un principio di precauzione minimizzando l'uso di paracetamolo e FANS in corso di infezioni, in coerenza con il modello immunologico di Covid-19 illustrato (oltre a ridurre al minimo/evitare inibitori della pompa protonica in generale).

Le misure proposte sono *empowering*, non si concentrano sulla minoranza di pazienti con infezioni gravi in atto, ma sulla maggioranza dei non infetti, o dei soggetti con infezione lieve, perché restino tali.

## Implicazioni più specifiche del modello immunologico di Covid-19 per prevenzione, terapia e misure di sanità pubblica.

### Introduzione

Un articolo di grande interesse<sup>1</sup> ha proposto un primo organico modello immunologico di Covid-19. In breve: la storia naturale della Covid-19 varia da infezioni lievi o asintomatiche a insufficienze multiorgano fatali; il modello<sup>1</sup> spiega perché i primi 10-15 giorni dall'infezione sono cruciali, e che l'esito dipende dal bilanciamento tra dose cumulativa di esposizione al virus ed efficacia della risposta immune locale innata (IgA e IgM naturali...). Se il virus supera il blocco dell'immunità innata e si diffonde nelle fasi iniziali fino agli alveoli polmonari, lì può replicarsi senza resistenza locale, causando polmonite e rilascio di grandi quantità di antigene. La ritardata forte risposta adattativa con IgM e IgG ad alta affinità innesca una grave infiammazione e una cascata di mediatori (complemento, tempesta citochinica, coagulopatia) con complicazioni che possono richiedere terapia intensiva.

Mentre un'attività fisica lieve o moderata è raccomandabile, un'attività troppo intensa con iperventilazione nell'incubazione o negli stadi iniziali della malattia facilita la discesa precoce di virus nelle vie respiratorie inferiori e negli alveoli, senza che impattino sulle mucose respiratorie superiori coperte da anticorpi neutralizzanti, superando la barriera immunitaria anche in giovani sani.

### Obiettivi

Gli autori di questo convincente modello<sup>1</sup> ne descrivono varie implicazioni per la prevenzione, diagnosi e cura della Covid-19 a tutte le età, e auspicano che altri arricchiscano e completino la loro ricerca.

Raccogliamo l'invito, proponendo ulteriori implicazioni strategiche del modello.

Per trasformarsi in malattia, un'infezione richiede almeno due condizioni chiave: contatto con una dose infettante sufficiente e che il nostro organismo sia suscettibile.

Dunque le proposte strategiche verso la Covid-19 riguarderanno alcuni aspetti sinora poco presenti nel dibattito sulle azioni da attuare, riferite alle due suddette condizioni:

**1.** una misura, scotomizzata, su come ridurre/evitare che arrivino agli alveoli cariche virali eccessive

**2.** una serie di misure quasi ignorate su come migliorare la salute e potenziando le nostre difese verso le infezioni.

### Materiali e metodi

I diversi punti affrontati nell'articolo sintetizzeranno valide prove di efficacia, privilegiando dove possibili rassegne sistematiche di studi randomizzati o di coorte, nella prevenzione di malattie infettive e delle loro conseguenze in alcune aree di intervento ad oggi trascurate. Ogni punto trattato si concluderà con alcune proposte di interventi preventivi coerenti, secondo la prospettiva del cittadino e di quanto ciascuno, informato e supportato, potrebbe mettere in atto già in tempi brevi per avvicinarsi all'obiettivo.

## 1. Come ridurre/evitare l'impatto con cariche virali eccessive

Gli interventi istituzionali rivolti alla popolazione si sono concentrati quasi solo su queste strategie, con il lockdown e raccomandazioni/obblighi individuali. Alcune misure sono di provata efficacia: distanziamento fisico, igiene delle mani (ma trascurando un comune punto critico nella trasmissione di infezioni)<sup>2</sup>; altre sono efficaci, ma con estensioni discutibili o eccessive (ad es. mascherine all'aperto), o inefficaci e persino dannose (uso di guanti in comunità in spazi pubblici)<sup>3</sup>.

### 1.1. Mascherine e auto-inalazione virale

Oltre agli effetti protettivi, l'OMS<sup>4</sup> indica ben 11 potenziali danni/svantaggi delle maschere facciali, ma non segnala quello che potrebbe essere il maggiore, a carico di infetti da SARS-CoV-2 non di rado inconsapevoli, perché a-/presintomatici o paucisintomatici.<sup>5,6</sup> Come spiega il modello,<sup>1</sup> dopo una trasmissione l'immunità innata svolge un ruolo cruciale per prevenire la diffusione dei patogeni nell'organismo. La sua efficacia dipende molto dalla carica virale. Se le maschere facciali creano un ambiente umido in cui il virus può restare attivo per il vapore acqueo fornito di continuo dalla respirazione e catturato dal tessuto, causano un aumento della carica virale e possono far superare le difese dell'immunità innata. Inoltre la resistenza della maschera all'espiazione aumenta la ri-inalazione dei propri virus (fenomeno che il modello<sup>1</sup> sembra considerare solo per l'iperventilazione negli allenamenti intensi e/o prolungati), in un circolo vizioso che aumenta la carica, che può così raggiungere gli alveoli, dove le difese immunitarie innate sono carenti. Lì il virus si può moltiplicare molto e quando, a 10-12 giorni dall'infezione, arrivano gli anticorpi delle difese adattative, trovando grandi quantità di virus scatenano una battaglia violenta, con grave infiammazione e le conseguenze descritte nei casi di Covid-19 a evoluzione grave.

Le revisioni sistematiche (es.<sup>7</sup>) hanno finora identificato un solo RCT<sup>8</sup> sull'efficacia delle maschere facciali soprattutto all'aperto nel prevenire infezioni respiratorie, in pellegrini alla Mecca. In base alle anticipazioni su questo grande RCT pragmatico, all'aperto il bilancio netto delle maschere sembra sfavorevole. Infatti l'analisi *intention-to-treat* non ha dimostrato nel gruppo d'intervento efficacia verso infezioni respiratorie né confermate in laboratorio (OR 1,35; IC 95% 0,88-2,07), né cliniche (OR 1,1; 0,88-1,39). Ancor più informativa sembra



l'analisi *per-protocol*, di confronto del sottogruppo di pellegrini che nel gruppo d'intervento osservavano un uso quotidiano di maschere rispetto al sottogruppo nel gruppo di controllo che non le ha usate affatto: l'effetto delle maschere verso infezioni virali respiratorie confermate in laboratorio è stato OR 1,21 (0,87-1,69); quello verso infezioni cliniche OR 1,3 (0,99-1,83), a testimonianza di un possibile peggioramento netto del rischio infettivo respiratorio con usi più intensi.

