

Covid-19: quale modello di malattia?



Roberto Buzzetti¹, Laura Brusadin², Maddalena Marchesi², Laura Martelli⁴, Costantino Panza², Laura Reali², Patrizia Rogari², Luca Ronfani³, Giacomo Toffol²

¹Pediatra epidemiologo, Bergamo; ²Redazione Newsletter Pediatrica ACP; ³Epidemiologo, IRCCS materno infantile Burlo Garofolo, Trieste; ⁴UOC Pediatria, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

In medicina da sempre si tenta di elaborare dei modelli per spiegare l'origine delle malattie e rendere conto dei diversi fattori causali. In questo articolo non ci occuperemo tanto di modelli matematici (elaborati per cercare di descrivere e "prevedere" l'evoluzione e la diffusione delle malattie attraverso l'analisi di funzioni costruite su numerose variabili e assunti), ma piuttosto di modelli "causali" con l'obiettivo di dare il giusto peso alle seguenti famiglie di determinanti:

- **genetica**;
- **fattori modificanti** (fattori di rischio in generale e comportamenti legati agli "stili di vita");
- **ambiente**, da intendersi in senso lato: non solo l'aspetto fisico/chimico (temperatura, umidità, altitudine, clima, inquinamento...), ma anche quello biologico (la presenza di virus e batteri, ma anche del microbioma); quello educativo, sociale, culturale, economico, politico, e non ultimo quello più strettamente sanitario (l'organizzazione dei servizi territoriali e ospedalieri, di prevenzione, cura, riabilitazione, palliazione; i posti letto, le attrezzature, i farmaci e i vaccini, le dotazioni strumentali, il personale, i locali idonei, il sistema informativo e altro ancora).

Genetica, comportamenti e ambiente non sono comparti separati, essendo in grado di influenzarsi reciprocamente. Trattandosi di una malattia infettiva e contagiosa, riveste un ruolo centrale l'agente (**virus**) e le sue interferenze con l'ospite e con l'ambiente.

Del virus conosciamo ormai (quasi) tutto: dall'involucro alle principali proteine (spike, nucleo-capside, ecc.), al suo materiale genetico che è stato letto e analizzato nei minimi dettagli, e soprattutto la sua contagiosità (legata anche al fatto che gli asintomatici ne costituiscono una talvolta ignara arma di diffusione), e la sua alta pericolosità.

La diffusione della malattia è legata principalmente alla trasmissione diretta inter umana, avente come sorgente una persona contagiata che emette goccioline respiratorie (droplet) in grado di diffondersi nell'ambiente e raggiungere un suscettibile

durante un contatto. Si tratta di saliva nebulizzata emessa con gli starnuti, i colpi di tosse o semplicemente parlando o respirando. Per convenzione si è stabilita una distanza massima, cui possono arrivare queste goccioline, inferiore ai 2 metri. In realtà in alcune condizioni, e soprattutto negli ambienti chiusi, questa distanza può essere molto maggiore, ed è massima la probabilità di essere contagiati, anche se questo aspetto è stato verificato in pochi studi non sperimentali. Uno studio giapponese (febbraio 2020) ha stimato un OR per la trasmissione indoor pari a 18,7 volte rispetto agli ambienti aperti (IC 95%: 6,0-57,9).

La trasmissione da superfici contaminate sembra essere rarissima. Sulla base dei livelli di contaminazione da RNA e di quanto spesso le persone toccano superfici come maniglie e pulsanti semaforici, il rischio di contagio per questa via sarebbe inferiore a 5 su 10.000, molto più basso rispetto alle stime del rischio di infezione attraverso aerosol.

Il processo appena descritto, che verrà sviluppato nei paragrafi seguenti, è rappresentato schematicamente nelle figure presenti nel materiale supplementare online.

La patogenesi

Si assiste a una complessa interazione tra virus e organismo, in cui la stessa reazione delle cellule e la conseguente risposta infiammatoria contribuiscono alla malattia. SARS-CoV-2 infetta le cellule in modo simile ad altri coronavirus virulenti.

La proteina virale si lega al recettore dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2); la serina proteasi transmembrana di tipo 2 (TMPRSS2) scinde il recettore ACE2 e attiva la proteina spike virale, permettendo l'ingresso nelle cellule tramite endocitosi. Molti tipi di cellule co-esprimono ACE2 e TMPRSS2: le troviamo nell'apparato respiratorio, cardiocircolatorio, gastrointestinale e renale.

Dopo il legame con i recettori dell'ACE2, SARS-CoV-2 viene riconosciuto dal sistema dei recettori toll like (TLR3, TLR4, TLR7) e si avvia la risposta infiammatoria

dell'ospite, sia umorale che cellulare. Nelle prime fasi dell'infezione, SARS-CoV-2 infetta le cellule epiteliali nasali e bronchiali e gli pneumociti.

Successivamente, la replicazione virale accelera, danneggia l'integrità della barriera epiteliale-endoteliale e induce una risposta infiammatoria disregolata, la nota "tempesta di citochine" con danno multiorgano.

Al danno tissutale può inoltre contribuire anche la disregolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS).

Questi meccanismi spiegano il decorso nell'adulto. Dopo un'incubazione di circa 4-14 giorni si manifestano sintomi similinfluenzali (raffreddore, tosse, febbre e artromialgie) e spesso diarrea (con eliminazione fecale del virus) e un'alterazione del gusto e dell'olfatto (40% circa dei casi). Nei più anziani, è possibile la presenza di malessere e confusione mentale. Questa fase, corrispondente alla fase di "invasione virale", può decorrere anche in modo asintomatico o comunque non riconosciuto; già in questa fase è possibile osservare anomalie interstiziali alla TC del torace.

Dopo circa 8-10 giorni, il quadro può aggravarsi con lo sviluppo di polmonite interstiziale e insufficienza respiratoria; peculiare è la scarsa dispnea in relazione al quadro talora molto grave di ipossiemia (happy hypoxemia). I fenomeni infiammatori comportano una microtrombosi a livello del circolo polmonare, che può evolvere in un quadro di franca trombosi delle arterie polmonari, o anche di forme extrapolmonari, di tipo micro- o macrotrombotico (stroke, miocardite) o neuroinvasivo (fino a veri e propri quadri encefalitici). Il danno renale acuto osservato in alcuni casi è legato a una nefrite interstiziale.

Per quanto riguarda le caratteristiche della malattia nel bambino, vedi il **Box 1**.

I fattori che possono condizionare la malattia e la sua gravità

La genetica

Genere. Nonostante i tassi di infezione siano simili, sia per i maschi che per le femmine, il tasso medio di mortalità dei casi è circa il doppio nei maschi. A oggi

non è ancora stata identificata una precisa caratteristica genetica che spieghi attraverso un differente assetto immunitario la maggiore vulnerabilità dei maschi verso SARS-CoV-2 mentre è probabile che siano coinvolti altri fattori, comportamentali e di comorbidità.

ACE-ACE2. L'enzima di conversione dell'angiotensina I (ACE) e l'enzima di conversione dell'angiotensina-2 (ACE2), che regolano l'omeostasi fisiologica del sistema renina-angiotensina, sono codificati da geni omologhi. Il gene ACE con delezione di una ripetizione Alu di 287 bp o l'allele con due delezioni è associato a livelli di ACE più elevati e può spiegare i tassi di mortalità più elevati nella popolazione europea caratterizzata da una frequenza più elevata di questo genotipo.

L'espressione del gene ACE2 è dipendente dall'età, dal genere, dal gruppo etnico e dal BMI; la sua espressione nell'epitelio nasale è minore nei bambini di età inferiore a 10 anni.

Esiste una forma "corta" del recettore ACE2 (Short ACE2) che manca della parte che si lega alla proteina spike ed è meno suscettibile al virus; questi recettori modificati sono più frequenti nei pazienti asmatici.

Emogruppo ABO. Revisioni della letteratura hanno rilevato un aumentato rischio di Covid-19 in soggetti con emogruppo A (OR 1,249) e una riduzione del rischio se emogruppo 0 (OR 0,699), senza un'apprezzabile correlazione tra emogruppo ABO e grado di severità della malattia. Alla base di questo comportamento è stata ipotizzata un'azione degli anticorpi anti-A verso le proteine del SARS-CoV-2 tale da impedirne l'adesione ai recettori ACE2; inoltre è presente un minor rischio di infezione nelle persone fattore Rh- (aRR 0,79) e non è stata rilevata una relazione tra emogruppo e necessità di ventilazione meccanica o malattia severa in pazienti con emogruppo A/AB vs B/0 (OR 1,09, IC 95% 0,91-1,29).

