

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

More specific implications of the Immunological Model of COVID-19 for Prevention, Therapy, and Public Health Measures

Cosa si sapeva già

Perché un'infezione dia malattia serve il contatto con una dose infettante sufficiente e che il nostro organismo sia suscettibile. È stato pubblicato un 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.

ALBERTO DONZELLI*
GIULIA GIUDICATTI**

*Medico – autore per la corrispondenza
Consiglio direttivo e Comitato scientifico della
Fondazione "Allineare Sanità e Salute" - Milano
**Medico, specialista in Igiene, Sanità Pubblica e
Medicina Preventiva Milano, Italia.

Per corrispondenza:
adonzelli@ats-milano.it

Conflitti d'interesse dichiarati: nessuno.

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.

Parole chiave: modello scientifico teorico immunologico di COVID-19, carica virale infettante, immunità innata locale, sistema immunitario e stile di vita

Abstract

In order to cause a disease, it is necessary both the contact with a sufficient viral dose and a susceptible host.

The paper integrates an immunological model of COVID-19 with some strategic proposals, as yet overlooked, and practical suggestions about:

- *how to minimize/avoid the risk that high/excessive viral loads may reach the lung alveoli, pointing out the risk of re-breathing and self-inhalation of increasing viral loads caused by the extended use of surgical masks (that it is not rational outdoors, during physical exercise) and suggesting individual precautions when there are high levels of PM_{2,5}*
- *practical (and nearly overlooked in health communication) simple measures aimed to improve people's general health by promoting healthy longevity and improving the natural defenses against infections, taking into account*

smoking, physical activity and healthy nutrition models; and, following the precautionary principle, coherently with the proposed immunological model of COVID-19, minimize the use of paracetamol or NSAIDs during infections (and of proton pump inhibitors in general).

The proposed measures are empowering and are not focused on the minority of patients with severe disease, but on the majority of not infected people or of people with mild infections, helping them to remain so.

Keywords: *Scientific immunological model of COVID-19, infectious viral load, local innate immune response, immune system and lifestyle.*

■ Introduzione

Un articolo di grande interesse¹ 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 modello¹ spiega perchè 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 modello¹ 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 cumulativa 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 potenziare le nostre difese verso le infezioni.

■ Materiali e metodi

I diversi punti affrontati nell'articolo sintetizzeranno valide prove di efficacia, privilegiando dove possibile 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)²; 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)³.

1.1. - Mascherine e auto-inalazione virale

Oltre agli effetti protettivi, l'OMS⁴ 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^{5,6}. Come spiega il modello¹, 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'aspirazione aumenta la ri-inalazione dei propri virus (fenomeno che il modello¹ 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.⁷) hanno finora identificato un solo RCT⁸ sull'efficacia delle maschere facciali soprattutto all'aperto nel prevenire infezioni respiratorie, in pellegrini alla Mecca. Questo grande RCT pragmatico mostra che 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 1,4; IC 95% 0,9-2,01), né cliniche (OR 1,1; 0,9-1,4). 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 1,2 (0,9-1,7); quello verso infezioni cliniche OR 1,3 (1,0-1,8), 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 esplicito⁹; 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 Commentary¹⁰ 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 ambientale¹¹ 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 discutere¹²⁻¹⁴, e l'ipotesi del *carrier*, con poca plausibilità biologica alla luce delle attuali conoscenze¹⁴, 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 studio¹⁵ 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_{2,5}. La clamorosa novità è che l'incremento sarebbe molto maggiore rispetto a quanto sinora associato al PM_{2,5} 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_{2,5}. Se confermato, l'effetto potrebbe spiegare gran parte

della differente gravità delle epidemie regionali in Italia, di certo condizionate da un "fattore geografico"¹⁶, 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_{2,5} in Europa: da 25 a >30 mcg/m³, ben superiori ai limiti EU di 25 mcg e WHO di 10 mcg/m³,¹⁷ e molto superiori sia ai valori medi italiani (~18 mcg/m³)¹⁷, e ancor più a quelli del resto d'Italia, sia a quelli medi USA (9,8 mcg/m³ nel 2016)¹⁸.