**Interventi:** evitare le mascherine sia nella corsa (principio ormai acquisito), sia durante l'attività fisica in genere, come l'OMS ha chiesto in modo esplicito;<sup>9</sup> ed evitarle di norma anche all'aperto, salvo per brevi periodi dove sia inevitabile restare a meno di un metro da altri, per tempi non trascurabili.

Un Commentary<sup>10</sup> con supporto di 239 scienziati ha chiesto all'OMS di ammettere la possibile trasmissione aerea della Covid-19 con microgoccioline in grado di restare sospese a lungo e di percorrere decine di metri. Ma anche questa petizione ammette che il problema "è soprattutto acuto in spazi coperti o al chiuso, in particolare se affollati e con ventilazione inadeguata rispetto al numero di occupanti e con lunghi periodi di esposizione".

Per chi lavora in spazi chiusi con insufficiente ricambio d'aria ed è tenuto a indossare mascherine, può essere ragionevole prevedere pause con respirazione libera all'aperto, in attesa che la ricerca chiarisca gli effetti netti dell'uso protratto di mascherine in chi può essere infetto, anche in modo inconsapevole.

## 1.2. Inquinamento atmosferico

Un Position Paper della Società italiana medicina ambientale<sup>11</sup> ha associato la **velocità d'incremento dei contagi** in alcune zone del Nord Italia con l'**inquinamento** da particolato atmosferico, che avrebbe un'azione di *carrier* e di *boost*, anche al di là

degli effetti negativi sulla salute dell'esposizione cronica, presente da decenni nella Pianura Padana. Il documento ha fatto discutere,<sup>12-14</sup> e l'ipotesi del *carrier*, con poca plausibilità biologica alla luce delle attuali conoscenze,<sup>14</sup> rischia di creare inutile panico nella popolazione, anche se in ambienti chiusi, e soprattutto in strutture sanitarie, il virus nell'aerosol potrebbe essere ancora infettivo, con un ruolo nella trasmissione che il particolato può potenziare.

Nel dibattito si è inserito anche uno studio<sup>15</sup> su un territorio che copre quasi tutta la popolazione USA, che ha riscontrato un aumento nella mortalità da Covid-19 per ogni µg di incremento nell'esposizione a lungo termine di PM<sub>2,5</sub>. La clamorosa novità è che l'incremento sarebbe molto maggiore rispetto a quanto sinora associato al PM<sub>2,5</sub> come mortalità da ogni causa. Lo studio è tuttora sotto peer review, gli autori ripetono le analisi ogni settimana (comunicazione personale), e la stima finale potrebbe avvicinarsi ad aumenti del 10% per 1 µg di PM<sub>2,5</sub>. Se confermato, l'effetto potrebbe spiegare la differente gravità delle epidemie regionali in Italia, di certo condizionate da un "fattore geografico",<sup>16</sup> dopo aver escluso con argomentazioni convincenti altre ipotesi (maggior infettività o aggressività del virus al Nord, differenti misure di contenimento) per spiegare la diversa gravità delle epidemie. Si ricorda che la Pianura Padana fa registrare le più alte concentrazioni medie annue di PM<sub>2,5</sub> in Europa: da 25 a >30 mcg/m<sup>3</sup>, ben superiori ai limiti EU di 25 mcg e WHO di 10 mcg/m<sup>3</sup>,<sup>17</sup> e molto superiori sia ai valori medi italiani (~18 mcg/m<sup>3</sup>)<sup>17</sup>, e ancor più a quelli del resto d'Italia, sia a quelli medi USA (9,8 mcg/m<sup>3</sup> nel 2016).<sup>18</sup>

L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha comunque annunciato uno specifico studio epidemiologico nazionale.

**Interventi:** oltre a sollecitare misure per contenere l'inquinamento e fare scelte di vita e alimentari favorevoli all'ambiente (v. punti 2.2. e 2.3.), anziani con problemi cardiorespiratori (o adulti/bimbi con asma)

possono monitorare i bollettini con i valori di particolato atmosferico, evitando nei giorni di picco di camminare/fare attività fisica lungo strade trafficate. Per chi si muove in bicicletta nel traffico (comunque meglio che viaggiare in abitacoli d'auto chiusi, dove gli inquinanti non si disperdono e si concentrano), evitare ore di punta o riparare naso e bocca con una mascherina lavabile.

Evitare strade trafficate con bimbi nei passeggini, all'altezza degli scarichi veicolari. Ventilare le abitazioni in ore senza il traffico diurno di tante città.

## 2. Come potenziare le nostre difese verso le infezioni, e lo stato di salute generale

Molti studi e la comunicazione istituzionale documentano che anziani con comuni patologie croniche (diabete T2, cardiopatia ischemica, insufficienza renale cronica, BPCO, scompenso cardiaco...) sono a maggior rischio di infezioni gravi e fatali da Covid-19.<sup>19</sup>

Saperlo è utile per una loro maggior tutela, ma, al di là delle note misure igieniche e di distanziamento sociale, non dà indicazioni *empowering* su quanto gli anziani con cronicità e chi li assiste possono fare per ridurre in tempi brevi i propri rischi specifici.

Ciò può includere modifiche di stili di vita a rischio, non facili per certe condizioni (dipendenza da tabacco, obesità), ma per altre potenzialmente accessibili in tempi brevi da soggetti informati e motivati (modelli di alimentazione salutari, maggior attività fisica...). Altre misure di rapida attuazione, d'intesa con il curante, includono farmaci di comune impiego, che potrebbero ridurre o aumentare il rischio, ed essere oggetto di *deprescribing* (o al contrario di prescrizione), con benefici per la salute generale e possibili effetti sull'infezione.

Potenziare/tenere alte le difese dell'organismo è comunque una strategia chiave, valida per tutti i patogeni, presenti e

futuri. Il modello<sup>1</sup>, però, sembra trascurarla, assumendo che l'immunità naturale sia "molto più debole negli anziani", senza stressare il potere degli stili di vita (su cui si può intervenire) nel condizionare l'età biologica rispetto a quella anagrafica.

