

Integrare medicina e psicologia contro SARS-CoV-2 *Integrating medicine and psychology against SARS-CoV-2*

Anna Giulia Bottaccioli¹, David Lazzari², Francesco Bottaccioli³

¹*Medico specialista in medicina interna, Università dell'Aquila e di Torino; Società Italiana di Psiconeuroendocrinoimmunologia, Roma; Università "Vita e Salute" San Raffaele, Milano; Medicina Interna, Clinica San Marco, Latina.*

²*Psicologo psicoterapeuta, Presidente del Consiglio Nazionale Ordine degli Psicologi, Roma; Università dell'Aquila e di Torino; Unità operativa complessa di Psicologia Ospedale S. Maria, Terni; Società Italiana di Psiconeuroendocrinoimmunologia, Roma.*

³*Psicologo neurocognitivo e filosofo della scienza, Università dell'Aquila e di Torino; Società Italiana di Psiconeuroendocrinoimmunologia, Roma.*

Parole chiave: psiconeuroendocrinoimmunologia, covid-19, equilibrio immunitario, stato mentale e immunità, cura integrata

RIASSUNTO

Obiettivi: la pandemia Covid-19, che coinvolge anche le nazioni più ricche e tecnologicamente avanzate, che sperimentano inedite esperienze di mortalità, di paura ed isolamento sociale, per le difficoltà che incontrano i servizi sanitari e per l'incertezza sulla sua evoluzione e sulle sue ricadute economiche su scala globale, richiede un approccio innovativo.

Metodi: l'esame delle pluridecennali evidenze scientifiche e cliniche sulle relazioni tra stati mentali ed efficienza del sistema immunitario, documenta che paura, isolamento, condizioni di stress cronico indeboliscono la resistenza all'infezione da SARS-CoV-2.

Conclusioni: è richiesto un cambiamento nella prevenzione e nella cura dell'infezione, basato sull'integrazione delle scienze e delle professioni biomediche e psicologiche. Al riguardo, l'Italia può mettere in campo decine di migliaia di psicologi e psicoterapeuti che, in quanto operatori sanitari, possono essere impiegati, a fianco della medicina del territorio e ospedaliera, nelle cure primarie e nella promozione della resilienza dei cittadini e degli stessi operatori sanitari.

Key words: psychoneuroendocrineimmunology, covid-19, immune equilibrium, immunity and mental state, integrated care

SUMMARY

Objectives: the Covid-19 pandemic – due to its impact on the wealthiest and most technologically advanced nations, which are experiencing unprecedented experiences of mortality, fear and social isolation, to the difficulties faced by health services and to the uncertainty regarding the evolution of the pandemic and its economic repercussions on a global scale – requires an innovative approach.

Autore per corrispondenza: annagiulia.bottaccioli@gmail.com

Methods: we review decades of scientific and clinical evidence on the relationship between mental states and immune system efficiency, that plausibly weaken the resistance to SARS-CoV-2 infection.

Conclusions: need a change in the prevention and treatment of the infection, based on the integration of biomedical and psychological sciences and professions. Italy can deploy tens of thousands of psychologists and psychotherapists who, as health workers, could be employed, alongside local and hospital medicine, in primary care and in promoting the resilience of citizens and health workers themselves.

La patogenesi di Covid-19

La maggioranza degli individui venuti a contatto con SARS-CoV-2 presenta pochi sintomi o, spesso, nessun sintomo. In una quota minore dei contagiati, attorno al 15%, il contagio può evolvere in forme più severe che contemplano una polmonite interstiziale che può dar luogo ad un distress respiratorio acuto (acute respiratory distress syndrome, ARDS), con possibile esito fatale. Il virus è trasmesso tra gli umani attraverso droplet, ma sono state riportate altre vie di trasmissione, come il contatto con superfici contaminate, soprattutto plastiche (1). Viene indicata, anche se non pienamente confermata, anche una via di trasmissione orofecale, basata sulla identificazione del SARS-CoV-2 nelle feci di alcuni pazienti cinesi Covid-19 (2). Così come non è ancora chiara la diffusione del contagio tramite aerosol. Anche se sono crescenti le preoccupazioni per la qualità dell'aria negli ambienti indoor come gli ospedali (3) che può essere un mezzo di trasmissione del contagio.

Dalle prime vie aeree, il virus, se non contenuto, si diffonde ai bronchi e ai polmoni e, successivamente, all'intestino e ad altri organi, in particolare rene, cuore e cervello. È pienamente coinvolto il sistema vascolare, con alterazione della coagulazione e formazione di trombi, che possono anche dar origine, in una quota di casi (4), a una coagulazione intravascolare disseminata (CID) (5). La severità della malattia dipende dal livello dell'infiammazione sistemica e dal grado di coinvolgimento dei polmoni che possono presentare, alla tomografia computerizzata, "masse opache a vetro smerigliato" (patchy ground-glass opacity) (6) e altri segni che interessano la pleura (7).