Cluster genici. Uno studio dell'intero genoma su 1980 pazienti italiani e spagnoli con Covid-19 ricoverati per insufficienza respiratoria ha identificato due cluster genici (rs11385942 al locus 3p21.31 e rs657152 al locus 9q34.2) in qualità di locus di suscettibilità di alcuni geni, i quali possono avere funzioni potenzialmente rilevanti per la Covid-19, in quanto esprimono chemochine che sono molto rappresentate negli pneumociti.

Proteasi. Il gene TMPRSS2 è localizzato sul cromosoma 21 e codifica per l'enzima serina proteasi coinvolto nella scissione e attivazione della proteina spike SARS-CoV-2 durante la fusione di membrana.

BOX 1. Peculiarità dell'infezione nei bambini

La malattia Covid-19 grave o fatale è molto meno comune nei bambini e nei giovani adulti, con un gradiente in severità età dipendente. Tra le numerose ipotesi proposte, i cambiamenti del **sistema immunitario** e delle **funzioni endoteliali** che in parallelo si verificano con l'avanzare dell'età, in parte fisiologici, in parte legati a fattori esogeni e allo stile di vita individuale. Sono stati individuati nei bambini una serie di fattori che avrebbero, a questa età, una **funzione protettiva**.

- I bambini hanno una più efficace prima linea di difesa al SARS-CoV-2, rappresentata dalla **risposta immune innata** (cellule NK). Si è invocata anche l'"**immunità addestrata**": le cellule dell'immunità innata (T linfociti e cellule NK) diventano "cellule di memoria" dopo riprogrammazione epigenetica da esposizione agli antigeni delle vaccinazioni e delle infezioni respiratorie tipiche dei primi anni di vita.
- Secondo un rapporto dalla Mayo Clinic (137.000 persone nella zona di Rochester) l'aver effettuato una qualunque vaccinazione nell'anno che ha preceduto l'insorgenza della pandemia potrebbe essere un fattore protettivo per il nuovo coronavirus, in particolare per le vaccinazioni con virus vivi attenuati. Nei bambini con sintomi da Covid-19 le percentuali di linfociti nel sangue periferico resterebbero nell'intervallo di normalità, segno di una minore disfunzione immunitaria. Queste condizioni potrebbero spiegare anche la maggiore gravità della malattia segnalata nel primo anno di vita.
- Il **microbiota** gioca un ruolo importante nella regolazione dell'immunità, dell'infiammazione e della omeostasi delle mucose. A livello intestinale un microbiota alterato ha una serie di conseguenze negative sulla produzione dell'acido butirrico e sul sistema immunitario intestinale, con conseguente infiammazione della mucosa e aumento della sua permeabilità anche nei confronti di SARS-CoV-2. Nei bambini la composizione del microbiota a livello respiratorio, orale e intestinale sarebbe diversa rispetto all'adulto. A livello nasale l'alto grado di colonizzazione da parte di virus e batteri entrerebbe in competizione con la crescita di SARS-CoV-2. A livello intestinale nei bambini si registra generalmente la presenza di una maggior carica di *Bifidobacterium*.
- L'interruttore dell'**inflammosoma** nelle prime età funzionerebbe meglio impedendo la cascata citochinica.
- I bambini hanno anche livelli più alti di **melatonina**, che con meccanismi diversi esplica attività antinfiammatoria e antiossidativa. Anche il **sistema ACE2** sarebbe diverso sia in termini quantitativi sia di affinità nei confronti della proteina S: a livello della mucosa nasale dei bambini sarebbe infatti meno rappresentato rispetto agli adulti.

I **sintomi** registrati nei bambini sono in genere simili a quelli degli adulti, con alcune differenze nella frequenza. La febbre, per lo più moderata, è il sintomo più registrato, seguono tosse e faringodinia. I sintomi gastrointestinali non sono frequenti. Di più basso riscontro rispetto all'adulto sono mialgia e cefalea. Rara, ma caratteristica dell'età pediatrica, è invece la **condizione infiammatoria multisistemica** associata a Covid-19 (**MIS-C**) che si manifesta a distanza di 4-6 settimane dall'infezione da SARS-CoV-2. La maggior parte dei bambini presenta anticorpi specifici, ma solo un terzo ha un tampone per SARS-CoV-2 positivo, segno di infezione progressiva.

Il quadro clinico di questi bambini è in parte simile alla malattia di Kawasaki, ma vi sono delle diversità che la distinguono: un'età media più alta (intorno ai 7 anni); un rischio maggiore di necessità di terapia intensiva e di un sostegno ventilatorio; una maggiore frequenza di sintomi atipici per la Kawasaki quali quelli gastrointestinali e polmonari; una maggiore incidenza di miocardite o insufficienza cardiaca.

Il ritardo della comparsa dei sintomi, rispetto all'infezione, suggerisce che anche questo quadro non sia imputabile all'infezione virale di per sé, ma piuttosto alla conseguente risposta immunitaria. La complessa patogenesi della malattia comporta probabilmente degli autoanticorpi o il riconoscimento da parte delle cellule T di autoantigeni (mimetismo virale dell'ospite); riconoscimento di antigeni virali espressi su cellule infette da parte di anticorpi o T linfociti; formazione di immunocomplessi che attivano l'infiammazione; sequenze di superantigeni virali che attivano le cellule immunitarie dell'ospite.

Sono presenti 21 polimorfismi di questo gene e alcune di queste varianti potrebbero spiegare i tassi di mortalità più elevati in Italia e la gravità della malattia nel sesso maschile. Un'altra proteasi con funzione simile è la furina. Livelli elevati di questo enzima sono presenti nei diabetici e questo può spiegare la vulnerabilità al SARS-CoV-2 di questi pazienti.

Interferone-interleuchine-toll like receptor.

Tre tipi di interferoni mediano la risposta antivirale e attivano le difese contro l'infezione. La stimolazione del gene ACE2 determinata dall'interferone potrebbe essere un meccanismo di difesa contro l'aggressione polmonare. La carenza di recettori

per l'interferone 1 riduce l'attività dell'interferone e sono state trovate mutazioni del recettore in pazienti ospedalizzati gravi; sono inoltre state descritte modificazione del gene per l'interferone 3 e alterazioni nella stimolazione di geni indotta da interferone associate a Covid-19 grave.

Anche se le interleuchine sono tra i mediatori dell'infiammazione più coinvolti nella Covid-19 a causa della sindrome da rilascio di citochine, a oggi non sono presenti prove di modifiche genetiche di queste proteine immunitarie associate a modificazione di aggressività del virus.

Infine, sono state riconosciute alcune varianti di toll like receptor 7 e di fattore re-

gulatorio dell'interferone associate a Covid-19 grave in giovani uomini.

HLA. In uno studio le frequenze degli alleli HLA-C*07:29 e B*15:27 erano significativamente più alte nei pazienti con Covid-19, e gli alleli HLA-A*11:01, B*51:01 e C*14:02 erano correlati in modo significativo a Covid-19 grave. È stato ipotizzato che questi genotipi HLA possano indurre la risposta modificata dei linfociti T in modo da amplificare la gravità della malattia. Tuttavia, questi risultati non sono stati confermati in uno studio successivo.

I fattori "modificanti"

Forniamo qui un elenco dei numerosi fattori in grado di influire sul rischio di Covid-19 e sulla sua gravità; alcuni non sono modificabili, altri possono essere attenuati grazie ai comportamenti virtuosi.

- Età avanzata. Comporta una riduzione delle funzioni immunitarie innate e adattative che porterebbe a una riduzione della clearance virale. Con l'età si instaura uno stato proinfiammatorio, in particolare un aumento dell'attività della componente NLRP3 dell'inflammasoma.
- Sesso maschile.
- Minoranze razziali ed etniche, povertà, basso livello educativo.
- Presenza di patologie o condizioni quali broncopneumopatia cronica ostruttiva.
- Malattia cardiovascolare (es. insufficienza cardiaca, malattia coronarica o cardiomiopatia).
- Diabete di tipo 2.
- Obesità (indice di massa corporea ≥ 30).
- Anemia falciforme.
- Malattia renale cronica.
- Immunocompromissione da trapianto di organi solidi (non ancora del tutto chiarita quella da terapia immunosoppressiva per altre cause).
- Cancro.

È in corso di chiarimento il ruolo di: asma moderato-grave, malattie cerebrovascolari, fibrosi cistica, ipertensione, demenza, epatopatie, fibrosi polmonare, talassemia, diabete di tipo 1.

Comportamenti

Uno stile di vita salutare è fondamentale per prevenire la maggior parte delle malattie in grado di aggravare gli esiti della Covid-19. Gli stili di vita sono quindi importanti nell'evoluzione della malattia.

Fumo di tabacco. Influisce sulla funzionalità di quasi tutti gli organi e danneggia i polmoni. Numerosi studi hanno dimostrato che le persone con malattie respiratorie causate dall'uso di tabacco sono a

maggior rischio di avere sintomi gravi di Covid-19. Il fumo è un fattore di rischio indipendente per maggior ospedalizzazione, gravità e mortalità da Covid-19, con andamento di tipo dose risposta.