Di seguito esamineremo importanti fattori di rischio individuali, documentandone l'associazione sia con malattie infettive e la loro gravità (dove possibile anche con la Covid-19), sia con la mortalità totale, l'esito più importante e incontrovertibile, la cui riduzione giustifica già gli interventi proposti. Se interventi sostenibili e a basso costo verso la Covid-19 vanno nella stessa direzione, sembra ragionevole adottarli anche senza prove forti di efficacia (v. *Articolo Donzelli A, Giudicatti G. Il Cesalpino, nov 2020*).

Ogni paragrafo terminerà suggerendo interventi per chi voglia ridurre il proprio rischio individuale in tempi medio-brevi.

### 2.1. Fumo di tabacco

Il fumo è il maggior fattore di rischio singolo per la salute, responsabile ogni anno in Italia di circa 85.000 morti.<sup>20</sup> Vi è anche la mortalità stimabile per fumo passivo: 880.000 morti nel mondo, quasi 1.500 in un paese europeo delle dimensioni dell'Italia.<sup>21</sup>

I fumatori hanno anche infezioni più frequenti (circa il doppio di influenze e meningiti da meningococco, ancor più polmoniti da pneumococco)<sup>22</sup> e più gravi. Nel caso della Covid-19, la differente prevalenza o storia di fumo tra donne e uomini negli anziani può concorrere a spiegare la mortalità inferiore tra le donne, anche in Italia,<sup>23</sup> e l'età mediana maggiore nelle decedute (donne 85 anni – uomini 79)<sup>19</sup>.

Una prima rassegna sistematica<sup>24</sup> di 5 studi in Cina ha calcolato per i fumatori un RR 1,4 (0,98-2,00) di avere sintomi gravi di Covid-19

e RR 2,4 (1,43-4,04) di ricovero in terapia intensiva.

Una successiva metanalisi di 19 studi peer-reviewed con 11.590 pazienti<sup>25</sup> ha confermato l'associazione tra fumo e progressione: OR 1,91 (1,42-2,59), concludendo che potrebbe essere ancor più forte, per specifici limiti indicati negli studi considerati.

Un'ulteriore rassegna sistematica<sup>26</sup> con metanalisi di 18 studi (quasi tutti i precedenti), con aggiunta di 12 pre-pubblicazioni, per un totale di 10.631 ricoverati, ha confermato rispetto ai non fumatori la maggior probabilità di esiti avversi dei fumatori correnti (OR 1,53; 1,06-2,20), e ancor più degli ex-fumatori. Ha però segnalato nei ricoverati per Covid-19 una prevalenza di fumatori 3 volte minore dell'atteso, controllando per sesso ed età (quasi 4 volte minore negli studi cinesi). Gli autori, al di là dei generali e gravi danni da fumo, ipotizzano un ruolo protettivo della nicotina, da approfondire con studi di laboratorio ed eventualmente clinici.

**Interventi:** impegnarsi a smettere di fumare, con l'aiuto di un operatore sanitario, che aumenterà i successi con 3-4 brevi colloqui settimanali su aspetti comportamentali. Il numero verde nazionale offre supporto gratuito e l'elenco dei Centri per trattare il Tabagismo. Farmaci di 1<sup>a</sup> linea aumentano di 2-3 volte l'efficacia delle cessazioni: vareniclina, sostituti della nicotina;<sup>27</sup> in alternativa citisina, di derivazione naturale e costo inferiore. Evitare con decisione il fumo passivo.

## 2.2. Attività fisica

Un rapporto ISS<sup>28</sup> mostra che in Italia solo 1 adulto su 2 raggiunge i livelli raccomandati di attività fisica, e stima che ciò causi 88.200 morti/anno (14,6% della mortalità totale). L'attività fisica riduce anche in modo

specifico la mortalità da malattie infettive.<sup>29</sup> Ad es. il jogging è stato associato a riduzioni del 40%~ della mortalità totale, con effetti anche maggiori sulle morti da infezioni (polmoniti, ecc.).<sup>30</sup> Esercizi strenui, però, possono essere nocivi, riducendo temporaneamente le difese immunitarie, oltre a favorire la discesa dei patogeni negli alveoli, come spiegato nel modello.<sup>1</sup> Oltretutto sono i jogger leggeri ad avere mortalità molto inferiore ai sedentari.<sup>30</sup>

Molte ricerche hanno dimostrato che l'esercizio fisico di volume e intensità moderata potenzia le difese immunitarie, contrasta l'*immunosenescenza*<sup>31-33</sup>, riduce le infezioni respiratorie<sup>33,34</sup> e la loro gravità e durata, e migliora in tendenza la qualità di vita, soprattutto mentale.<sup>35</sup>

**Interventi:** tutti possono migliorare nel breve e lungo termine le difese immunitarie con una regolare attività motoria moderata (o leggera, se stato di salute o preferenze non consentono di più), cogliendo le occasioni per muoversi a piedi, in bicicletta o per altre attività gradite.<sup>36</sup> Ciò anche in caso di nuovi parziali lockdown, evitando il crollo dell'attività fisica rivelato da una riduzione media del 48,7% del numero di passi/die conteggiati da smartphone in un campione di convenienza di Italiani.<sup>37</sup> Simili riduzioni di attività possono fare gravi danni:<sup>38</sup> il moto all'aperto rispettando le distanze andrebbe salvaguardato.

## 2.3. Alimentazione

(Si veda in seguito l'**Approfondimento1**, con declinazione di proposte alimentari a livello scolastico)

I modelli alimentari possono favorire o contrastare lo stato infiammatorio associato all'invecchiamento (*inflammageing*).<sup>39,40</sup> I gruppi di alimenti che seguono hanno prove di influenzare la mortalità totale e quella da malattie infettive.

### 2.3.1. Cereali integrali e fibra alimentare.

Una rassegna sistematica di studi di coorte<sup>41</sup> ha mostrato convincenti riduzioni fino al 30% di mortalità totale associate a consumi fino a 225 g/die di cereali integrali (nei diabetici la mortalità segue una curva a U con nadir a ~120 g/die, poi risale un po'). Una serie di rassegne sistematiche e metanalisi<sup>42</sup> ha confermato riduzioni del 15-19% di mortalità totale con consumi di fibra almeno pari a 25-30 g/die.