Sul piano clinico, in una prima fase, si presentano febbre, tosse, dispnea, alterazioni immunitarie, come un elevato rapporto neutrofili: linfociti (8), una sovrapproduzione di IL-1 β , IL-6 e, all'opposto, una scarsa produzione di IFN- γ (9). Se la malattia evolve in una forma più grave, accanto a queste alterazioni si presentano altri segni di infiammazione sistemica a carico in particolare dei vasi: una condizione prodotta dalla cosiddetta "tempesta citochinica", cioè dalla notevole concentrazione di citochine infiammatorie rilasciate da cellule immunitarie e anche da altre cellule danneggiate. Il virus, nei pazienti che sviluppano forme più severe della malattia, evade la risposta immunitaria che potrebbe bloccarlo e che è basata sui linfociti Th1 e T citotossici. Al posto di questo circuito immunitario antivirale, interviene un'iperattività dei neutrofili. Neutrofilia e linfopenia

sembrano un tratto costante del Covid-19.

L'attività dei neutrofili, se non è accompagnata dall'azione dei linfociti B e dei linfociti T helper di I tipo e T citotossici, non solo non elimina l'infezione ma può anche essere all'origine dell'iper-infiammazione, che caratterizza la transizione all'ARDS, con sovrapproduzione di citochine infiammatorie e di trappole extracellulari di derivazione neutrofila (neutrophil extracellular trap, NET). Quest'ultimo fenomeno, scoperto e studiato recentemente, consiste nella capacità dei neutrofili di espellere il proprio DNA e dar vita a reti extracellulari composte da fibre e sostanze infiammatorie e ossidanti che hanno la finalità di intrappolare e distruggere i patogeni (10).

La formazione di NET, se non viene regolata e controllata da altri reparti del sistema immunitario, rappresenta un fattore fondamentale di produzione di infiammazione, con rilascio di citochine e chemochine (11). Documentato è il ruolo di NET nelle vasculiti, nel lupus eritematoso sistemico e nella ARDS (12) anche da SARS (13). Per questo è altamente probabile che si verifichi anche in corso di Covid-19 avanzato.

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

La grande maggioranza della popolazione ha risorse endogene per contrastare l'infezione che può essere silente o con pochi sintomi. L'approccio Pnei, che studia le relazioni bidirezionali tra dimensione psichica e sistemi biologici nel contesto ambientale e sociale (14-15), fornisce un modello adeguato all'identificazione dei fattori di rischio e di resistenza all'infezione. Illumina anche la strada per comprendere gli effetti dell'infezione sulla salute complessiva della persona colpita, incluso il suo stato mentale (16).

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

Recenti ricerche della Agenzia Europea per l'Ambiente hanno stimato che l'inquinamento da PM_{2,5}, nel 2016, sia stato responsabile di circa 412.000 prematuri decessi in Europa, causati da infarto, ictus e patologie polmonari (17).

Sappiamo da tempo che l'esposizione cronica ad aria inquinata da particolato sottile, PM₁₀, PM_{2,5} e ultrasottile PM_{<0,1}, proveniente dagli scarichi industriali, riscaldamento domestico e traffico veicolare, può causare danni all'apparato respiratorio. In particolare, il particolato PM_{2,5} penetra a livello bronchiale e polmonare mentre quello ultrasottile può passare direttamente nel sangue diffondendosi agli organi. L'alterazione dei

sistemi difensivi respiratori causata dalle PM_{2,5} riguarda danni alla barriera mucosale, al microbiota respiratorio e alle cellule immunitarie (18). Questa disregolazione immunitaria può essere un fattore determinante per gravi patologie respiratorie, come il cancro al polmone e la broncopneumopatia cronica ostruttiva, oppure causare un'inflammatione cronica di basso grado delle vie aeree superiori e inferiori, attivando granulociti (neutrofili) mastociti, presenti a livello della mucosa respiratoria, e macrofagi negli alveoli e negli interstizi polmonari. Inflammatione cronica di basso grado che può favorire l'azione patogena di vari batteri e virus respiratori, tra cui SARS-CoV-2.

Una ricerca della Università di Harvard, Dipartimento di Biostatistica, School of Public Health, ha registrato, negli Stati Uniti, una relazione diretta tra esposizione all'inquinamento aereo da particolato PM_{2,5} e mortalità da Covid-19. Gli epidemiologi di Harvard hanno trovato che l'incremento di solo 1 µg/m³ in PM_{2,5} è associato a un aumento del tasso di mortalità da Covid-19 dell'8% (19).

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

Ai primi di gennaio 2020, nella fase in cui si pensa che il contagio iniziava a diffondersi, l'Agenzia di Protezione dell'Ambiente della Lombardia riportava elevatissime concentrazioni di "PM₁₀ fino a 180 µg/m³ cioè 3,6 volte il limite di legge per più giorni consecutivi in diverse zone lombarde, incluso Milano" (20). Alcune ricerche confermano l'associazione tra inquinamento dell'aria, soprattutto da particelle sottili (PM₁₀, PM_{2,5}), e andamento della pandemia in Italia (21-22).

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

Sostenere l'equilibrio del sistema immunitario

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

Alimentazione e microbiota. Una dieta povera di proteine è una delle cause principali di immunodeficienza nella popolazione anziana (23) e la carenza di un adeguato pool amminoacidico è stata associata a scarsa produzione di immunoglobuline, atrofia timica, ridotta proliferazione di linfociti naïve e scarsa maturazione delle cellule con attività litica (natural killer, linfociti ad attività citotossica). L'adeguata assunzione, in tutte le fasi della vita, di micronutrienti essenziali contribuisce in maniera determinante alla corretta maturazione del sistema immunitario e all'efficiente reattività di risposta alle infezioni. Sono numerosi gli studi sugli effetti specifici dei micronutrienti essenziali sul funzionamento del sistema immunitario (24) e i nutrienti che hanno raccolto maggiori evidenze sono: acidi grassi monoinsaturi (acido oleico), vitamine del gruppo B, vitamine liposolubili (A, D, E), β -carotene, ferro, rame, zinco, selenio.