Dieta insalubre. È certa la correlazione tra obesità e rischio di sviluppare un quadro severo di Covid-19. Il grasso in eccesso è causa di alterazioni del sistema immunitario. Una dieta scorretta può causare anche un'alterazione metabolica con effetti proinfiammatori e favorire diabete e ipertensione. Insieme con la sedentarietà ha anche effetto sul microbiota, la cui alterazione sembra avere un ruolo nella severità del quadro clinico. Il microbiota ha un ruolo nella regolazione dell'immunità, dell'infiammazione e della omeostasi delle mucose. In alcuni studi si è registrata una differenza significativa nel microbiota dei soggetti sani e dei soggetti con Covid-19. A livello intestinale, i soggetti con Covid-19 avrebbero cariche ridotte di alcuni ceppi con riconosciute proprietà antinfiammatorie.

Esposizione al sole. La riduzione del tempo trascorso all'aperto e dell'esposizione al sole possono causare una carenza di vitamina D. È stata evidenziata un'associazione tra questa carenza e la gravità degli esiti di Covid-19. Secondo alcuni studi per ogni aumento di una deviazione standard di 25 (OH) D la probabilità di avere un esito clinico lieve rispetto a uno grave era maggiore di 7,94 volte, e di 19,61 volte rispetto a un esito critico.

Consumo di alcol. L'esposizione all'alcol aumenta gli effetti dell'infiammazione indotta da SARS-CoV-2 alterando l'attività di mediatori chiave, come citochine e fattori di trascrizione, e inibendo l'attività dei mediatori antinfiammatori.

L'ambiente

L'ambiente fisico chimico

I fattori climatici ambientali (temperatura e umidità) non sembrano in grado di modificare la diffusione della malattia. Uno studio prospettico su una coorte di diverse aree geopolitiche ha cercato di analizzare l'effetto di questi fattori sulla curva epidemica di Covid-19, senza evidenziare correlazioni.

L'inquinamento atmosferico sembra essere invece un fattore importante per gli esiti della malattia e forse anche per la contagiosità. È noto che è nocivo per la salute umana e che vivere in ambienti inquinati aumenta il rischio di patologie respiratorie. È lecito quindi chiedersi quanto l'in-

quinamento atmosferico possa incidere sugli esiti di Covid-19 e sulla sua diffusione. Nella prima fase dell'epidemia in Italia il maggior numero di casi di Covid-19, anche di maggior gravità, si è verificato nelle regioni del Nord, con elevato livello di inquinamento dell'aria da particolato fine (PM). Ciò ha fatto ipotizzare che questa esposizione potesse incidere sulla prevalenza e sugli esiti della malattia. Analizziamo separatamente queste due condizioni. L'inquinamento atmosferico può aumentare la diffusione del virus SARS-CoV-2? Per sostenere questa ipotesi bisogna ipotizzare che il PM possa agire come vettore di trasporto in grado di aumentare la diffusione del virus per via aerea. Questa ipotesi è stata sostenuta in un position paper della Società Italiana di Medicina Ambientale (SIMA), ma è stata confutata in un documento della RIAS (Rete Italiana Ambiente e salute) e al momento attuale non esistono studi che l'abbiano confermata. L'influenza dell'inquinamento sugli esiti della malattia, ipotizzata da numerosi studi, sembra invece più ragionevole. Un primo studio (giugno 2020) ha analizzato la situazione italiana nella prima fase epidemica, concludendo che l'elevato livello di inquinamento del Nord Italia poteva essere considerato un cofattore dell'alto livello di letalità registrato in quella zona. Questa ipotesi è stata confermata anche da un altro autore italiano: "Fattori ambientali, demografici e sanitari hanno svolto un ruolo importante nello spiegare la variabilità del tasso di mortalità nelle regioni italiane. Invecchiamento della popolazione, concentrazione di inquinanti atmosferici, prevalenza di Covid, numero e saturazione dei posti letto ospedalieri erano positivamente correlati con la mortalità". Il meccanismo patogenetico con cui si realizzerebbe questo effetto nocivo sarebbe legato da una parte al fatto che l'esposizione al PM causa di per sé in acuto un effetto proinfiammatorio sull'epitelio respiratorio e l'endotelio vascolare e una disregolazione immunitaria, dall'altra, sempre a causa dell'inquinamento atmosferico, alla sovrapposizione del recettore ACE2, punto di attacco del virus, alle cellule epiteliali delle vie respiratorie. A questo si assocerebbe l'elevata prevalenza di cofattori di rischio respiratorio delle persone che vivono in ambienti inquinati. L'influenza ambientale è infine indubbia nel determinismo del salto di specie compiuto dal virus SARS-CoV-2 per infettare l'uomo. Il drastico cambiamento antropogenico dell'uso del suolo è noto, infatti, per essere il principale responsabile di spillover di patogeni zoonotici dalla fauna selvatica alle popolazioni umane.

L'ambiente sociale

Il gradiente socioeconomico e la vulnerabilità sociale. Lo status socioeconomico (SES), combinazione di istruzione, reddito, occupazione, spesso sbilanciato tra diversi individui e gruppi, ha un ruolo determinante nella durata della vita umana, nel benessere e nella salute. Anche nella pandemia attuale, come nelle precedenti (1918 e 2009) il SES influisce sia sull'incidenza della malattia che sugli esiti.

Secondo dati americani e inglesi, l'epidemia inizia più facilmente nelle regioni più ricche, ma la sua diffusione correla con il SES, con un legame esponenziale tra il numero dei casi e dei morti da un lato e gli indici di vulnerabilità sociale e la presenza di minoranze etniche dall'altro: +5% circa nella mortalità per ogni aumento dell'1% nella prevalenza di minoranze etniche nella popolazione.

Uno studio condotto in Emilia-Romagna conferma che, nel primo picco pandemico, le differenze nei tassi di mortalità tra le sezioni di censimento meno svantaggiate e quelle più svantaggiate sono state maggiori per la mortalità da Covid-19 rispetto a quella totale, suggerendo che l'epidemia abbia avuto un impatto maggiore nelle aree più deprivate.

Un altro studio ecologico italiano in 36 provincie di 4 regioni del Nord Italia (Piemonte, Lombardia, Veneto ed Emilia-Romagna) ha indagato i fattori associati alla trasmissione di SARS-CoV-2. Se la presenza di una popolazione più anziana sembra rallentare il contagio a causa di minori contatti sociali, i livelli più elevati di occupazione, di utilizzo dei trasporti pubblici, la maggiore mobilità degli individui e la loro maggiore esposizione a contatti stretti correlano positivamente con la diffusione dell'infezione da Covid-19. Inoltre, anche le caratteristiche organizzative dei sistemi sanitari locali (in particolare la percentuale di letti di cura e di assistenza a lungo termine nelle strutture sanitarie private) sembrerebbero testimoniare una maggiore trasmissione dove maggiore era l'assistenza sanitaria privata.

I fattori socioeconomici dunque possono indurre una diversa suscettibilità e un diverso impatto della Covid-19. Le condizioni socioambientali, come alloggi affollati e la dipendenza dai mezzi pubblici, influiscono sul rischio di trasmissione della malattia, per la difficoltà di mantenere il distanziamento. Le cattive condizioni abitative e il sovraffollamento sono fattori di rischio noti per infezioni respiratorie e gastrointestinali, e le persone infette hanno meno possibilità di mantenere il distanziamento o l'isolamento.

D'altra parte, i residenti delle comunità a basso reddito e le minoranze etniche sono più probabilmente impiegati in "lavori essenziali", che comportano una maggiore interazione con gli altri e che non sono eseguibili da remoto (es. addetti alle pulizie, assistenti alla cura delle persone, assistenti alla vendita).

Occorre poi considerare che i gruppi più indigenti hanno una maggiore prevalenza di condizioni croniche considerate rischiose per la morbilità e la mortalità da Covid-19, come diabete, ipertensione e pneumopatie, e di comportamenti malsani come fumo e alcol; più spesso possono incontrare barriere nell'accesso tempestivo al sistema sanitario, tutte condizioni che ne aumentano la fragilità e quindi la vulnerabilità agli esiti avversi per Covid-19.

I dati emergenti confermano gli studi precedenti sul fatto che anche durante l'epidemia di Covid-19 buona parte dei meccanismi alla base delle disuguaglianze di salute sono conseguenza del livello socioeconomico. È ciò che alcuni antropologi chiamano *violenza strutturale*: differenze sociali e strutturali tra i gruppi umani che esitano in disparità di salute e che iniziano fin dai primi anni di vita.