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-19¹⁹.

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 *de-prescribing* (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 modello¹, però, sembra trascurarla, assumendo che l'immunità naturale sia "molto più debole negli anziani", senza evidenziare 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.

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 morti²⁰. Vi è anche la mortalità stimabile per fumo passivo: 880.000 morti nel mondo, quasi 1.500 in un paese europeo delle dimensioni dell'Italia²¹.

I fumatori hanno anche infezioni più frequenti (circa il doppio di influenze e meningiti da meningococco, ancor più polmoniti da pneumococco)²² 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 Italia²³, e l'età mediana maggiore nelle decedute (donne 85 anni – uomini 79)¹⁹.

Una prima rassegna sistematica²⁴ 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 pazienti²⁵ 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 sistematica²⁶ 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 1a linea aumentano di 2-3 volte l'efficacia delle cessazioni: vareniclina, sostituti della nicotina²⁷; in alternativa citisina, di derivazione naturale e costo inferiore. Evitare con decisione il fumo passivo.

2.2. Attività fisica

Un rapporto ISS²⁸ 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 infettive²⁹. Ad es. il jogging è stato associato a riduzioni del 40%~ della mortalità totale, con effetti anche maggiori sulle morti da infezioni (polmoniti, ecc.)³⁰. Esercizi strenui, però, possono essere nocivi, riducendo temporaneamente le difese immunitarie, oltre a favorire la discesa dei patogeni negli alveoli, come spiegato nel modello¹. Oltretutto sono i jogger leggeri ad avere mortalità molto inferiore ai sedentari³⁰.

Molte ricerche hanno dimostrato che l'esercizio fisico di volume e intensità moderata potenzia le difese immunitarie, contrasta l'immunosenescenza³¹⁻³³, riduce le infezioni respiratorie^{33,34} e la loro gravità e durata, e migliora in tendenza la qualità di vita, soprattutto mentale³⁵.

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 gradite³⁶. Ciò anche in caso di nuovi parziali lockdown, evitando il crollo dell'attività fisica rivelato da una riduzione media del 49% del numero di passi/die conteggiati da smartphone in un campione di convenienza di Italiani³⁷. Simili riduzioni di attività possono fare gravi danni³⁸: il moto all'aperto rispettando le distanze andrebbe salvaguardato.

2.3. Alimentazione

I modelli alimentari possono favorire o contrastare lo stato infiammatorio associato all'invecchiamento (*inflammageing*)^{39,40}. 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 coorte⁴¹ 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 metanalisi⁴² 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)⁴¹.

2.3.2. Frutta secca oleosa. Una rassegna sistematica di 20 studi di coorte⁴³ 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 questa metanalisi⁴³.

2.3.3. Frutta e verdura. Una rassegna sistematica di 24 studi di coorte⁴⁴ 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 inferiore⁴⁵.

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 antivirale⁴⁶ 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-2,⁴⁷ 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)^{44-5 Fig.218}, 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)⁴⁸.

2.3.4. Pesce. Una rassegna sistematica con metanalisi di 39 studi⁴⁹ 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^{39,40}.

2.3.5. Tè. Un'Umbrella review di metanalisi di studi osservazionali su tè e salute⁵⁰ mostra nelle tre metanalisi 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 raffreddore⁵¹. Una rassegna di 4 studi clinici⁵¹ 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 computer⁴⁶ ha mostrato un'efficacia sul SARS-CoV-2 delle catechine, e in particolare di epigallocatechina galato, 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 prospettici⁴⁹ ha mostrato per la carne rossa, in 12 studi con 177.655 morti, l'associazione di ogni porzione aggiuntiva di 100 g/die di 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/die era 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 Health⁵² 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, selezionatesi 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 evoluto con l'organismo umano per 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 diserbanti⁵³.

Tra i molti benefici per l'ambiente e la salute di un'alimentazione *organica*, da agricoltura biologica⁵⁴, vi sono indicazioni di una riduzione dello stato infiammatorio⁵⁵, e di alcune infezioni e loro ricorrenze⁵⁶.