Come è noto, lo stile alimentare seleziona e plasma profondamente il microbiota, complesso insieme di popolazioni microbiche residenti (batteri, virus, funghi) che formano colonie a contatto con le mucose dell'organismo e quindi anche nella mucosa respiratoria. Uno stato di disbiosi, che può insorgere a seguito di diverse condizioni tra cui l'uso di farmaci (antibiotici, antiacidi), dieta infiammatoria, interventi chirurgici e ospedalizzazione, si può associare a diversi quadri infettivi anche pericolosi per la vita: infezione da germi multi-resistenti, colite pseudomembranosa da *Clostridium difficile*, sepsi (23).

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

La Facoltà di medicina di Zhejiang, nel suo "Manuale di Prevenzione e Trattamento COVID-19" diffuso a marzo 2020 (25), ha inserito la terapia nutrizionale e l'uso di probiotici nello standard of care dei pazienti ricoverati, al fine di ridurre il tasso di superinfezioni batteriche, ridurre la degenza in ambiente intensivo e accelerare il recupero funzionale d'organo.

Attività fisica. Tra gli effetti principali della quarantena forzata in periodo di pandemia vi è la ridotta mobilità. Sebbene tutte le fasce della popolazione possano risentire negativamente di un prolungato periodo di quasi totale inattività fisica, la popolazione anziana può ancora una volta pagarne il prezzo più alto. La ridotta mobilità nell'anziano (26) in-

fatti innalza pericolosamente verso l'alto l'indice di fragilità, depauperando rapidamente la riserva muscolare e ad accelera il turnover osseo, favorendo la sarcopenia, la degenerazione osteo-articolare, le cadute e le fratture osteoporotiche; peggiora la funzione respiratoria incrementando il rischio di malattie stagionali acute delle vie aeree e le riacutizzazioni di broncopatie croniche, altera il metabolismo e la regolazione della pressione arteriosa, incrementando l'uso dei farmaci specifici e quindi la spesa sanitaria. L'attività fisica regolare è inoltre uno stimolo trofico per il cervello, vale a dire contrasta efficacemente la neurodegenerazione (in aree cerebrali fondamentali come l'ippocampo) e l'insorgenza della demenza. Un soggetto anziano con ridotta mobilità che viene ospedalizzato comporta un aumento esponenziale del carico assistenziale e un allungamento della durata media del ricovero; viene inoltre esposto a numerosi rischi legati alla degenza (allettamento, lesioni da decubito, rischio infettivo, sarcopenia, peggioramento delle funzioni cognitive, rischio di delirium o di dissociazione).

L'attività fisica regolare modula anche la funzione immunitaria, rendendo più efficiente la risposta contro virus e cellule tumorali (circuiti Th1). Significativi gli studi sulle donne malate di cancro al seno (27) nelle quali è stata registrata una modifica del profilo immunitario (aumento delle natural killer e dei linfociti CD8+) in risposta a un programma di attività fisica regolare. È stato dimostrato in diversi studi su soggetti anziani (28) che soprattutto l'esercizio aerobico moderato contrasta l'immunosenescenza, riducendo citochine infiammatorie come TNF- α e IL-6, aumentando l'antinfiammatoria IL-10 e incrementando il numero dei linfociti CD4+ e CD8+ e dei linfociti T regolatori. L'attività fisica rallenta anche l'invecchiamento cellulare, alla base di molte patologie croniche della terza età, misurato con la lunghezza dei telomeri (la parte terminale dei cromosomi) dei geni delle cellule immunitarie e scheletriche di soggetti anziani allenati (29).

Lo stress e la sua regolazione. In corso di pandemia, la quarantena costituisce di per sé una condizione altamente stressogena, nella quale sono diversi i fattori che alimentano la sofferenza psicologica: prolungato isolamento sociale, paura del contagio, senso di frustrazione, noia, inadeguato supporto, inadeguata informazione, perdita finanziaria e stigma sociale. Recenti lavori pubblicati sulla popolazione cinese (30) evidenziano come nei soggetti affetti da Covid-19 e nei familiari stretti vi sia un elevato livello di stress psicologico, ansia e depressione e una più bassa qualità di vita, rispetto ai soggetti non direttamente colpiti. Il supporto familiare e sociale, l'accesso ad un'accurata ed esaustiva informazione sul proprio stato di salute e di quello della comunità e una chiara comunicazione sulle misure di precauzione da adottare, riducono notevolmente il carico di stress e il rischio di sviluppo patologia ansioso-depressiva (31).

Una condizione di stress prolungato porta profondi cambiamenti adattativi del network psico-neuro-endocrino-immunitario (32): lo stato psicologico è predominato da ansia,

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

L'isolamento sociale, il basso status socio-economico, la solitudine, un pregresso trauma o una condizione attuale di vita dominata dalla paura o dalla violenza, non solo accorciano l'aspettativa di vita e incrementano la morbilità per le più diffuse patologie croniche, ma si associano ad un più alto livello di infiammazione (33) e determinano o aggravano lo stato depressivo. L'aumento progressivo dell'età media, inoltre, costituisce di per sé un rischio per l'insorgenza di depressione, declino cognitivo e ridotta autosufficienza. L'invecchiamento è un processo fisiologico che si accompagna ad alterazioni progressive della funzione immunitaria, dominate dalla ridotta responsività dell'immunità specifica e aumento aspecifico dell'infiammazione (*inflammaging*) (34). La solitudine (35) e l'isolamento sociale (36), condizioni che riguardano certamente i soggetti anziani ma che stanno interessando fette sempre più larghe di popolazione, emergono come predittori indipendenti e sinergici morbilità e mortalità, al pari dei più noti fattori di rischio di malattia (37).