Ancora, il profondo impatto economico della pandemia, dato anche l'obbligo di rimanere a casa e altre misure di sanità pubblica necessarie per contenere la Covid-19, tenderanno a esacerbare le iniquità nei determinanti sociali della salute, tra cui disoccupazione, povertà, insicurezza alimentare, istruzione di scarsa qualità, accesso alle cure sanitarie, congedi per malattia retribuiti e mancanza di accesso a internet; condizioni guidate da scelte di politica pubblica, che a loro volta possono creare un circolo vizioso di crescente perpetuazione delle iniquità negli esiti da Covid-19 se i fattori sociali sottostanti non saranno considerati e affrontati.

I determinanti culturali: collettivismo vs individualismo. La tenuta culturale. Le risposte che le società attuano di fronte a una minaccia globale come la pandemia da SARS-CoV-2 dipendono dalle interazioni

tra idee e pratiche culturali, istituzioni di un Paese e caratteristiche della minaccia sociale.

Gli studi confermano un'associazione tra parametri culturali, collettivismo e tenuta culturale da un lato e prevalenza e mortalità per Covid-19 dall'altro: secondo uno studio in 55 Paesi durante il primo lockdown, anche correggendo per fattori moderatori, le culture individualistiche hanno presentato un aumento più rapido della prevalenza e della mortalità per Covid-19, con associazione lineare, suggerendo che, poiché il cambiamento nelle culture avviene lentamente, i governi di queste nazioni dovrebbero adottare misure più rigorose, per mitigare la trasmissione del virus.

Tuttavia, studi sui determinanti dei comportamenti delle persone, suggeriscono che, in particolare all'interno di società altamente individualiste e benestanti, le norme sociali risultano più efficaci quando le istituzioni puntano sul coinvolgimento dei singoli, poiché le norme sociali in questo tipo di contesti dipendono maggiormente dalla cooperazione di individui autonomi (Box 2).

Il livello educativo e l'health literacy. Centrale è il concetto di health literacy (HL) e di eHealth literacy, cioè l'HL relativa all'uso di tecnologie informatiche. Con la pandemia da Covid-19 l'alfabetizzazione sanitaria si è dimostrata indispensabile non solo in situazioni di cronicità, ma anche per la prevenzione di patologie infettive a rapida e drammatica diffusione, in particolare per fronteggiare l'infodemia che ha accompagnato la pandemia.

Dati australiani e americani hanno evidenziato come una scarsa HL/eHL sia un fattore di rischio per comportamenti inadeguati di contrasto alla pandemia.

Tra le competenze in gioco un ruolo centrale sembra essere rivestito dalle abilità matematiche (numeracy): migliori sono, minore è la suscettibilità alla disinformazione e maggiore l'aderenza alle linee guida sanitarie. In gioco, quindi, c'è anche il livello di istruzione: dati Istat indicano a marzo 2020 un eccesso di mortalità mag-

BOX 2. Culture individualiste/collettiviste

Basate sulle ricerche di Hofstede è possibile descrivere le *culture nazionali* attraverso i punteggi ottenuti in 6 dimensioni con due polarità opposte: indice di distanza dal potere, individualismo/collettivismo, mascolinità/femminilità, indice di evitamento dell'incertezza, orientamento a lungo termine /breve termine, indulgenza/moderazione verso il godersi la vita (National Culture, hofstede-insights.com).

Culture individualiste sono quelle in cui l'interesse del singolo prevale sulla comunità, gli individui si percepiscono in modo indipendentemente dal gruppo e si prendono cura solo di se stessi e dei propri famigliari più prossimi, l'interesse e il successo del singolo prevalgono su quello della comunità. All'opposto in quelle **collettiviste**, le persone si percepiscono come un sé interdependente dal gruppo di appartenenza, prevale l'interesse del gruppo, ci si focalizza sul bene comune. In altre parole: prevale la dimensione del "noi", su quella dell'"io".

giore nei meno istruiti e più significativo per le donne.

L'epidemia da Covid-19 ha dunque acuito le disuguaglianze preesistenti, con un maggiore impatto sulle persone con basso titolo di studio, non necessariamente anziane. Risultati analoghi provengono da un ampio studio di popolazione svedese, dove la mortalità per Covid-19 è aumentata, al netto del reddito, fino al 51% nelle donne con istruzione primaria rispetto a quelle con istruzione post secondaria.

Notiamo come, in generale, le donne paghino spesso il prezzo più caro nella maggior parte delle condizioni considerate. Si conferma dunque l'urgenza di investire, fin dalle primissime epoche della vita, in modelli di cure efficaci come quello della "nurturing care", per evitare che le iniquità iniziali continuino a perpetuare disuguaglianze di salute.

La sanità. La maggior parte dei Paesi, dopo le criticità di gestione evidenziate dall'epidemia di SARS-CoV del 2003, dalla pandemia di influenza A (H1N1) del 2009, dall'epidemia in Africa occidentale di Ebola nel 2014-15, e nonostante il piano della WHO, che nel 2015 citava esplicitamente la necessità di un'azione urgente per i coronavirus altamente patogeni, non ha modificato i propri sistemi sanitari in termini di finanziamento e capacità di gestione di una pandemia prolungata.

I Paesi hanno risposto in modo differente all'epidemia, ma quasi ovunque il ritardo nel riconoscimento e nella risposta ha portato a un sovraccarico dei sistemi sanitari locali e causato carenza di posti letto ospedalieri e in terapia intensiva, ventilatori, personale sanitario, presidi diagnostici, terapeutici e di protezione. Ci sono evidenze che la pressione di un elevato numero di pazienti gravi Covid-19 ha un effetto misurabile indipendente sulla mortalità intraospedaliera. La Cina ha aumentato di 14 volte la spesa sanitaria dello Stato dal 2003 al 2018, riuscendo a mettere in atto numerose misure preparate sul modello dell'epidemia SARS-CoV, un rapido investimento in kit di diagnostica rapida, presidi di protezione per il personale sanitario, disponibilità di posti letto, ossigeno, strutture di laboratorio, ventilatori, gratuità universale per i test.

Misure di contenimento e contact tracing aggressive, come quelle attuate a Singapo-

re, Taiwan, Hong Kong e Corea del Sud, si sono dimostrate molto efficaci per ridurre lo squilibrio tra richiesta e risorse sanitarie. La pandemia Covid-19 ha imposto la necessità di **prepararsi ad allocare le risorse mediche in condizioni di scarsità**; Emanuel et al. a partire dai principali valori etici hanno prodotto 6 raccomandazioni utili per produrre linee guida che possano essere applicate equamente e sistematicamente:

- massimizzare i benefici;
- dare priorità agli operatori sanitari;
- non scegliere sulla base "first come, first served";
- seguire le evidenze;
- riconoscere l'importanza della partecipazione alla ricerca;
- applicare gli stessi principi a tutti i pazienti Covid-19 e non-Covid-19.

La Commissione Europea, sull'esperienza della crisi attuale, si sta dotando di nuovi strumenti, come testimoniato dalla strategia per accelerare lo sviluppo di **vaccini anti Covid-19** assicurando la loro qualità, sicurezza, efficacia e il tempestivo accesso per gli Stati membri e il resto del mondo. Di enorme importanza è la **comunicazione** efficace durante la crisi. La risposta del pubblico è influenzata da numerosi fattori culturali, sociodemografici, psicologici, ma anche dalla fiducia (nelle autorità pubbliche, nei messaggi e in chi li comunica), che va mantenuta con una comunicazione chiara, trasparente e inclusiva.

Sia la WHO che l'EU stanno lavorando al contrasto a mis- e disinformazione, con un approccio basato sul concetto di "catene di fiducia" e "sfondamento del mito" e individuando contromisure pratiche, tra cui la collaborazione con le piattaforme di social media su un codice volontario di comportamento, salvaguardando la libertà di espressione e il dibattito pluralistico libero.

Le conseguenze a lungo termine

I pazienti ex-Covid-19 (anche moderato) possono sviluppare PASC (Post acute sequelae of Covid-19).

I nuovi sintomi possono svilupparsi poco dopo l'infezione, evolvere nel tempo e persistere per mesi. Possono essere molto leggeri o disturbanti o anche inabilitanti. Tra i più comuni sintomi di PASC: astenia, problemi gastrointestinali, problemi di salute mentale, difficoltà del sonno, ri-

dotta capacità polmonare e quella che è stata chiamata "nebbia mentale Covid", e la perdita dell'olfatto. PASC può presentarsi in tutti i gruppi di età, inclusi i bambini. Al di sopra dei 18 anni più del 50% hanno almeno un sintomo che persiste per quattro mesi o più; circa un quarto tre o più di tali sintomi.