Interventi: un modello alimentare raccomandabile anche per proteggere dalla COVID-19⁴⁰ 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)⁵⁷. 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 infezioni⁵², da malattie degenerative e le emissioni di gas-serra⁵⁸.

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'Europarlamento⁵⁹, e da un Rapporto di esperti alla FAO sull'Agroecologia per la sostenibilità agricola e la sicurezza della nutrizione⁶⁰.

■ 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 discussione¹, e accenneremo a quella con inibitori della pompa protonica (IPP).

3.1. Fans

I FANS in genere e l'ibuprofene sono stati sospettati di effetti avversi sulla COVID-19. Una rassegna francese⁶¹ ha discusso 11 ricerche osservative (4 di coorte prospettiche) sull'impatto dell'uso pre-ricovero di FANS, con aumento di gravi complicazioni pleuropolmonari, 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 BMJ⁶² 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 entrambi⁶³. 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 FANS⁶⁴. 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 com-

plicazioni. L'autore conclude che "l'uso *regolare* di FANS non dovrebbe *probabilmente* essere raccomandato *come prima linea* per i sintomi della COVID-19"⁶².

Un recente studio di coorte su registri nazionali danesi di pazienti ricoverati per polmonite influenzale⁶⁵ 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. Non si può ancora escludere che RCT portino a conclusioni differenti. Tuttavia riteniamo che ci siano elementi clinici e logici 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 modello¹ 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 dolore⁶⁶.

3.2. Paracetamolo

La febbre è uno dei più efficaci meccanismi di difesa contro le infezioni⁶⁷, 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 pionieristici⁶⁸ e supportato da più recenti RCT⁶⁹. Non è questa la sede per una rassegna dell'eterogenea letteratura sulla febbre, ma in coerenza con il modello¹, 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)⁷⁰.

Il paracetamolo *non* migliora il decorso di comuni infezioni respiratorie: nel citato ampio RCT⁶⁴, 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 modello¹ suggeriscono di rispettare la febbre all'inizio di una COVID-19, a maggior ragione perché l'usativissimo paracetamolo sembra meno sicuro di quanto si pensi^{71,72}.

3.3. IPP

Merita infine un cenno il sondaggio realizzato tra maggio e giugno 2020 su un campione rappresentativo di popolazione USA con sintomi gastrointestinali⁷³, 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 IPP⁷⁴, 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 ≥ 6 mesi) avvalorano un'azione causale.

Interventi: è un motivo in più per evitare IPP senza vere necessità e adottare possibili alternative, 75 mettendo anche in atto una deprescrizione a scalini, possibile con successo nella maggioranza dei casi⁷⁶.

■ 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

1. Matricardi PM, Dal Negro RW, Nisini R. The First, Comprehensive Immunological Model of COVID-19: Implications for Prevention, Diagnosis, and Public Health Measures. *Pediatr Allergy Immunol* 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 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 12/05/2020*.
7. Chou R, Dana T, Jungbauer R, et al. Masks for Prevention of Respiratory Virus Infections, Including SARS-CoV-2, in Health Care and Community Settings: A Living Rapid Review. *Ann Intern Med* 2020 Jun 24;M20-3213.
8. Alfelali M, Haworth EA, Barasheed O, et al. Facemask against respiratory infections among Hajj pilgrims: a challenging cluster randomised trial. *PLoS ONE* 15 (10): e0240287.
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. *Infect Dis Soc* 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 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 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 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
16. Ronchetti R, Ronchetti F. La gravità delle pandemie regionali da 2019-nCoV è fortemente condizionata da un fattore geografico. *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.quotidiano-sanita.it/lettere-al-direttore/articolo.php?articolo_id=83152
24. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob Induc 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: 10.1177/20406223200935765
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, Schwellnus 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. University of California, San Francisco, San Francisco, California (R.A., S.A., G.M.M., M.J.P., J.E.O.)
 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, Dingo 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 Isatis indigotica 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. *Journal of Applied Ecology*
 61. Voiriot G, Philippot Q, Elabadi 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 stem 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 Cl. 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.