Lo stato depressivo correla positivamente con aumentata concentrazione di molecole infiammatorie (citochine). La depressione, alla luce di queste recenti acquisizioni, può essere quindi vista come una forma di infiammazione di basso grado (*low-grade inflammation*) (38) attiva a livello di circuiti cerebrali cruciali per i comportamenti adattativi e per la processazione degli stati emotivi, condizione patologica che, nella sua cronicizzazione, viene continuamente alimentata da scorretti stili di vita che sostengono lo stato infiammatorio.

Un recente studio di popolazione (39) condotto su 24.325 cittadini italiani abitanti in Molise ha indagato la correlazione tra aspetti della salute psicologica, come il grado di resilienza, i sintomi depressivi e la qualità della vita mentale e un indice aggregato di infiammazione di basso grado (chiamato INFLA score) che misura la concentrazione ematica di proteina C-reattiva, conta piastrinica e concentrazione dei globuli bianchi (ratio neutrofili/linfociti). I risultati dello studio, condotto su una popolazione sana, ha dimostrato un alto INFLA score in soggetti con alti punteggi di depressione, mentre la condizione opposta di ridotta infiammazione si è osservata nel caso di un alto punteggio di benessere mentale. La correlazione INFLA score-depressione è ancora più significa-

tiva se si associa lo stile di vita, cioè un'anamnesi positiva per fumo di sigaretta, scarsa aderenza alla dieta mediterranea, sovrappeso/obesità, ridotta attività fisica. L'INFLA score dimostrerebbe inoltre, nei pazienti depressi, una vigorosa attivazione dell'immunità innata (alto numero di neutrofili, attivazione di monociti, elevato rapporto neutrofili/linfociti), maggiore sintesi di citochine infiammatorie e ridotta attivazione linfocitaria. I risultati sono in linea con un recente studio di analisi genetica (40) che, diversamente da quanto teorizzato in passato sull'origine monogenica della depressione, ha dimostrato nell'uomo il coinvolgimento di ben 165 geni in corso di depressione patologica, 90 dei quali sono iper-espressi proprio nelle cellule dell'immunità innata (neutrofili, monociti, cellule dendritiche) e regolano in maniera stabile, per effetto di modificazioni epigenetiche, l'infiammazione e il tipo di risposta immunitaria.

Pertanto, il legame che unisce condizione psicologica, disregolazione immunitaria e stato infiammatorio, il quale a sua volta peggiora il quadro psicologico in un loop patologico deleterio, è oramai sufficientemente chiaro da un punto di vista biologico (16) e ci permette di comprendere quanto sia fragile questo equilibrio se intercorrono fattori ambientali improvvisi e destruenti, come la pandemia e il conseguente stato di isolamento da quarantena, e quanto sia a rischio la popolazione anziana in questa epoca storica.

Diverse linee guida di gestione dei pazienti Covid-19 hanno messo in luce la necessità di tutelare la salute mentale dei cittadini colpiti dalla pandemia. Partendo dalle indicazioni date dall'OMS (41), diverse strategie sono state individuate per contrastare il crescente disagio psicologico. Yoga, meditazione mindfulness ed esercizi di rilassamento e respirazione sono le tecniche più citate (42) e raccomandate perché sicure, prive di effetti collaterali e applicabili in qualsiasi contesto di emergenza, dai reparti Covid al domicilio del paziente isolato (43). Anche in questo caso, sono numerosi gli studi randomizzati controllati condotti su soggetti anziani, pazienti neoplastici, immunodepressi o soggetti ad alto rischio cardiovascolare, che hanno documentato una riduzione statisticamente significativa dei marker sierici di infiammazione (proteina C-reattiva, citochine) (44) e un potenziamento dell'immunità naturale anti-virale ed anti-cancro (aumento delle natural killer) e del circuito immunitario Th1 nei soggetti meditanti rispetto ai controlli (45). Recentemente, uno studio sull'animale ha documentato le vie che segue il cervello per potenziare la produzione di anticorpi verso un antigene specifico (46), dimostrando in modo causale la connessione cervello-immunità, che indichiamo come strada maestra per promuovere la resilienza della popolazione verso la pandemia.

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

La vera sfida è intercettare il disagio psicosociale diffuso e i problemi psichici più struttu-

rati e fornire una risposta appropriata ed articolata.

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

- 1) La "prima linea", delle persone che sono state o sono malate Covid, a domicilio e ricoverate, dei familiari, delle persone in lutto, gli operatori più esposti;
- 2) La "seconda linea" delle persone che sono state o sono in quarantena e delle persone non colpite dal Covid, ma portatrici di particolari fragilità come soggetti con patologie fisiche, disabilità, problemi psichiatrici, anziani soli, lavoratori in situazioni critiche, ecc.
- 3) Il "fronte interno" formato dalla popolazione generale.