La mortalità per malattie infettive si è ridotta del 20% con consumi di 50 g/die di cereali integrali, poi la curva prosegue con lieve pendenza fino a ~110 g/die (RR 0,74; 0,56-0,96).<sup>41</sup>

**2.3.2. Frutta secca oleosa.** Una rassegna sistematica di 20 studi di coorte<sup>43</sup> ha mostrato riduzioni fino al 22% di mortalità totale associate a consumi di una porzione/die (28 g) di noci/frutta secca in guscio (i benefici erano persino maggiori intorno ai 20 g/die). Il numero totale di morti/anno per l'Italia attribuibile a consumi inferiori a 20 g/die era di quasi 70.000.

La riduzione di mortalità per malattie infettive era altissima (RR 0,25; 0,07-0,85), benché solo due studi fossero disponibili per la metanalisi.<sup>43</sup>

**2.3.3. Frutta e verdura.** Una rassegna sistematica di 24 studi di coorte<sup>44</sup> ha mostrato riduzioni fino al 31% di mortalità totale associate a consumi fino a 800 g/die di frutta e verdura, con riduzioni non lineari, maggiori ai livelli inferiori di consumo. Il numero totale di morti/anno per l'Italia attribuibile a consumi inferiori a 800 g/die era di 55.000.

La mortalità per malattie infettive non è riportata. Si segnala uno studio retrospettivo sul minor rischio di malattie respiratorie superiori in 1.034 gravide, confrontando il più alto quartile di consumo di frutta e verdura con quello inferiore.<sup>45</sup>

**2.3.3.1. Agrumi ed esperidina.** Una ricerca al computer per simulare l'effetto sul SARS-CoV-2 di farmaci o sostanze naturali con attività antivirale<sup>46</sup> ha mostrato che l'esperidina, presente negli agrumi, soprattutto buccia e parte bianca (albedo), ha un legame alla parte centrale della Spike e alla principale proteasi del virus molto più forte degli antivirali convenzionali. Dosi micromolari di esperidina possono inibire l'attività enzimatica della principale proteasi del SARS-CoV-2,<sup>47</sup> con effetto in teoria possibile anche nel plasma di chi assuma quantità medio-alte di agrumi. L'effetto degli agrumi sulla mortalità totale non è significativo (analisi dose-risposta in 15 studi di coorte: RR 0,95; 0,89-1,01)<sup>44-5 Fig.218</sup>, con relazione non lineare e nadir tra 50 e 100 g al dì. Non pare dunque utile assumere grandi quantità di succhi, ma un frutto intero, senza eliminare l'albedo (ricco di esperidina, meglio se da coltivazioni biologiche, con uso alimentare anche della buccia).<sup>48</sup>

**2.3.4. Pesce.** Una rassegna sistematica con metanalisi di 39 studi<sup>49</sup> con quasi 158.000 morti ha calcolato per ogni 100 g/die di pesce un RR 0,93 (0,88-0,98) di mortalità totale, con relazione dose-risposta lineare. L'intake di pesce, e di suoi costituenti come forse la vit. D, ma soprattutto gli omega-3 EPA e DHA, si associa a una provata attività antinfiammatoria.<sup>39,40</sup>

**2.3.5. Tè.** Un'Umbrella review di metanalisi di studi osservazionali su tè e salute<sup>50</sup> mostra nelle tre con dati sulla mortalità totale un'associazione con effetto-dose (RR 0,76; 0,63-0,91), massima con tre tazze al dì (che diventa nulla o positiva con >5 tazze/die), confermata sia per tè verde che nero. L'effetto in laboratorio delle catechine del tè mostra inibizione dell'assorbimento del virus influenzale, soppressione della replicazione e dell'attività della neuraminidasi, efficacia anche contro virus del raffreddore.<sup>51</sup> Una rassegna di 4 studi clinici<sup>51</sup> in gruppi d'intervento con gargarismi con tè o suoi costituenti (vs gargarismi con acqua) ha

mostrato significativa riduzione d'incidenza di influenza in uno studio con tè verde, e tendenze favorevoli in un altro con tè verde e in due con catechine. Il già citato studio al computer<sup>46</sup> ha mostrato un'efficacia sul SARS-CoV-2 delle catechine, e in particolare di epigallocatechina gallato, abbondante nel tè verde, ma presente in tutti i tè.

**2.3.6. Carni rosse e lavorate.** Una rassegna sistematica con metanalisi di studi di coorte prospettici<sup>49</sup> ha mostrato per la carne rossa, in 12 studi con 177.655 morti, l'associazione di ogni porzione aggiuntiva di 100 g/diedi con un aumento di mortalità totale (RR 1,10; 1,00-1,22). Per la carne lavorata, 7 studi con 143.572 morti, ogni porzione aggiuntiva di 50 g/dieera pure associata con aumento di mortalità totale (RR 1,23; 1,12-1,36), con associazioni più forti negli USA che in Europa.

C'è anche associazione con morti da infezioni: nell'ampia coorte USA Diet and Health<sup>52</sup> le morti da infezioni sono aumentate nei 4° e 5° quintile di consumo di carne rossa (HR 1,23, 1,08-1,42; e 1,24, 1,06-1,45), con aumenti significativi del 9% per ogni 20 g di aumento/die di carni sia rosse che processate.

**2.3.7. Pesticidi.** Si considerano tali le sostanze usate in agricoltura per combattere insetti, funghi, batteri, virus, erbe infestanti... che danneggiano colture, orti e giardini. Essendo molecole di sintesi selezionate per combattere organismi nocivi, sono in genere pericolose per tutti i viventi, interferendo con funzioni fondamentali per la vita, selezionate durante l'intera evoluzione. Anche l'uomo ne subisce gli effetti, sia per avvelenamento acuto, sia per esposizione cronica a piccole dosi, in grado di aumentare il rischio di patologie cronico-degenerative.