Va infine considerato l'impatto del Covid-19 sulla **vita della popolazione**. Le chiusure prolungate di scuole e attività lavorative, la riduzione dei contatti sociali, il confinamento in casa e il conseguente disagio psicologico causato dalla pandemia possono determinare l'instaurarsi di comportamenti nocivi per la salute, come: l'eccessiva assunzione di cibo; l'aumento della sedentarietà con ridotta attività fisica; l'aumento del tempo trascorso davanti allo schermo di smartphone, videogiochi, computer e i rischi da social network; il rischio di un elevato consumo di alcol e tabacco.

Tutti questi comportamenti possono a loro volta associarsi a malattie non trasmissibili e interferire con l'immunità: il loro aumento e le loro conseguenze sulla salute come conseguenza della pandemia non saranno trascurabili.

Grande attenzione andrà riservata all'aumentato rischio di **violenza domestica e maltrattamento**, fattori avversi precoci che riducono la salute e l'aspettativa di vita. Tutte condizioni da individuare e affrontare precocemente.

È pertanto necessario prestare attenzione a tutti questi rischi, insistendo sull'informazione e l'educazione della popolazione sull'importanza dei corretti stili di vita. In particolare, bisognerà essere attenti alle difficoltà emotive e comportamentali dei bambini, al loro diritto all'istruzione e alla socializzazione, e, non ultimo, al gioco.

Con questa disamina ci auguriamo di aver contribuito a una migliore comprensione della malattia, che è necessariamente di tipo multifattoriale. Le figure presenti nel materiale supplementare online aiutano a dare un'idea del complicato intreccio di cause e fattori.

✉ robuzze@gmail.com

La bibliografia e le figure sono consultabili online.

!"#\$%&'()*'+,-./0123"456%0%67&8"94"5%&':&559%" ; 9<:")&45"

0 " 1 1 \$2&+'3+4)%5'6'75,'#,'89:'65';%\$<\$2&5'=\$>?%<\$'35<+'>\$=5' 1 5-5&&+5@'2\$-'%+A)5>% "'+2'5=&"'+35&&"%+' ; "&\$2*+5= 1 \$2&\$'+2'4%5>" '>+'
1 ">+3+85%\$'A)5=8)25'>+'A)\$<&\$'35<+@'6#'+=\$45 1 +'&%5'+35&&"%+'7%+ ; "%&5&+'<)=\$'%+4B\$9'\$'=\$'?5%+\$'35<+'78"=" 22\$9:'C>'\$<'=0+2A)+25 1 \$2&"' ;)E'
+23=)+%\$'<)F'>+33)<+'2\$'>\$='?+%)<,' ; %" #5#+=&G'>+'8"2&5&&+',>\$8"%<"'8=+2+8"'\$'8"2<\$4)\$2*\$'>\$=5' 1 5-5&&+5:'H5'68'\$<;="%5'=\$'%\$=5*+"2+'&%5'+
35&&"%+'<&\$<<+'12'A)\$<&5'3+4)%5'=5'J85)<5J'<&5'<\$ 1 ;%\$'<)=\$'%+4B\$'\$'=\$'5'J8"2<\$4)\$2*5J'<)=\$'8"=" 22\$:'K)&&5?+5'\$<+<&"2"'%\$=5*+"2+
#+>+%\$*+"25=+F'\$<+2A)+25 1 \$2&"'+23=)+<8\$'<)'>?=\$=" '<"8+"L\$8"2" 1+8", '\$'>?=\$=" '<"8+"L\$8"2" 1+8"'>23=)+<8\$'<)'>2A)+25 1 \$2&"', \$88

!"#\$%&'()* **\$&&+', - . - /

Bibliografia

Patogenesi

- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* 2020;324:782-93
- Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 2020;26:1017-32
- Volpi S, Naviglio S, Tommasini A. Covid-19 e risposta immune: tra debolezze in difesa ed errori in attacco. *Medico e Bambino* 2020;39:223-31
- Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT et al. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med* 2021;174:69-79. [Epub ahead of print 17 September 2020]. doi:10.7326/M20-5008
- Pitol AK, Julian RT. Community Transmission of SARS-CoV-2 by Surfaces: Risks and Risk Reduction Strategies. *Environmental Science & Technology Letters* 2021; 8: 263-9. DOI: 10.1021/acs.estlett.0c00966

Patogenesi adulto

- Xie Y, Wang Z, Liao H et al. Epidemiologic, clinical, and laboratory findings of the COVID-19 in the current pandemic: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2020;20:640. doi: 10.1186/s12879-020-05371-2. PMID: 32867706; PMCID: PMC7457225.
- Pormohammad A, Ghorbani S, Baradaran B et al. Clinical characteristics, laboratory findings, radiographic signs and outcomes of 61,742 patients with confirmed COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog* 2020;147:104390. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104390. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32681968; PMCID: PMC7361116.
- Wan S, Li M, Ye Z et al. CT Manifestations and Clinical Characteristics of 1115 Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review and Meta-analysis. *Acad Radiol* 2020;27:910-21. doi: 10.1016/j.acra.2020.04.033. Epub 2020 May 5. PMID: 32505599; PMCID: PMC7200137.
- Xie J, Wang Q, Xu Y et al. Clinical characteristics, laboratory abnormalities and CT findings of COVID-19 patients and risk factors of severe disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med* 2021;10:1928-49. doi: 10.21037/apm-20-1863. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33548996.
- Silver SA, Beaubien-Souligny W, Shah PS et al. The Prevalence of Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Kidney Med* 2021;3:83-98.e1. doi: 10.1016/j.xkme.2020.11.008. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33319190; PMCID: PMC7723763.

Genetica

- Takahashi T, Ellingson MK, Wong P et al. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature* 2020;588:315–20. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2700-3>
- Patel AB, Verma A. Nasal ACE2 Levels and COVID-19 in Children. *JAMA* 2020;323:2386-7. doi: 10.1001/jama.2020.8946. PMID: 32432681
- Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. *JAMA* 2020;323:2427–9. doi:10.1001/jama.2020.8707
- Wu BB, Gu DZ, Yu JN et al. Association between ABO blood groups and COVID-19 infection, severity and demise: A systematic review and meta-analysis. *Infect Genet Evol* 2020;84:104485. doi:10.1016/j.meegid.2020.104485
- Guillon P, Clément M, Sébille V et al. Inhibition of the interaction between the SARS-CoV spike protein and its cellular receptor by anti-histo-blood group antibodies. *Glycobiology* 2008;18:1085-93. doi:10.1093/glycob/cwn093
- Bhattacharjee S, Banerjee M, Pal R. ABO blood groups and severe outcomes in COVID-19: A meta-analysis. *Postgrad Med J* 2020 Dec 24:postgradmedj-2020-139248. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-139248. Epub ahead of print. PMID: 33361415.
- Ray JG, Schull MJ, Vermeulen MJ et al. Association Between ABO and Rh Blood Groups and SARS-CoV-2 Infection or Severe COVID-19 Illness: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med* 2021;174:308-15. doi: 10.7326/M20-4511. Epub 2020 Nov 24. PMID: 33226859; PMCID: PMC7711653.

- Severe Covid-19 GWAS Group, et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med* 2020;383:1522-34. doi: 10.1056/NEJMoa2020283. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32558485; PMCID: PMC7315890.
- Yildirim Z, Sahin OS, Yazar S, et al. Genetic and epigenetic factors associated with increased severity of Covid-19. *Cell Biol Int* 2021 Feb 16. doi: 10.1002/cbin.11572. Epub ahead of print. PMID: 33590936.
- Asselta R, Paraboschi EM, Mantovani A et al. *ACE2* and *TMPRSS2* variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. *Aging (Albany NY)* 2020;12:10087-98. doi: 10.18632/aging.103415. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32501810; PMCID: PMC7346072.
- Zhang Q, Bastard P, Liu Z et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020;370:eabd4570. doi: 10.1126/science.abd4570. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32972995; PMCID: PMC7857407.
- Anastassopoulou, C, Gkizarioti, Z, Patrinos GP et al. Human genetic factors associated with susceptibility to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease severity. *Hum Genomics* 2020;14: 40. <https://doi.org/10.1186/s40246-020-00290-4>