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

- Per la "prima linea" va garantita un'azione specifica soprattutto nei contesti ospedalieri e di ricovero con tre target: persone malate o sopravvissute alla malattia, familiari dei malati e operatori sanitari. In questo ambito è necessario che gli psicologi reclutati siano presenti nei contesti sanitari e la loro azione sia coordinata con quella sanitaria-assistenziale complessiva. Include assistenza domiciliare a distanza per le persone malate Covid e non ricoverate
- Per l'ampio "fronte interno", si deve partire da strategie proattive diffuse di prevenzione e promozione delle risorse (a livello sociale, comunitario, di gruppo, individuale) e dalla messa a disposizione di competenze psicologiche nelle strutture a maggiore impatto costi/benefici della rete sociale: cure primarie, servizi sanitari territoriali, servizi sociali, scuola, contesti comunitari, mondo del lavoro. Tale rete deve garantire una prima e diffusa risposta - con metodologie a distanza o in presenza - in chiave di prevenzione primaria e secondaria, nonché selezionare e facilitare gli interventi di 2° livello (ad es. per disturbi psichici più strutturati e severi, di tipo psicoterapico, psichiatrico farmacologico).
- La "seconda linea" si pone con necessità intermedie rispetto alle precedenti, ed include tutte le situazioni di persone in quarantena, affette da patologie fisiche o psichiche, portatrici di situazioni di fragilità o che richiedono particolare supporto.

Tra i sottogruppi ai quali prestare attenzione rientrano la popolazione carceraria, le persone con disabilità e loro familiari, i minori con disturbi o problemi familiari, le donne in fase peripartum, gli anziani soli. Vi è inoltre il problema del supporto ai lavoratori, che rientrano in situazioni di maggiore o minore esposizione al rischio in relazione alla

tipologia di impegno, ma che in genere risentono dei problemi legati ai cambiamenti organizzativi (es. lavoro agile) e alle prospettive occupazionali.

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

Poiché in Italia gli iscritti all'Ordine degli Psicologi ed inquadrati come professionisti sanitari sono oltre 100mila, la metà dei quali con specializzazione in psicoterapia, vi sono le risorse professionali qualificate per attuare questa strategia, potendo implementare l'attuale esiguo numero degli psicologi strutturati nel Servizio Sanitario Nazionale (6500 circa).

Modelli organizzativi: dallo Psicologo di base ai Servizi per le Attività Psicologiche

La pandemia ha messo in luce la carenza, assenza in alcuni casi, di una rete psicologica pubblica che si articoli nei contesti maggiormente strategici: sanità, scuola, servizi sociali e del welfare e ambiti lavorativi.

In questa sede ci soffermeremo sul primo ambito, quello sanitario, per ragioni di spazio e di pertinenza con la trattazione, è tuttavia evidente che se si vuole far tesoro della letteratura scientifica, delle esperienze ma anche delle indicazioni delle agenzie internazionali il mondo della scuola, i servizi sociali e il lavoro debbano prevedere la presenza di specifiche competenze di tipo psicologico, per attività di iniziativa e promozione e di risposta in collaborazione con le altre professionalità presenti (insegnanti, assistenti sociali, formatori, ecc.). Questo anche nel contesto di una revisione ed ammodernamento che dovrebbe interessare ad esempio il settore del welfare e dei servizi per l'impiego, anche sotto l'urgente spinta della pandemia.

Per quanto riguarda il comparto sanitario la necessità di dare risposte alla pandemia ancora in atto (ed ai suoi possibili sviluppi) deve congiungersi con una complessiva revisione del Sistema Sanitario per recuperare la sua capacità di leggere e rispondere ai bisogni di salute nell'ottica della "persona", cioè di una realtà integrata biopsicosociale.

In questo contesto la discussione in atto da anni sul potenziamento delle cure primarie dovrebbe indirizzare verso la definizione di modelli organizzativi ed operativi abbastanza omogenei nei criteri generali per mettere a sistema la collaborazione tra i Medici di Medicina Generale (MMG), gli Infermieri di famiglia (o di comunità), gli Psicologi di base e le altre figure sanitarie e sociosanitarie necessarie. Mentre per gli Infermieri il discorso è avviato da anni ed ha avuto una rapida accelerazione e definizione in questo periodo, il discorso dello Psicologo di base è più recente, anche se si sono accumulate diverse espe-

rienze significative e il Parlamento sta esaminando la definizione di una apposita legge. Il mandato di questo professionista è quello di occuparsi dell'ambito psicologico legato alle attività delle cure primarie, sia in modo proattivo (promozione di stili di vita salutari, empowerment, prevenzione del disagio psicologico), che intercettando il disagio psicologico e le problematiche psicologiche (atteggiamenti, comportamenti, relazioni, gestione dello stress) legate a disturbi funzionali e alle patologie fisiche, con particolare riferimento a quelle croniche, come previsto dal Piano nazionale delle Cronicità. In tal modo lo Psicologo di base completa le possibilità operative del MMG e dell'Infermiere di comunità (e delle altre figure) in una ottica di intervento integrato sulla dimensione biologica, psicologica e relazionale.

Rispetto alla pandemia

In questa fase ancora di pandemia gli interventi psicologici di base dovrebbero poggiare sull'attivazione delle forme di reclutamento possibili (vedi USCA) con l'obiettivo di valutare e monitorare lo stress Covid-correlato (es. esposizione al contagio, familiari malati o deceduti), avversità secondarie (es. problemi economici), effetti psicosociali (ansia, depressione, problemi psicosomatici, disturbi del sonno, situazione di conflitti e violenze), indici di vulnerabilità (es. condizioni sociali, condizioni psicofisiche preesistenti).