Per quanto riguarda il sistema immunitario, oltre ai rischi di malattie autoimmuni i pesticidi interferiscono con l'ambiente microbico umano o microbiota (insieme di microrganismi che convivono con il nostro organismo senza danneggiarlo), di cui quello intestinale è il sottoinsieme più importante. Il

microbiota si è con l'organismo umano per centinaia di milioni di anni, con adattamenti reciproci essenziali per la salute. L'equilibrio del microbiota è vitale per il buon funzionamento del sistema immunitario, e può essere alterato da residui di pesticidi e diserbanti.<sup>53</sup>

Tra i molti benefici per l'ambiente e la salute di un'alimentazione *organica*, da agricoltura biologica,<sup>54</sup> vi sono indicazioni di una riduzione dello stato infiammatorio,<sup>55</sup> e di alcune infezioni e loro ricorrenze.<sup>56</sup>

**Interventi:** un modello alimentare raccomandabile anche per proteggere dalla Covid-19<sup>40</sup> dovrebbe essere ricco di acidi grassi omega-3 da fonti marine (o vegetali), rispetto ad acidi grassi saturi, trans (e omega-6); povero di zuccheri raffinati, ma ricco di cereali integrali, verdura e frutta fresca e secca oleosa, vitamine, minerali e fitonutrienti (es. antocianine)<sup>57</sup>. I costituenti antinfiammatori possono essere utili durante la fase iperinfiammatoria da Covid-19, ma andrebbero evitate alte dosi di singoli composti antinfiammatori e/o antiossidanti, per non ridurre la risposta infiammatoria quando serve. Carni rosse e lavorate hanno forte azione infiammatoria, aumentano anche la mortalità da infezioni<sup>52</sup>, da malattie degenerative e le emissioni di gas-serra.<sup>58</sup>

È anche importante scegliere cibi da agricoltura biologica, per i vantaggi per la salute e la riduzione delle antibioticoresistenze, come riconosciuto da un Rapporto all'Europarlamento,<sup>59</sup> e da un Rapporto di esperti alla FAO sull'Agroecologia per la sostenibilità agricola e la sicurezza della nutrizione.<sup>60</sup>

### 3. Farmaci

Farmaci anche di comune impiego potrebbero aumentare/ridurre il rischio o migliorare/peggiore il decorso della Covid-19. Esplorare tali associazioni dovrebbe essere una priorità, consentendo di offrire alternative in

tempi brevi come prescrizioni, deprescrizioni o sostituzioni. Ad oggi si sono esplorate solo alcune associazioni in modo esteso (benché ancora non conclusivo), come quella con inibitori RAS. Non altrettanto quelle con ipolipemizzanti, con alcune vaccinazioni, e altre ancora. Affronteremo qui quella con FANS e antipiretici, per l'intuitivo rapporto con il modello teorico in discussione,<sup>1</sup> e accenneremo a quella con inibitori della pompa protonica (IPP).

### 3.1. Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)

I FANS in genere e l'ibuprofene sono stati sospettati di effetti avversi sulla Covid-19. Una rassegna francese<sup>61</sup> ha discusso 11 ricerche osservative (4 di coorte prospettiche) sull'impatto dell'uso pre-ricovero di FANS, con aumento di gravi complicazioni pleuropulmonari, e terapie antibiotiche e degenze più lunghe. Le ipotesi esplicative sono state ritardi nella diagnosi di polmonite per soppressione dell'infiammazione, o una depressione delle difese immunitarie deputate a contenere l'infezione. Lo studio ha concluso con una forte raccomandazione contro l'uso di FANS nelle infezioni respiratorie inferiori. Il Ministro della Salute francese ha invitato i medici a non usarli mai in pazienti Covid-19.

Oltre alle immediate reazioni dei produttori, anche l'EMA il 18 marzo ha dichiarato che non ci sono ad oggi prove di legami tra peggioramento della Covid-19 e ibuprofene, che si potrà continuare ad assumerlo secondo le indicazioni approvate, e ricordando di aver avviato nel 2019 una revisione sulla sicurezza di ibuprofene e ketoprofene dopo un'indagine dell'Agenzia Nazionale francese per la sicurezza di medicinali e prodotti sanitari, che suggeriva peggioramenti di varicella e infezioni batteriche.

Un editoriale sul BMJ<sup>62</sup> ha sostenuto invece che l'insieme delle prove rende plausibile un rischio aggiuntivo, e richiamato due ampi RCT pragmatici, nel contesto delle cure primarie. Il primo ha randomizzato 889 pazienti con infezioni respiratorie al consiglio di assumere paracetamolo, ibuprofene o entrambi.<sup>63</sup> Riconsultazioni con sintomi nuovi o non risolti sono state documentate nel 12% del gruppo paracetamolo, nel 20% di quello ibuprofene (RR aggiustato 1,67; 1,12-2,38). Il gruppo ibuprofene ha avuto 11 complicazioni: meningite, polmonite, tonsillite, 3 sinusiti, 3 otiti medie e progressione o non risoluzione di altre due.

Un secondo RCT su 3.044 pazienti afferenti alle cure primarie ne ha indirizzata metà a un sito web con consigli sull'autogestione di infezioni respiratorie, compreso il consiglio di usare FANS.<sup>64</sup> L'analisi multivariata ha mostrato che, tra chi ha sviluppato infezioni respiratorie, quelli con accesso al sito hanno avuto malattie più lunghe dei controlli senza accesso, con più giorni di malattia con sintomi *abbastanza gravi o peggio* (differenza 0,52 giorni; 0,06-0,97). Quando gli autori hanno controllato per l'uso delle pagine web che consigliavano ibuprofene l'effetto è risultato attenuato.

I due RCT supportano il fatto che i FANS in infezioni respiratorie possano prolungare la malattia o dare complicazioni. L'autore conclude che "l'uso *regolare* di FANS non dovrebbe *probabilmente* essere raccomandato *come prima linea* per i sintomi della Covid-19".<sup>62</sup>

Un recente studio di coorte su registri nazionali danesi di pazienti ricoverati per polmonite influenzale<sup>65</sup> ha confrontato in 7.747 pazienti con *propensity score matching* gli esiti in relazione a una prescrizione di FANS nei due mesi prima del ricovero. Gli esiti (corretti) sono stati: per ammissione in terapia intensiva: uso corrente di FANS RR 1,25 (0,96-1,63), uso incidente 1,40 (0,68-2,88), uso a lungo termine 1,90 (1,19-3,06). Per mortalità: rispettivamente 1,03 (0,66-1,60), 1,00 (0,26-3,80) e 1,43



(0,56-3,65). Le differenze non significative per usi corrente e incidente han fatto concludere agli autori che i dati non supportino forti raccomandazioni contro i FANS in caso di polmoniti virali (anche se confermano le complicazioni pleuropolmonari di polmoniti batteriche associate con recente uso di FANS: RR 3,67; 1,95-6,91).