Peculiarità infezione nei bambini

- Volpi S, Naviglio S et al. Covid-19 e risposta immune: tra debolezze in difesa ed errori in attacco. *Medico e Bambino* 2020;39:223-31
- Zimmermann P, Curtis N. Why is COVID-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections. *Arch Dis Child* 2020. *archdischild-2020-320338*. doi: 10.1136/archdischild-2020-320338. Epub ahead of print. PMID: 33262177.
- Brodin, P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nat Med* 2021;27:28–33. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01202-8>
- Holuka C, Merz MP, Fernandes SB et al. The COVID-19 Pandemic: Does Our Early Life Environment, Life Trajectory and Socioeconomic Status Determine Disease Susceptibility and Severity? *International Journal of Molecular Sciences* 2020;14:5094. <https://doi.org/10.3390/ijms21145094> EARLY LIFE ADVERSE EVENTS and EPIGENETIC
- Kim HS. Do an Altered Gut Microbiota and an Associated Leaky Gut Affect COVID-19 Severity? *mBio* 2021;12:e03022-20. doi: 10.1128/mBio.03022-20. PMID: 33436436; PMCID: PMC7845625.
- Freeman TL, Swartz TH. Targeting the NLRP3 Inflammasome in Severe COVID-19. *Front Immunol* 2020;11:1518. doi: 10.3389/fimmu.2020.01518. PMID: 32655582; PMCID: PMC7324760.
- Toldo S, Bussani R, Nuzzi V et al. Inflammasome formation in the lungs of patients with fatal COVID-19. *Inflamm Res* 2021;70:7-10. doi: 10.1007/s00011-020-01413-2. Epub 2020 Oct 20. PMID: 33079210; PMCID: PMC7572246.
- Patel AB, Verma A. Nasal ACE2 Levels and COVID-19 in Children. *JAMA*. 2020;323:2386-7. doi: 10.1001/jama.2020.8946. PMID: 32432681.
- Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2021;Feb 18:1–16. doi: 10.1007/s00431-021-03993-5. Epub ahead of print. PMID: 33599835; PMCID: PMC7890544.
- SIPPS – SIAIP Manuale di prevenzione e gestione dei danni indiretti nei bambini ai tempi del COVID-19. 11/03/2021. <https://www.siaip.it/site/sezione/3/area/2/Medico%20Documenti>

Fattori modificanti (STILE di VITA, comportamenti)

- CDC public health guidance for community-related exposure (CDC 3 Dec 2020, last update) <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/public-health-recommendations.html>
- Lange KW, Nakamura Y. Lifestyle factors in the prevention of COVID-19. *Glob Health J* 2020;4:146-52. doi: 10.1016/j.glohj.2020.11.002. Epub 2020 Nov 9. PMID: 33520339; PMCID: PMC7834031.
- Iyanda AE, Adeleke R, Lu Y, Osayomi T et al. A retrospective cross-national examination of COVID-19 outbreak in 175 countries: a multiscale geographically weighted regression analysis (January 11-June 28, 2020). *J Infect Public Health* 2020;13:1438-45. doi: 10.1016/j.jiph.2020.07.006. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32773211; PMCID: PMC7375316.

- Lowe KE, Zein J, Hatipoglu U et al. Association of Smoking and Cumulative Pack-Year Exposure With COVID-19 Outcomes in the Cleveland Clinic COVID-19 Registry. *JAMA Intern Med* 2021:e208360. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.8360. Epub ahead of print. PMID: 33492361; PMCID: PMC7835916.
- Haddad C, Bou Malhab S, Sacre H et al. Smoking and COVID-19: A Scoping Review. *Tob Use Insights* 2021;14:1179173X21994612. doi: 10.1177/1179173X21994612. PMID: 33642886; PMCID: PMC7890709.
- Rodgers A, Nadkarni M, Indreberg EK et al. Smoking and COVID-19: A Literature Review of Cohort Studies in Non-Chinese Population Settings. *Tob Use Insights* 2021;14:1179173X20988671. doi: 10.1177/1179173X20988671. PMID: 33642885; PMCID: PMC7841696.
- Ashby NJS. Impact of the COVID-19 Pandemic on Unhealthy Eating in Populations with Obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2020;28:1802-5. doi:10.1002/oby.22940
- Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020;318:E736-E741. doi: 10.1152/ajpendo.00124.2020. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32228322; PMCID: PMC7191633.
- De Bandt JP, Monin C. Obesity, Nutrients and the Immune System in the Era of COVID-19. *Nutrients* 2021;13:610. doi: 10.3390/nu13020610. PMID: 33668493; PMCID: PMC7917599.
- Spriano P. COVID-19 e Vitamina D: la relazione tra stato vitaminico ed esito della malattia. *Univadis*, 24.02.2021
- COVID-19 rapid guideline: vitamin D. NICE guideline [NG187] Published date: 17 December 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng187>
- Huang W, Zhou H, Hodgkinson C et al. Network Meta-Analysis on the Mechanisms Underlying Alcohol Augmentation of COVID-19 Pathologies. *Alcohol Clin Exp Res*. 2021 Feb 13. doi: 10.1111/acer.14573. Epub ahead of print. PMID: 33583045.

Ambiente chimico-fisico

- [Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\) 2020. After You Travel. Updated Feb. 18, 2021](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/travelers/after-travel-precautions.html)
- Bourouiba L. Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions: Potential Implications for Reducing Transmission of COVID-19. *JAMA* 2020;323:1837–8. doi:10.1001/jama.2020.4756
- Kwon KS, Park JI, Park YJ et al. Evidence of Long-Distance Droplet Transmission of SARS-CoV-2 by Direct Air Flow in a Restaurant in Korea. *J Korean Med Sci* 2020;35:e415. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e415. Erratum in: *J Korean Med Sci*. 2021 Jan 11;36(2):e23. PMID: 33258335; PMCID: PMC7707926.
- Indicazioni sugli impianti di ventilazione/climatizzazione in strutture comunitarie non sanitarie e in ambienti domestici in relazione alla diffusione del virus SARS-CoV-2. Versione del 25 maggio 2020. Gruppo di Lavoro ISS Ambiente-Rifiuti COVID-19, 2020, iii, 30 p. Rapporto ISS COVID-19 n. 33/2020. https://www.iss.it/rapporti-covid-19/-/asset_publisher/btw1J82wtYzH/content/rapporto-iss-covid-19-n.-33-2020-indicazioni-sugli-impianti-di-ventilazione-climatizzazione-in-strutture-comunitarie-non-sanitarie-e-in-ambienti-domestici-in-relazione-alla-diffusione-del-virus-sars-cov-2.-versione-del-25-maggio-2020
- Nishiura H, Oshitani H, Kobayashi T et al. Closed environments facilitate secondary transmission of coronavirus disease 2019 (COVID-19) medRxiv 2020.02.28.20029272; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.28.20029272>
- Lewis D. COVID-19 rarely spreads through surfaces. So why are we still deep cleaning? *Nature* 2021;590:26-8. doi: 10.1038/d41586-021-00251-4. PMID: 33514939.
- Jüni P, Rothenbühler M, Bobos P et al. Impact of climate and public health interventions on the COVID-19 pandemic: a prospective cohort study. *CMAJ* 2020 May 25;192:E566-E573. doi: 10.1503/cmaj.200920. Epub 2020 May 8. PMID: 32385067; PMCID: PMC7259972.
- WHO | Air pollution and child health: prescribing clean air. WHO reference number: WHO/CED/PHE/18.01. Publication date: 2018 <http://www.who.int/ceh/publications/air-pollution-child-health/en/>
- Setti L, Passarini F, de Gennaro G et al. Relazione circa l'effetto dell'inquinamento da particolato atmosferico e la diffusione di virus nella popolazione. SIMA Position Paper Mar 2020. https://www.simaonlus.it/wpsima/wp-content/uploads/2020/03/COVID19_Position-Paper_Relazione-circa-l%E2%80%99effetto-dell%E2%80%99inquinamento-da-particolato-atmosferico-e-la-diffusione-di-virus-nella-popolazione.pdf
- Ancona C, Angelini P, Bauleo L et al. RIAS. Inquinamento atmosferico e COVID-19. *Scienza in Rete*, 13/04/2020. [Inquinamento atmosferico e COVID-19: la posizione della Rete Italiana Ambiente e Salute | Scienza in rete](https://www.scienza-in-rete.it/riasi-inquinamento-atmosferico-e-covid-19))

- Conticini E, Frediani B, Caro D. Can atmospheric pollution be considered a co-factor in extremely high level of SARS-CoV-2 lethality in Northern Italy? *Environ Pollut* 2020;261:114465. doi: 10.1016/j.envpol.2020.114465. Epub 2020 Apr 4. PMID: 32268945; PMCID: PMC7128509.
- Perone G. The determinants of COVID-19 case fatality rate (CFR) in the Italian regions and provinces: An analysis of environmental, demographic, and healthcare factors. *Sci Total Environ* 2021;755(Pt1):142523. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.142523. Epub 2020 Sep 24. Erratum in: *Sci Total Environ*. 2021 Mar 15;760:144625. PMID: 33022464; PMCID: PMC7833754.
- Paital B, Agrawal PK. Air pollution by NO₂ and PM_{2.5} explains COVID-19 infection severity by overexpression of angiotensin-converting enzyme 2 in respiratory cells: a review. *Environ Chem Lett* 2020 Sep 18:1-18. doi: 10.1007/s10311-020-01091-w. Epub ahead of print. PMID: 32982622; PMCID: PMC7499935.
- Bourdrel T, Annesi-Maesano I, Alahmad B et al. The impact of outdoor air pollution on COVID-19: a review of evidence from *in vitro*, animal, and human studies. *Eur Respir Rev* 2021 Feb 9;30:200242. doi: 10.1183/16000617.0242-2020. PMID: 33568525; PMCID: PMC7879496.
- Plowright RK, Reaser JK, Locke H et al. Land use-induced spillover: a call to action to safeguard environmental, animal, and human health. *Lancet Planet Health* 2021 Mar 5:S2542-5196(21)00031-0. doi: 10.1016/S2542-5196(21)00031-0. Epub ahead of print. PMID: 33684341; PMCID: PMC7935684.