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

Per quanto riguarda le prestazioni psicologiche a distanza sono state emanate delle Linee di Indirizzo da parte del Consiglio Nazionale Ordine Psicologi e dell'Istituto Superiore di Sanità, mentre per le prestazioni di teleassistenza integrate mediche e psicologiche per le persone in quarantena o in situazioni di particolari bisogni esistono le indicazioni dell'Istituto Superiore di Sanità basate su una triplice stratificazione di necessità assistenziali (47).

Un tema peculiare è quello dello stress lavorativo e del forte rischio di burnout del personale sanitario. Basti pensare al numero dei deceduti tra i sanitari in Italia (oltre 200) e che la presidente degli Infermieri italiani ha scritto al Ministro della Salute per chiedere un aiuto psicologico ai professionisti. In relazione a questa emergenza l'Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro (INAIL) in collaborazione con l'Ordine degli Psicologi ha predisposto una metodologia di intervento psicologico per gli operatori sanitari.

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

connessi alla salute e dagli interventi sanitari in generale.

Un grave handicap è la mancanza di un modello organizzativo in grado di ottimizzare le pur carenti risorse psicologiche presenti nel SSN al fine di metterle in condizione di erogare gli interventi articolati previsti dai Livelli Essenziali di Assistenza (CNOP 2018) e che vanno molto al di là dei tradizionali settori della “salute mentale” e delle dipendenze. Sul modello di quanto realizzato per le professioni sanitarie è indispensabile a livello aziendale un coordinamento delle competenze psicologiche per la progettazione e la distribuzione delle attività ai diversi livelli (ospedale, servizi specialistici, strutture intermedie, distretti) e rispetto ai diversi aspetti di salute, mediante la creazione di Servizi per le Attività Psicologiche in tutte le aziende sanitarie ed ospedaliere.

La pandemia Covid-19, di eccezionale livello per le sue interconnesse implicazioni sulla vita e sul benessere delle persone, sul funzionamento dei servizi sanitari e sull'economia di tutte le nazioni, impone la necessità di adottare una visione non riduzionista, che non esamini e affronti i problemi in modo separato e parcellare, ma che sia in grado di leggere la complessità del fenomeno. Da questo punto di vista, avere chiaro il nesso tra aspetti biomedici, psicologici e sociali - peraltro già illuminati da ampie evidenze (32, 48, 49) - risulta essenziale se si vuole vincere la sfida e consentire una ripartenza che potrà avvenire solo su nuove basi, scientifiche e di governo su scala sovranazionale.

A questo fine, crediamo sia utile partecipare e sostenere i programmi di ricerca che propongono un approccio multidisciplinare allo studio della pandemia e dei suoi molteplici e interconnessi effetti globali (50).

Conclusioni

La pandemia Covid-19 - per il suo eccezionale livello di coinvolgimento delle popolazioni delle nazioni più ricche e tecnologicamente avanzate, che sperimentano inedite esperienze di mortalità diffusa, di paura e di isolamento sociale, per le notevoli difficoltà che incontrano i servizi sanitari a far fronte all'emergenza e per l'incertezza sull'evoluzione della pandemia e sulle sue pesanti ricadute economiche su scala globale - richiede un cambiamento nell'approccio alla prevenzione e alla cura dell'infezione, basato sull'integrazione delle scienze e delle professioni biomediche e psicologiche. Indagini sulla popolazione italiana in corso di pandemia, che abbiamo analizzato in un precedente lavoro (51) hanno mostrato un diffuso stato di malessere psichico che, in base alle pluridecennali evidenze scientifiche e cliniche sulle relazioni tra stati mentali ed efficienza del sistema immunitario, che abbiamo passato in rassegna in questo lavoro, plausibilmente indebolisce la resistenza degli individui e della popolazione all'infezione da SARS-CoV-2. L'Italia può mettere in campo una grande forza, rappresentata da decine di migliaia di psicologi e psicoterapeuti che, in quanto operatori sanitari, possono essere impiegati, a fianco della medicina del territorio e ospedaliera, nelle cure primarie e nella promozione

della resilienza dei cittadini e degli stessi operatori sanitari, sottoposti a un micidiale stress lavorativo che contempla anche una minaccia per la propria vita. Un'integrazione su larga scala tra medicina e psicologia che, se attuata, fornirà un nuovo formidabile impulso al miglioramento della cura della salute umana, anche in questo momento gravido di pericoli (52).