**Interventi:** riteniamo invece che – in attesa di RCT risolutivi - ci siano già elementi clinici e logici sufficienti per non incoraggiare l'uso di FANS, almeno nei primi 10-15 giorni dall'esordio della Covid-19 (e di altre infezioni respiratorie), decisivi secondo il modello<sup>1</sup> per l'esito favorevole o meno del decorso. Infatti i FANS interferiscono con l'infiammazione, che nelle fasi iniziali e con intensità lieve/moderata andrebbe lasciata assolvere al ruolo difensivo che l'evoluzione le ha assegnato.

Si ricorda che un modello alimentare salutare (punto 2.3) fa sopportare meglio il dolore.<sup>66</sup>

### 3.2. Paracetamolo

La febbre è uno dei più efficaci meccanismi di difesa contro le infezioni,<sup>67</sup> che fa lavorare al meglio tutte le difese naturali. È verosimile che una risposta preservata nella storia evolutiva già a partire da insetti, pesci ossei, anfibi, uccelli, mammiferi abbia un ruolo cruciale per la sopravvivenza, dimostrato in esperimenti pionieristici<sup>68</sup> e supportato da più recenti RCT.<sup>69</sup> Non è questa la sede per una rassegna dell'eterogenea letteratura sulla febbre, ma in coerenza con il modello,<sup>1</sup> malgrado la prassi diffusa ma non provata di *trattarla* con paracetamolo, pare razionale non sopprimerla, almeno nei primi *decisivi* 10-15 giorni (NB: anche nelle fasi critiche l'intervento è dibattuto. Ad es. a Wuhan in ricoverati con polmonite da Covid-19 una febbre  $\geq 39^{\circ}\text{C}$  si è associata con probabilità maggiori di ARDS, ma minori di morte: RR 0,41; 0,21-0,82).<sup>70</sup>

Il paracetamolo *non* migliora il decorso di comuni infezioni respiratorie: nel citato ampio RCT,<sup>64</sup> il gruppo randomizzato al sito che consigliava paracetamolo/ibuprofene ha avuto esiti peggiori, che sono risultati solo *attenuati* (non rovesciati) in chi è stato indirizzato al paracetamolo: durata di malattia +0,22 giorni (da -0,51 a 0,95), con *sintomi abbastanza gravi o peggio* + 0,36 giorni (da -0,08 a 0,80), benché il confronto fosse con un gruppo con cure correnti, che avrà pure usato paracetamolo, benché in modo meno sistematico.

**Interventi:** in attesa di più forti prove di diverso segno, quelle esistenti e il modello<sup>1</sup> suggeriscono di rispettare la febbre all'inizio di una Covid-19, a maggior ragione perché l'usatissimo paracetamolo sembra meno

### 3.3. Inibitori della pompa protonica (IPP)

sicuro di quanto si pensi.<sup>71,72</sup>

Merita infine un cenno il sondaggio realizzato tra maggio e giugno 2020 su un campione rappresentativo di popolazione USA con sintomi gastrointestinali,<sup>73</sup> per verificare se l'uso di IPP aumenti la probabilità di contrarre la Covid-19 tra adulti viventi in comunità. Il 6,4% di oltre 53 mila partecipanti ha dichiarato positività al test per la Covid-19; chi assumeva IPP una volta al dì ha avuto un odds ratio aggiustato/aOR di 2,15 (1,90-2,44) di positività, chi li assumeva due volte al dì un aOR 3,67 (2,93-4,60), mentre chi assumeva antagonisti dei recettori per l'istamina-2 non aveva rischi aumentati.

Il provato maggior rischio di infezioni enteriche con IPP<sup>74</sup>, plausibilmente legato all'ipocloridria (il SARS-CoV-2 può entrare nel corpo anche attraverso il tratto intestinale), l'effetto dose e la forza dell'associazione (aOR 3,81 se 2 volte al dì per  $\geq 6$  mesi) avvalorano un'azione causale.

**Interventi:** è un motivo in più per evitare IPP senza vere necessità e adottare possibili alternative,<sup>75</sup> mettendo anche in atto una

deprescrizione a scalini, possibile con successo nella maggioranza dei casi.<sup>76</sup>

## Conclusione

Le misure strategiche suggerite, in grado di ridurre la mortalità, sono ragionevoli anche

per la Covid-19. Non si rivolgono alla minoranza con infezione grave in atto, ma alla maggioranza dei non infetti, o con infezione lieve, perché resti tale. Sono *empowering* e possono evitare frustrazione e senso d'impotenza di chi pensi di doversi solo attenere a vincoli.

## Bibliografia

(Relativa all'articolo: **Implicazioni più specifiche del modello di Covid-19 per prevenzione, terapia e misure di sanità pubblica**)

1. Matricardi PM, Dal Negro RW, Nisini R. The First, Comprehensive Immunological Model of COVID-19: Implications for Prevention, Diagnosis, and Public Health Measures. *PediatrAllergyImmunol* 2020;00:1–17.
2. Donzelli A, Giudicatti G. Educare a chiudere in modo corretto i rubinetti a manopola del bagno, o a sostituirli. [repo.epiprev.it/1702](https://repo.epiprev.it/1702) 26/05/2020 *Epidemiologia e Prevenzione* 2020 (in press).
3. World Health Organization. Q&A: Considerations for the cleaning and disinfection of environmental surfaces in the context of Covid-19 in non-health care settings. Are gloves recommended for the community in public spaces to protect against COVID-19. 16 May 2020.
4. World Health Organization. Advice on the use of masks in the context of COVID-19: Interim guidance 5 June 2020.
5. Lazzarino AI, Steptoe A, Hamer M, Michie S. Rapid Response: Covid-19: important potential side effects of wearing face masks that we should bear in mind. *BMJ* 2020;369:m2003 doi: 10.1136/bmj.m2003.
6. Donzelli A. Mascherine “chirurgiche” in comunità/all’aperto: prove di efficacia e sicurezza inadeguate. [repo.epiprev.it/1607](https://repo.epiprev.it/1607) 12/05/2020.
7. Brainard J, Jones N, Lake I, et al. Facemask and clinical barriers to prevent respiratory illness such as COVID-19: A rapid systematic review. *medRxiv*. April 6, 2020. doi:https://doi.org/10.1101/2020.04.01.20049528.
8. Alfilali M, Haworth EA, Barasheed O, et al. Facemask versus no facemask in preventing viral respiratory infections during Hajj: a cluster randomised open label trial. *SSRN (preprints)*, e citato nella revisione sistematica 7.
9. World Health Organization. FACT: People should NOT wear masks while exercising. Mythbusters <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/myth-busters#exercising>
10. Morawska L, Donald K, Milton DK. It is Time to Address Airborne Transmission of COVID-19. *InfectDisSoc* 2020 (in press).
11. SIMA (Società italiana medicina ambientale). Relazione circa l’effetto dell’inquinamento da particolato atmosferico e la diffusione di virus nella popolazione: Position Paper del Gruppo speciale di lavoro SIMA emergenza COVID-19. Comunicato Stampa 24/04/2020.
12. Re S, Facchini A. Potential effects of airborne particulate matter on spreading, pathophysiology and prognosis of a viral respiratory infection. [repo.epiprev.it/688](https://repo.epiprev.it/688) 02-04-2020.
13. Baldini M, Bartolacci S, Bortone G, et al. Valutazione del possibile rapporto tra l’inquinamento atmosferico e la diffusione del SARS-CoV-2. [repo.epiprev.it/1178](https://repo.epiprev.it/1178) 17/04/2020.
14. Ancona C, Angelini P, Bauleo L, et al. Inquinamento atmosferico e epidemia COVID-19: la posizione della Rete Italiana Ambiente e Salute [repo.epiprev.it/1145](https://repo.epiprev.it/1145) 17/04/2020.

- 15.** Wu X, Nethery RC, Sabath B, et al. Exposure to air pollution and COVID-19 mortality in the United States: A nationwide cross-sectional study. Version 2. medRxiv. Preprint. 2020 Apr 7. doi: [10.1101/2020.04.05.20054502](https://doi.org/10.1101/2020.04.05.20054502)
- 16.** Ronchetti R, Ronchetti F. La gravità delle pandemie regionali da 2019-nCoV è fortemente condizionata da un fattore geografico. [repo.epiprev.it/1853](https://repo.epiprev.it/1853) 22/06/2020.
- 17.** European Environment Agency. Air quality in Europe — 2019 report. EEA Report No 10/2019.
- 18.** Wu X, Braun D, Schwartz J, et al. Evaluating the impact of long-term exposure to fine particulate matter on mortality among the elderly. Science Advances 2020, 26 June <https://advances.sciencemag.org/content/early/2020/06/26/sciadv.aba5692>
- 19.** Gruppo Sorveglianza COVID-19 (ISS). Caratteristiche dei pazienti deceduti positivi a COVID-19 in Italia. Dati al 9 luglio 2020.
- 20.** World Health Organization. WHO global report on mortality attributable to tobacco. WHO 2012, Geneva.
- 21.** Yousuf H, Hofstra M, Tijssen J, et al. Estimated Worldwide Mortality Attributed to Secondhand Tobacco Smoke Exposure, 1990-2016. JAMA Network Open. 2020;3(3):e201177. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.1177
- 22.** Arcavi L, Benowitz NL. Cigarette Smoking and Infection. Arch Intern Med. 2004; 164:2206-2216.
- 23.** Di Novi C, Marenzi A. Coronavirus. Più letale tra gli uomini fumatori? Quotidiano Sanità 26 marzo 2020 [http://www.quotidianosanita.it/lettere-al-direttore/articolo.php?articolo\\_id=83152](http://www.quotidianosanita.it/lettere-al-direttore/articolo.php?articolo_id=83152)
- 24.** Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. TobInduc Dis 2020; 18:20:1-4.
- 25.** Patanavanich R, Glantz SA. Smoking is Associated with COVID-19 Progression: A Meta-Analysis. Nicotine & Tob Res 2020; ntaa082.
- 26.** Farsalinos K, Barbouni A, Poulas K, et al. Current smoking, former smoking, and adverse outcome among hospitalized COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. Ther Adv Chronic Dis 2020, Vol. 11: 1–14. DOI: 10.1177/2040622320935765
- 27.** Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 5. Art. No.: CD009329. DOI: 10.1002/14651858.CD009329.pub2.
- 28.** ISS. Movimento, sport e salute: l'importanza delle politiche di promozione dell'attività fisica e le ricadute sulla collettività. Rapporti IstiSan 18/9 2018.
- 29.** Donzelli A. La popolazione è allarmata da continue notizie di casi di "meningite" riportati dai media, e dall'alta mortalità dei soggetti colpiti. Oltre alla vaccinazione, vi sono misure aggiuntive efficaci per prevenire le infezioni in generale e la relativa mortalità? *Pillole di buona pratica clinica* n. 143. Milano, Fondazione *Allineare Sanità e Salute* Editore, 2017.
- 30.** Schnohr P, O'Keefe JH, Marott JL, et al. Dose of Jogging and Long-Term Mortality: The Copenhagen City Heart Study. J Am Coll Cardiol 2015; 65(5):411-419.

- 31.** Sellami M, Gasmi M, Denham J, et al. Effects of Acute and Chronic Exercise on Immunological Parameters in the Elderly Aged: Can Physical Activity Counteract the Effects of Aging? *Frontiers Immunol* 2018;9:2187. Doi: 10.3389/fimmu.2018.02187.
- 32.** Nieman DC, Wentz LM. The compelling link between physical activity and the body's defense system. *J Sport Health Sci* 2019; 8:201-217.
- 33.** Gonçalves CAM, Silva Dantas PM, dos Santos IK, et al. Effect of Acute and Chronic Aerobic Exercise on Immunological Markers: A Systematic Review. *Front Physiol* 2019; 10:1602. doi: 10.3389/fphys.2019.01602
- 34.** Hull JH, Loosemore M, Schweltnus M. Respiratory health in athletes: facing the COVID-19 challenge. *Lancet Respirat* 2020; 8:557-558.
- 35.** Grande AJ, Keogh J, Silva V, Scott AM. Exercise versus no exercise for the occurrence, severity and duration of acute respiratory infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 4. Art. No.: CD010596.
- 36.** World Health Organization – Q&A: Be Active during COVID-19 (2020) <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/be-active-during-covid-19>
- 37.** Tison GH, Avram R, Kuhar P, et al. Worldwide Effect of COVID-19 on Physical Activity: A Descriptive Study. *Annals.org* 29 June 2020.
- 38.** Saint-Maurice PF, troiano RP, Bassett DR jr, et al. Association of daily step count and step intensity with mortality among US adults. *JAMA*. 2020; 323:1151-1160.
- 39.** Calder PC, Bosco N, Bourdet-Sicard R, et al. Health relevance of the modification of low grade inflammation in ageing (inflammageing) and the role of nutrition. *Ageing Res Rev* 2017; 40:95–119.
- 40.** Iddir M, Brito A, Dingeo G, et al. Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis. *Nutrients* 2020; 12:1562. doi:10.3390/nu12061562
- 41.** Aune D, Keum N, Giovannucci E et al. Whole grain consumption and risk of cardiovascular disease, cancer, and all cause and cause specific mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ* 2016;353:i2716.
- 42.** Reynolds A, Mann J, Cummings J, et al. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet* 2019; 393:434-445.
- 43.** Aune D, Keum N, Giovannucci E et al. Nut consumption and risk of cardiovascular disease, total cancer, all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMC Med* 2016; 14(1):207.
- 44.** Aune D, Giovannucci E, Boffetta P et al. Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Intern J Epidemiol* 2017; 46(3):1029-1056.
- 45.** Li L, Werler MM. Fruit and vegetable intake and risk of upper respiratory tract infection in pregnant women. *Public Health Nutr* . 2010 Feb;13(2):276-282.

46. Wu C, Liu Y, Yang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. 2020. *Acta Pharmaceutica Sinica B* 2020;10(5):766e788.
47. Lin CW, Tsai FJ, Tsai CH, et al. Anti-SARS coronavirus 3C-like protease effects of *Isatisindigotica* root and plant-derived phenolic compounds. *Antiviral Res* 2005 Oct;68(1):36-42.
48. Bellavite P, Donzelli A. Hesperidin and SARS-CoV-2: New Light on the Healthy Functions of Citrus Fruit. Preprints 2020, 28 June. doi:10.20944/preprints202006.0321.v1
49. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Hoffmann G, et al. Food groups and risk of all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2017; 105:1462–1473.
50. Yi M, Wu X, Zhuang W, et al. Tea Consumption and Health Outcomes: Umbrella Review of Meta-Analyses of Observational Studies in Humans. *Molecular Nutrition* 2019.
51. Furushima D, Ide K, Yamada H. Effect of Tea Catechins on Influenza Infection and the Common Cold with a Focus on Epidemiological/Clinical Studies. *Molecules* 2018, 23, 1795; doi:10.3390/molecules23071795
52. Etemadi A, Sinha R, Ward MH et al. Mortality from different causes associated with meat, heme iron, nitrates, and nitrites in the NIH-AARP Diet and Health Study: population based cohort study. *BMJ* 2017; 357:j1957.
53. Jones MS, Fu Z, Karp DS, et al. Organic farming promotes biotic resistance to foodborne human pathogens. *J Appl Ecol* 2019; 56:1117-1127.
54. Vigar V, Myers S, Oliver C, et al. A Systematic Review of Organic Versus Conventional Food Consumption: Is There a Measurable Benefit on Human Health? *Nutrients* 2019; 12(1):7.
55. De Lorenzo A, Noce A, Bigioni M, et al. The effects of Italian Mediterranean organic diet (IMOD) on health status. *Curr Pharm Des* 2010; 16:814–824.
56. Buscail C, Chevrier C, Serrano T, et al. Prenatal pesticide exposure and otitis media during early childhood in the PELAGIE mother-child cohort. *Occup Environ Med* 2015; 72:837–844.
57. Fallah AA, Sarmast A, Fatehi P, Jafari T. Impact of dietary anthocyanins on systemic and vascular inflammation:  
Systematic review and meta-analysis on randomised clinical trials. *Food Chem Toxicol* 2020; 135:110922.
58. Farchi S, De Sario M, Lapucci E, et al. Meat consumption reduction in Italian regions: Health co-benefits and decreases in GHG emissions. Meat consumption reduction in Italian regions: Health co-benefits and decreases in GHG emissions. *PLoS ONE* 2017; 12(8): e0182960.
59. European Parliamentary Research Service. Human health implications of organic food and organic agriculture. 2016.
60. High Level Panel Experts on Food Security and Nutrition. Agroecological and other innovative approaches 2019. [www.fao.org/cfs/cfs-hlpe](http://www.fao.org/cfs/cfs-hlpe).



61. Voirirot G, Philippot Q, Elabbadi A, et al. Risks Related to the Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Community-Acquired in Adult and Pediatric Patients. *J Clin Med* 2019; 8:786; doi: 10.3390/jcm8060786
62. Little P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and covid-19 Extra risk is plausible on current balance of evidence. *BMJ* 2020;368:m1185 doi: 10.1136/bmj.m1185
63. Little P, Moore M, Kelly J, et al. Ibuprofen, paracetamol, and steam for patients with respiratory tract infections in primary care: pragmatic randomised factorial trial. *BMJ* 2013; 347:f6041 doi: 10.1136/bmj.f6041
64. Little P, Stuart B, Andreou P, et al. Primary care randomised controlled trial of a tailored interactive website for the self-management of respiratory infections (Internet Doctor). *BMJ Open* 2016;6:e009769. doi:10.1136/bmjopen-2015-009769
65. Lund LC, Reilev M, Hallas J, et al. Association of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use and Adverse Outcomes Among Patients Hospitalized With Influenza. *JAMA Network Open*. 2020; 3(7):e2013880. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.13880
66. Emery CF. Dietary intake mediates the relationship of body fat to pain. *Pain* 2017; 158: 273-77.
67. Evans SS, Repasky EA, Fisher DT. Fever and the thermal regulation of immunity: the immune systems feels the heat. *Nature Rev* 2015; 15:335-349.
68. Kluger MJ, Ringler DH, Anver MR. Fever and survival. *Science* 1975; 188:166-168.
69. Ray JJ, Schulman CI. Fever: suppress or let it ride? *J Thorac Dis* 2015;7(12):E633-636.
70. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; 13;180(7):1-11. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
71. Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S, et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2016; 75:552–559.
72. Bauer AZ, Kriebel D, Herbert MR, et al. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: A review. *Hormones Behav* 2018;101:125–147.
73. Almario CV, Chey WD, Spiegel BMR. Increased risk of COVID-19 among users of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2020 (pre-print posted online July 7, 2020)
74. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. *Gastroenterology* 2019; 157:682–691.
75. Donzelli A. Effetti avversi dei prazoli: è ora di agire! *Pillole di educazione Sanitaria* 127-128/2017. Ed. Fondazione *Allineare Sanità e Salute*.
76. Inadomi JM, Jamal R, Murata GH, et al. Step-Down Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* 2001; 121:1095–1100.