Ambiente socio-economico

- Phelan JC, Link BG, Tehranifar P. Social conditions as fundamental causes of health inequalities: theory, evidence, and policy implications. *J Health Soc Behav* 2010;51Suppl:S28-40. doi: 10.1177/0022146510383498. PMID: 20943581.
- Britten R. (1932). The Incidence of Epidemic Influenza, 1918-19: A Further Analysis According to Age, Sex, and Color of the Records of Morbidity and Mortality Obtained in Surveys of 12 Localities. *Public Health Reports (1896-1970)*;47:303-39. doi:10.2307/4580340
- Sydenstricker E. (1931). The Incidence of Influenza among Persons of Different Economic Status during the Epidemic of 1918. *Public Health Reports 1896-1970*; 46: 154-70. doi:10.2307/4579923
- La Ruche G, Tarantola A, Barboza P et al. Epidemic intelligence team at InVS. The 2009 pandemic H1N1 influenza and indigenous populations of the Americas and the Pacific. *Euro Surveill* 2009 Oct 22;14:19366. doi: 10.2807/ese.14.42.19366-en. PMID: 19883543.
- Clouston SAP, Natale G, Link BG. Socioeconomic inequalities in the spread of coronavirus-19 in the United States: A examination of the emergence of social inequalities. *Soc Sci Med* 2021;268:113554. doi: 10.1016/j.socscimed.2020.113554. Epub 2020 Nov 30. PMID: 33308911; PMCID: PMC7703549.
- Karmakar M, Lantz PM, Tipirneni R. Association of Social and Demographic Factors With COVID-19 Incidence and Death Rates in the US. *JAMA Netw Open*. 2021 Jan 4;4(1):e2036462. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36462. PMID: 33512520; PMCID: PMC7846939
- Office for National Statistics. Deaths involving COVID-19 by local area and socioeconomic deprivation: deaths occurring between 1 March and 31 July 2020 <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/deaths/bulletins/deathsinvolvingcovid19bylocalareasanddeprivation/deathsoccurringbetween1marchand31july2020>
- Daras K, Alexiou A, Rose TC et al. How does vulnerability to COVID-19 vary between communities in England? Developing a Small Area Vulnerability Index (SAVI). *J Epidemiol Community Health* 2021 Feb 4;jech-2020-215227. doi: 10.1136/jech-2020-215227. Epub ahead of print. PMID: 33542030; PMCID: PMC7868127.
- Nazroo J, Becares L. Evidence for ethnic inequalities in mortality related to COVID-19 infections: findings from an ecological analysis of England. *BMJ Open*. 2020;10:10:e041750. doi: 10.1136/bmjopen-2020-041750. PMID: 33303461; PMCID: PMC7733217.
- Martins-Filho PR, Quintans-Júnior LJ, de Souza Araújo AA et al. Socio-economic inequalities and COVID-19 incidence and mortality in Brazilian children: a nationwide register-based study. *Public Health* 2021;190:4-6. doi: 10.1016/j.puhe.2020.11.005. Epub 2020 Dec 11. PMID: 33316478; PMCID: PMC7833565.
- Di Girolamo C, Bartolini L, Caranci N et al. Socioeconomic inequalities in overall and COVID-19 mortality during the first outbreak peak in Emilia-Romagna Region (Northern Italy). *Epidemiol Prev* 2020;44:288-96. English. doi: 10.19191/EP20.5-6.S2.129. PMID: 33412821.

- Buja A, Paganini M, Cocchio S et al. Demographic and socio-economic factors, and healthcare resource indicators associated with the rapid spread of COVID-19 in Northern Italy: An ecological study. *PLoS One* 2020;15:e0244535. doi: 10.1371/journal.pone.0244535. PMID: 33370383; PMCID: PMC7769459.
- Krieger J, Higgins DL. Housing and health: time again for public health action. *Am J Public Health* 2002;92:758-68. doi: 10.2105/ajph.92.5.758. PMID: 11988443; PMCID: PMC1447157.
- Chen JT, Krieger N. Revealing the Unequal Burden of COVID-19 by Income, Race/Ethnicity, and Household Crowding: US County Versus Zip Code Analyses. *J Public Health Manag Pract* 2021; Suppl 1, COVID-19 and Public Health: Looking Back, Moving Forward:S43-S56. doi: 10.1097/PHH.0000000000001263. PMID: 32956299.
- Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis* 2020 M18:20. doi: 10.18332/tid/119324. PMID: 32206052; PMCID: PMC7083240.
- Bentley GR. Don't blame the BAME: Ethnic and structural inequalities in susceptibilities to COVID-19. *Am J Hum Biol.* 2020;32:e23478. doi:10.1002/ajhb.23478
- Holuka C, Merz MP, Fernandes SB et al. The COVID-19 Pandemic: Does Our Early Life Environment, Life Trajectory and Socioeconomic Status Determine Disease Susceptibility and Severity? *International Journal of Molecular Sciences.* 2020;21:5094. <https://doi.org/10.3390/ijms21145094>
- Karmakar M, Lantz PM, Tipirneni R. Association of Social and Demographic Factors With COVID-19 Incidence and Death Rates in the US. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2036462. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36462.
- Rose TC, Mason K, Pennington A et al. Inequalities in Covid-19 mortality related to ethnicity and socioeconomic deprivation. *medRxiv* 2020. doi: 10.1101/2020.04.25.20079491
- J Nazroo, L Becares. Evidence for ethnic inequalities in mortality related to COVID-19 infections: findings from an ecological analysis of England. *BMJ Open* 2020;10:e041750. doi: 10.1136/bmjopen-2020-041750.
- Di Girolamo C, Bartolini L, Caranci N et al. Socioeconomic inequalities in overall and COVID-19 mortality during the first outbreak peak in Emilia-Romagna Region (Northern Italy). *Epidemiol Prev* 2020;44(5-6 Suppl 2):288-96. doi: 10.19191/EP20.5-6.S2.129.PMID: 33412821 English.
- Buja A, Paganini M, Cocchio S, et al. Demographic and socio-economic factors, and healthcare resource indicators associated with the rapid spread of COVID-19 in Northern Italy: An ecological study. *PLoS One* 2020;15:e0244535. doi: 10.1371/journal.pone.0244535. eCollection 2020.
- GR Bentley Don't blame the BAME: Ethnic and structural inequalities in susceptibilities to COVID-19. *Am J Hum Biol* 2020:e23478. doi: 10.1002/ajhb.23478 [Epub ahead of print]
- Marra M, Costa G. Un health inequalities impact assessment (HIIA) della pandemia di COVID-19 e delle politiche di distanziamento sociale. 14/04/2020 – E&P repository. E&PCode: repo.epiprev.it/1143
- Diez Roux AV. Population Health in the Time of COVID-19: Confirmations and Revelations. *Milbank Q* 2020;98:629-40. doi: 10.1111/1468-0009.12474. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32808700; PMCID: PMC7461092.
- Krieger J, Higgins DL. Housing and health: time again for public health action. *Am J Public Health* 2002;92:758-68. doi: 10.2105/ajph.92.5.758. PMID: 11988443; PMCID: PMC1447157.
- Chen JT, Krieger N. Revealing the Unequal Burden of COVID-19 by Income, Race/Ethnicity, and Household Crowding: US County Versus Zip Code Analyses. *J Public Health Manag Pract* 2021;27 Suppl 1, COVID-19 and Public Health: Looking Back, Moving Forward:S43-S56. doi: 10.1097/PHH.0000000000001263. PMID: 32956299.
- Berkman ND, Sheridan SL, Donahue KE et al. Low health literacy and health outcomes: an updated systematic review. *Ann Intern Med.* 2011;155:97-107. doi: 10.7326/0003-4819-155-2-201107190-00005. PMID: 21768583.

AMBIENTE CULTURALE

- Kashima Y, Dennis S, Perfors A et al. Culture and global societal threats: COVID-19 as a pathogen threat to humanity. *Group Processes & Intergroup Relations.* 2021;24::223-30. doi:[10.1177/1368430220982075](https://doi.org/10.1177/1368430220982075)
- Uz I. The Index of Cultural Tightness and Looseness Among 68 Countries. *Journal of Cross-Cultural Psychology* 2015;46:319-35. doi:[10.1177/0022022114563611](https://doi.org/10.1177/0022022114563611)
- Cao, C., Li, N. and Liu L. Do national cultures matter in the containment of COVID-19? *International Journal of Sociology and Social Policy* 2020; Vol. 40 No. 9/10, pp. 939-961. ISSN 0144-333X.<https://doi.org/10.1108/IJSSP-07-2020-0334>

- Fishbein M, Ajzen I. Belief, Attitude, Intention, and Behavior: An Introduction to Theory and Research. Reading, MA: Addison-Wesley. <https://people.umass.edu/ajzen/f&a1975.html>
- Fischer R, Karl J. Predicting Behavioral Intentions to Prevent or Mitigate COVID-19: A Meta-analysis. PsyArXiv 17 Nov. 2020. Web. <https://psyarxiv.com/ek69g>

AMBIENTE EDUCATIVO: HEALTH LITERACY E LIVELLO DI ISTRUZIONE

- Petrelli A, Di Napoli A, Sebastiani G et al. Italian Atlas of mortality inequalities by education level. *Epidemiol Prev* 2019;43(1S1):1-120. English, Italian. doi: 10.19191/EP19.1.S1.002. PMID: 30808126.
- Paakkari L, Okan O. COVID-19: health literacy is an underestimated problem. *Lancet Public Health* 2020;5:e249-e250. doi: 10.1016/S2468-2667(20)30086-4. Epub 2020 Apr 14. PMID: 32302535; PMCID: PMC7156243.
- Sørensen K, Pelikan JM, Röthlin F et al. HLS-EU Consortium. Health literacy in Europe: comparative results of the European health literacy survey (HLS-EU). *Eur J Public Health* 2015;25:1053-8. doi: 10.1093/eurpub/ckv043. Epub 2015 Apr 5. PMID: 25843827; PMCID: PMC4668324.
- Paasche-Orlow MK, Parker RM, Gazmararian JA et al. The prevalence of limited health literacy. *J Gen Intern Med* 2005;20:175-84. doi: 10.1111/j.1525-1497.2005.40245.x. PMID: 15836552; PMCID: PMC1490053.
- Australian Institute of Health and Welfare. 2020. Australia's health 2020: in brief. <https://www.aihw.gov.au/>
- Mattered U, Egger N, Tempes J et al. Health literacy in the general population in the context of epidemic or pandemic coronavirus outbreak situations: Rapid scoping review. *Patient Educ Couns* 2021;104:223-34. doi: 10.1016/j.pec.2020.10.012. Epub 2020 Oct 10. PMID: 33109429; PMCID: PMC7547635.
- McCaffery KJ, Dodd RH, Cvejic E et al. Health literacy and disparities in COVID-19-related knowledge, attitudes, beliefs and behaviours in Australia. *Public Health Res Pract*. 2020;30:30342012. doi: 10.17061/phrp30342012. PMID: 33294907.
- Nguyen HT, Do BN, Pham KM et al. Fear of COVID-19 Scale-Associations of Its Scores with Health Literacy and Health-Related Behaviors among Medical Students. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:4164. doi: 10.3390/ijerph17114164. PMID: 32545240; PMCID: PMC7311979.
- Riiser K, Helseth S, Haraldstad K et al. Adolescents' health literacy, health protective measures, and health-related quality of life during the Covid-19 pandemic. *PLoS One* 2020;15(8):e0238161. doi: 10.1371/journal.pone.0238161. PMID: 32857806; PMCID: PMC7454983.
- Nguyen HC, Nguyen MH, Do BN et al. 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* 2020;9:965. doi: 10.3390/jcm9040965. PMID: 32244415; PMCID: PMC7231234.
- Li X, Liu Q. Social Media Use, eHealth Literacy, Disease Knowledge, and Preventive Behaviors in the COVID-19 Pandemic: Cross-Sectional Study on Chinese Netizens. *J Med Internet Res* 2020;22:e19684. doi: 10.2196/19684. PMID: 33006940; PMCID: PMC7581310.
- An L, Bacon E, Hawley S et al. Relationship between Coronavirus-related eHealth Literacy and COVID-19 Knowledge, Attitudes, and Practices among US Adults. *J Med Internet Res* 2021. doi: 10.2196/25042. Epub ahead of print. PMID: 33626015.
- Pickles K, Cvejic E, Nickel B et al. COVID-19 Misinformation Trends in Australia: Prospective Longitudinal National Survey. *J Med Internet Res* 2021;23:e23805. doi: 10.2196/23805. PMID: 33302250; PMCID: PMC7800906.
- Roozenbeek J, Schneider CR, Dryhurst S et al. Susceptibility to misinformation about COVID-19 around the world. *R Soc Open Sci* 2020;7:201199. doi: 10.1098/rsos.201199. PMID: 33204475; PMCID: PMC7657933.
- Eichler K, Wieser S, Brügger U. The costs of limited health literacy: a systematic review. *Int J Public Health*. 2009;5:313-24. doi: 10.1007/s00038-009-0058-2. Epub 2009 Jul 31. PMID: 19644651; PMCID: PMC3785182.
- ISTAT Rapporto annuale 2020. La situazione del paese. <https://www.istat.it/storage/rapportoannuale/2020/Rapportoannuale2020.pdf>
- Case A, Deaton A. Life expectancy in adulthood is falling for those without a BA degree, but as educational gaps have widened, racial gaps have narrowed. *Proceedings of the National Academy of Sciences* Mar 2021, 118 e2024777118; DOI: 10.1073/pnas.2024777118
- Drefahl S, Wallace M, Mussino E et al. A population-based cohort study of socio-demographic risk factors for COVID-19 deaths in Sweden. *Nat Commun* 2020;11:5097. doi: 10.1038/s41467-020-18926-3. PMID: 33037218; PMCID: PMC7547672.

AMBIENTE SANITARIO e conclusioni, conseguenze a lungo termine

- Burkle FM, Bradt DA, Ryan BJ et al. Global Public Health Database Support to Population-Based Management of Pandemics and Global Public Health Crises, Part I: The Concept. *Prehosp Disaster Med* 2021;36:95-104. doi: 10.1017/S1049023X20001351. Epub 2020. PMID: 33087213; PMCID: PMC7653233
- Khanna RC, Cicinelli MV, Gilbert SS et al. COVID-19 pandemic: Lessons learned and future directions. *Indian J Ophthalmol* 2020;68:703-10. doi: 10.4103/ijo.IJO_843_20. PMID: 32317432; PMCID: PMC7350475.
- Baru RV. Health systems preparedness during COVID-19 pandemic: China and India. Lessons from the SARS pandemic for strengthening primary health care in China *Indian J Public Health* 2020;64(Supplement):S96-S98. doi: 10.4103/ijph.IJPH_501_20. PMID: 32496234.
- Emanuel EJ, Persad G, Upshur R et al. Fair Allocation of Scarce Medical Resources in the Time of Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:2049-55. doi: 10.1056/NEJMs2005114. Epub 2020 Mar 23. PMID: 32202722.
- Núñez-Gil IJ, Estrada V, Fernández-Pérez C et al. The COVID-19 curve, health system overload, and mortality. *Emergencias* 2020;32:293-5. English, Spanish. PMID: 32692012.
- Soria A, Galimberti S, Lapadula G et al. The high volume of patients admitted during the SARS-CoV-2 pandemic has an independent harmful impact on in-hospital mortality from COVID-19. *PLoS One* 2021;16:e0246170. doi: 10.1371/journal.pone.0246170. PMID: 33507954; PMCID: PMC7842950.
- Group of Chief Scientific Advisors to the European Commission. European Group on Ethics in Science and New Technologies (EGE). Improving pandemic preparedness and management. Special advisor to President Ursula von der Leyen on the response to the coronavirus and COVID-19 Joint Opinion, November 2020
- Ludvigsson JF. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. *Acta Paediatr.* 2021;110:914-21. doi: 10.1111/apa.15673. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33205450; PMCID: PMC7753397.
- Office for National Statistics UK. Updated estimates of the prevalence of long covid symptoms. 21 January 2021. www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/healthandlifeexpectancies/adhocs/12788updatedestimatesoftheprevalenceoflongcovidssymptoms.
- Writing Committee for the COMEBAC Study Group. Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19. *JAMA* 2021. doi: 10.1001/jama.2021.3331. Epub ahead of print. PMID: 33729425.
- Lange KW, Nakamura Y. Lifestyle factors in the prevention of COVID-19. *Glob Health J* 2020;4:146-52. doi: 10.1016/j.glohj.2020.11.002. Epub 2020 Nov 9. PMID: 33520339; PMCID: PMC7834031.