Bibliografia

1. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(16): 1564-1567. DOI: 10.1056/NEJMc2004973
2. Li LY, Wu W, Chen S, et al. Digestive system involvement of novel coronavirus infection: prevention and control infection from a gastroenterology perspective. *J. Dig. Dis.* 2020; 21(4): 199-204. DOI: 10.1111/1751-2980.12862
3. Al Huraimel K, Alhosani M, Kunhabdulla S, Stietiya MH. SARS-CoV-2 in the environment: Modes of transmission, early detection and potential role of pollutions. *Sci Total Environ.* 2020; 744:140946. doi:10.1016/j.scitotenv.2020.140946
4. Deng Y, Liu W, Liu K. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* 2020; 5(4): 536-544. DOI: 10.1038/s41564-020-0695-z
5. Terpos E, Ntanasitis-Stathopoulos I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am. J. Hematol.* 2020 [Epub ahead of print] DOI: 10.1002/ajh.25829. doi:10.1002/ajh.25829
6. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323(11): 1061-1069. [Epub ahead of print] DOI: 10.1001/jama.2020.1585
7. Xu YH, Dong JH, An WM, et al. Clinical and computed tomographic imaging features of novel coronavirus pneumonia caused by SARS-CoV-2. *J. Infect.* 2020; 80(4): 394-400. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.02.017
8. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* 2020 [Epub ahead of print] DOI: 10.1093/cid/ciaa248
9. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. *J. Clin. Invest.* 2020; 130(5): 2620-2629. DOI: 10.1172/JCI137244
10. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2018; 18(2): 134-147. DOI: 10.1038/nri.2017.105
11. Van Avondt K, Hartl D. Mechanisms and disease relevance of neutrophil extracellular trap formation. *Eur. J. Clin. Invest.* 2018; 48 Suppl 2: e12919. DOI: 10.1111/eci.12919
12. Grégoire M, Uhel F, Lesouhaitier M, et al. Impaired efferocytosis and neutrophil extracellular trap clearance by macrophages in ARDS. *Eur. Respir. J.* 2018; 52: 1702590. DOI: 10.1183/13993003.02590-2017
13. Ding Y, Wang H, Shen H. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *J. Pathol.* 2003; 200(3): 282-289. DOI: 10.1002/path.1440
14. Ader R. (ed) *Psychoneuroimmunology*. Fourth ed. San Diego: Academic Press 2007.
15. Bottaccioli F, Bottaccioli AG. *Psiconeuroendocrinoimmunologia e scienza della cura integrata*. Il Manuale. Milano; Edra, 2017.
16. Bottaccioli AG, Bottaccioli F, Minelli A. Stress and the psyche-brain-immune network in psychiatric

- diseases based on psychoneuroendocrineimmunology: a concise review. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2019; 1437(1): 31-42. DOI: 10.1111/nyas.13728
17. EEA. Air quality in Europe – 2019 Report. Luxembourg: Publications Office of the European Union 2019
 18. Yang L., Li C. and Tang X. The Impact of PM2.5 on the Host Defense of Respiratory System. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2020; 8: 91. DOI: 10.3389/fcell.2020.00091
 19. Wu X, Nethery RC, Sabath MB, Braun D, Dominici F. Exposure to air pollution and COVID-19 mortality in the United States. *medRxiv*, 2020.04.05.20054502. DOI: 10.1101/2020.04.05.20054502
 20. ARPA. Sito dell'Agenzia Regionale Protezione Ambiente Lombardia. Testo disponibile al sito: <https://www.arpalombardia.it/>, visitato il 24/05/2020
 21. Coccia M. Factors determining the diffusion of COVID-19 and suggested strategy to prevent future accelerated viral infectivity similar to COVID. *Sci Total Environ.* 2020; 729:138474. doi:10.1016/j.scitotenv.2020.138474
 22. Fattorini D, Regoli F. Role of the chronic air pollution levels in the Covid-19 outbreak risk in Italy. *Environ Pollut.* 2020; 264:114732. doi:10.1016/j.envpol.2020.114732
 23. Salazar N, Valdés-Varela L, González S, Gueimonde M, de Los Reyes-Gavilán CG. Nutrition and the gut microbiome in the elderly. *Gut Microbes.* 2017; 8(2): 82-97. DOI: 10.1080/19490976.2016.1256525
 24. Maggini S, Pierre A, Calder PC. Immune Function and Micronutrient Requirements Change over the Life Course. *Nutrients* 2018; 10(10): 1531. DOI: 10.3390/nu10101531
 25. Liang T. (ed). Manuale di Prevenzione e Trattamento COVID-19. Compilato secondo l'esperienza clinica. Testo disponibile al sito: [https://gmcc.alibabadocor.com/prevention-manual/reader?pdf=Handbook%20of%20COVID-19%20Prevention%20and%20Treatment%20\(Standard\)-Italian.pdf&opt=read&version=standard&language=it&content_id=](https://gmcc.alibabadocor.com/prevention-manual/reader?pdf=Handbook%20of%20COVID-19%20Prevention%20and%20Treatment%20(Standard)-Italian.pdf&opt=read&version=standard&language=it&content_id=), visitato il 24/05/2020.
 26. Jiménez-Pavón D, Carbonell-Baeza A, Lavie CJ. Physical exercise as therapy to fight against the mental and physical consequences of COVID-19 quarantine: Special focus in older people. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2020 [Epub ahead of print] DOI: 10.1016/j.pcad.2020.03.009
 27. Schmidt T, van Mackelenbergh M, Wesch D, Mundhenke C. Physical activity influences the immune system of breast cancer patients. *J. Cancer Res. Ther.* 2017; 13(3): 392-398. DOI: 10.4103/0973-1482.150356
 28. Abd El-Kader SM, Al-Shreef FM. Inflammatory cytokines and immune system modulation by aerobic versus resisted exercise training for elderly. *Afr. Health Sci.* 2018; 18(1): 120-131. DOI: 10.4314/ahs.v18i1.16
 29. Arsenis NC, You T, Ogawa EF, Tinsley GM, Zuo L. Physical activity and telomere length: Impact of aging and potential mechanisms of action. *Oncotarget*, 2017; 8(27), 45008-45019. DOI: 10.18632/oncotarget.16726
 30. Cao W, Fang Z, Hou G, Han M, Xu X, Dong J, Zheng J. The psychological impact of the COVID-19 epidemic on college students in China. *Psychiatry Res.* 2020; 287: 112934
 31. 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(4): 965. DOI: 10.3390/jcm9040965
 32. Bottaccioli F, Bottaccioli AG. Psychoneuroendocrineimmunology and science of integrate care. *The Manual*. Milano: Edra 2020.
 33. Cole SW, Levine ME, Arevalo JM, Ma J, Weir DR, Crimmins EM. Loneliness, eudaimonia, and the human conserved transcriptional response to adversity. *Psychoneuroendocrinology*, 2015; 62: 11-17. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.07.001

34. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018; 14(10): 576-590. DOI: 10.1038/s41574-018-0059-4
35. Udell JA, Steg PG, Scirica BM, et al. Living alone and cardiovascular risk in outpatients at risk of or with atherothrombosis. *Arch. Intern. Med.* 2012; 14: 1086-1095. DOI: 10.1001/archinternmed.2012.2782
36. Beller J, Wagner A. Loneliness, social isolation, their synergistic interaction, and mortality. *Health Psychol.* 2018; 37(9): 808-813. DOI: 10.1037/hea0000605
37. Holt-Lunstad J, Smith TB, Baker M, Harris T, Stephenson D. Loneliness and social isolation as risk factors for mortality: a meta-analytic review. *Perspect. Psychol. Sci.* 2015; 10(2), 227-237. DOI: 10.1177/1745691614568352
38. Pariante CM. Why are depressed patients inflamed? A reflection on 20 years of research on depression, glucocorticoid resistance and inflammation. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2017; 27(6): 554-559. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2017.04.001
39. Gialluisi A, Bonaccio M, Di Castelnuovo A, et al. Lifestyle and biological factors influence the relationship between mental health and low-grade inflammation. *Brain Behav. Immun.* 2020; 85: 4-13. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.04.041
40. Leday GGR, Vértés PE, Richardson S, et al. Replicable and Coupled Changes in Innate and Adaptive Immune Gene Expression in Two Case-Control Studies of Blood Microarrays in Major Depressive Disorder. *Biol. Psychiatry.* 2018; 83(1), 70-80. DOI: 10.1016/j.biopsych.2017.01.021
41. IASC Reference Group on Mental Health and Psychosocial Support in Emergency Settings. Gestire la salute mentale e gli aspetti psicosociali dell'epidemia di COVID-19. Testo disponibile al sito: <https://interagencystandingcommittee.org/system/files/2020-03/IASC%20Interim%20Briefing%20Note%20on%20COVID-19%20Outbreak%20Readiness%20and%20Response%20Operations%20-%20MHPSS.%20%28Italian%29.pdf>, visitato il 24/05/2020.
42. Dossett ML, Fricchione GL, Benson H. A New Era for Mind-Body Medicine. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(15): 1390-1391. DOI: 10.1056/NEJMp1917461
43. Kim S.W. and Su K.P. Using psychoneuroimmunity against COVID-19. *Brain Behav Immun.* 2020 [Epub ahead of print] DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.025
44. Villalba DK, Lindsay EK, Marsland AL, et al. Mindfulness training and systemic low-grade inflammation in stressed community adults: Evidence from two randomized controlled trials. *PLoS One* 2019; 14(7): e0219120. DOI: 10.1371/journal.pone.0219120
45. Bower JE, Irwin MR. Mind-body therapies and control of inflammatory biology: A descriptive review. *Brain Behav. Immun.* 2016; 51: 1-11. DOI: 10.1016/j.bbi.2015.06.012
46. Zhang X, Lei B, Yuan Y, et al. Brain control of humoral immune responses amenable to behavioural modulation. *Nature* 2020; 581(7807): 204-208. DOI: 10.1038/s41586-020-2235-7
47. Istituto Superiore di Sanità. Indicazioni ad interim per servizi assistenziali di telemedicina durante l'emergenza sanitaria COVID-19. Testo disponibile al sito: <https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID-19+n.+12+telemedicina.pdf/37b4b856-603a-76c1-1b85-5ff9c662bbb-b?t=1586860608120>, visitato il 24/05/2020.
48. Lazzari D. *La Psiche tra Salute e Malattia. Evidenze ed epidemiologia.* Milano: Edra 2019.
49. McEwen CA, McEwen BS. Social Structure, Adversity, Toxic Stress, and Intergenerational Poverty: An Early Childhood Model. *Annu. Rev. Sociol.* 2017; 43, 445-472. DOI: 10.1146/annurev-soc-060116-053252
50. Holmes EA, O'Connor RC, Perry VH, et al. Multidisciplinary research priorities for the COVID-19

- pandemic: a call for action for mental health science. *Lancet Psychiatry*, 2020; 7(6): 547-560. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30168-1
51. Lazzari D, Bottaccioli AG, Bottaccioli F. Letter to the Editor: Kim, S.-W., Su, K.-P. (2020) Using psychoneuroimmunity against COVID-19, *Brain, Behavior, and Immunity* 2020, doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.025>. *Brain Behav. Immun.* DOI: 10.1016/j.bbi.2020.05.036
 52. Bottaccioli AG, Lazzari D, Bottaccioli F. Promoting the Resilience of the Italian Population Against SARS-CoV-2, *Frontiers in Psychiatry* 2021; published online 16 February 2021 <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.560017>

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno