

COVID-19 tra inquinamento e clima

Le malattie allergiche e immunologiche del bambino in era COVID-19

A cura della Commissione Nuove Tecnologie Digitali della SIAIP
Auro Della Giustina¹, Maria Antonia Brighetti²,
Alessandro Di Menno di Bucchianico³, Stefano Pattini⁴, Ifigenia Sfika⁵,
Alessandro Travaglini², Velia Malizia⁶, Salvatore Tripodi⁷ (coordinatore)

¹ Pediatria di Famiglia, Parma; ² Aerobiologo, Dipartimento di Biologia Università di Roma "Tor Vergata", Roma; ³ Chimico, Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale (ISPRA), Roma; ⁴ Allergologo-Clinico Immunologo, Unità di Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena; ⁵ Allergologo-Clinico Immunologo, Roma; ⁶ Istituto per la Ricerca ed Innovazione Biomedica (IRIB), Consiglio Nazionale della Ricerca (CNR), Palermo; ⁷ Allergologo, Servizio di Allergologia, Policlinico Casilino, Roma

INTRODUZIONE

L'epidemia da COVID-19, poi dichiarata dall'OMS pandemia l'11 marzo 2020 ¹, ha travolto l'intero pianeta Terra coinvolgendo inevitabilmente anche l'attuale dibattito tra inquinamento e salute. Il 20 marzo 2020 la Società Italiana Aerosol (IAS) ha emesso un Comunicato Ufficiale per chiarire la propria posizione riguardo un possibile collegamento tra inquinamento ambientale da particolato (PM) e diffusione della recente pandemia da COVID-19: IAS sottolineava la necessità di indagini più estese e approfondite e, secondo le conoscenze attuali, considerava priva di ogni evidenza scientifica la conseguente raccomandazione di ridurre l'inquinamento ambientale come mezzo per combattere il contagio da COVID-19 ². Tale Comunicato della IAS faceva di poco seguito ad un *Position Paper*, a firma della Società Italiana di Medicina Ambientale (SIMA), in collaborazione con alcuni ricercatori dell'Università Aldo Moro di Bari e altri del Centro Interdipartimentale di ricerca industriale, fonti rinnovabili, ambiente, mare ed energia dell'Università di Bologna, secondo il quale l'iniziale velocità di aumento dei contagi in alcune zone del Nord Italia era con ogni probabilità da mettere in relazione proprio con l'inquinamento da particolato atmosferico: il *Position Paper* concludeva suggerendo di tenere conto di questo contributo onde sollecitare misure

restrittive atte proprio a contenere l'inquinamento stesso ³. Tale convinzione è stata successivamente rafforzata da uno studio (pubblicato nella forma del *preprint*) che indicava la presenza del coronavirus SARS-Cov-2 su campioni di PM₁₀ raccolti nell'area di Bergamo tra febbraio e marzo 2020 ⁴ e da ulteriori pubblicazioni che sostenevano la presenza di una elevata relazione tra il numero di casi COVID-19 e lo stato di inquinamento da PM₁₀ delle provincie italiane, tra le più inquinate d'Europa ⁵, identificando quale vettore del virus anche il particolato atmosferico, responsabile quindi di aumentarne la diffusione ⁶. In pratica SIMA e collaboratori concludevano in modo esattamente opposto a quanto avrebbe poi scritto la IAS. D'altronde va considerato che la frazione fine del particolato aerodisperso è normalmente costituita, in parte, da componenti naturali inorganici, organici e biologici: allo spray marino, ai detriti organici e alle emissioni vulcaniche si aggiungono frammenti di insetti e particelle rilasciate dalle piante sotto forma di semi, pollini, spore fungine, cere di foglie e resine. Le particelle di bioaerosol più piccole includono singoli batteri, protozoi, alghe e anche i virus. I batteri e i virus si trovano solitamente legati ad altri granuli di materiale particolato, mentre le altre componenti possono esistere come singole particelle ⁷. I bioaerosol sono definiti come "aerosol che comprendono par-

CORRISPONDENZA

Auro Della Giustina
aurodella@alice.it

Conflitto di interessi: gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

Come citare questo articolo: Della Giustina A, Brighetti MA, Di Menno di Bucchianico A, et al. COVID-19 tra inquinamento e clima. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2020;34(Suppl.1):20-25.

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

ticelle di origine o attività biologica che possono influenzare gli esseri viventi attraverso infettività, allergenicità, tossicità, processi farmacologici o di altro tipo⁸.

D'altronde fenomeni come l'inquinamento dell'aria, così come le variazioni climatiche in generale, vengono da tempo ritenuti fattori in grado di influenzare la diffusione delle malattie infettive⁹⁻¹². Gli agenti patogeni, in determinate condizioni, possono infatti essere veicolati attraverso il particolato atmosferico. Tale possibilità, nonché la teorica capacità di conservare l'originale infettività, sono tuttavia strettamente legate al tipo di antigene in causa; parlando di virus esistono infatti vari fattori strutturali che incidono su tali aspetti (tipo di virus, a DNA, a RNA, a singolo o doppio filamento, virus incapsulati o meno).

COMPONENTE CLIMATICA

È ormai accertato che per la sopravvivenza, la riproduzione, la distribuzione e la trasmissione di agenti patogeni come virus, batteri, germi, parassiti e funghi siano necessarie condizioni climatiche adeguate. Sono proprio i fattori meteorologici, attraverso le alternanze di diverse variabili, tra cui la temperatura, i venti, l'umidità e le precipitazioni, ad esercitare una duplice influenza sui patogeni: da un lato condizionandone direttamente la sopravvivenza, la riproduzione e il ciclo di vita, dall'altro in modo indiretto, incidendo sul loro habitat e sull'ambiente in generale¹³.

Bassi tassi di umidità e temperature fredde, ad esempio, sembrano incidere in modo rilevante ogni anno sulla sopravvivenza e la diffusione di diversi virus respiratori: tipico esempio sono i virus influenzali, la cui diffusione è significativamente aumentata¹⁴⁻¹⁶.

Il tasso di umidità influenza la trasmissione delle patologie infettive delle vie aeree attraverso tre meccanismi: 1. azione diretta sull'ospite: una bassa umidità relativa renderebbe l'organismo ospite più suscettibile alle infezioni da parte dei virus respiratori; respirare aria secca causerebbe essiccazione della mucosa nasale, provocando danni epiteliali tramite un'azione lesiva sulla mucosa stessa; 2. azione sulle particelle virali: un'elevata umidità relativa andrebbe a compromettere la stabilità del virus stesso e quindi la sua capacità di replicazione e diffusione¹⁷; 3. l'umidità influenza la modalità e l'efficacia di diffusione delle goccioline respiratorie (*droplet*) attraverso le quali i virus si propagano nell'aria: a basso tasso di umidità goccioline con diametro aerodinamico inferiore a 5 µm possono rimanere sospese per un lungo periodo di tempo, aumentando così l'opportunità di trasmissione dei virus in causa¹⁸.

Anche il vento può talora rivestire un ruolo importante: alcuni studi hanno infatti evidenziato come agenti patogeni possano diffondersi dalle regioni endemiche ad altre regioni attraverso tempeste di vento e polvere, come nel caso di focolai di influenza aviaria sviluppatasi in alcune regioni sottovento, proprio durante la stagione delle tempeste di polvere, o il trasporto dall'Asia alle Americhe dei virus dell'influenza umana durante i mesi invernali¹⁰.

Le variazioni climatiche svolgono anche un ruolo fondamentale nell'influenzare i modelli delle attività e dei comportamenti umani, come ad esempio occupazioni stagionali, migrazioni, stili di vita, ed

esercizio fisico¹⁹; tutti fattori che, a loro volta, possono arrivare ad influenzare in modo significativo i modelli di trasmissione di tali malattie. Si ritiene ad esempio che in Europa la prevalenza stagionale dell'influenza sia in gran parte correlata all'abitudine delle persone di trascorrere più ore della giornata in ambienti chiusi durante l'inverno²⁰.

INQUINAMENTO

Esistono numerosi studi tendenti a dimostrare come alcuni inquinanti atmosferici, quali il materiale particolato (PM), il diossido di azoto (NO₂) e il monossido di carbonio (CO), facilitino direttamente la longevità e la diffusione dei virus specie se in condizioni climatiche favorevoli^{21,22}. Un'analisi epidemiologica del 2017 ha dimostrato come alti livelli di particolato di alcune zone urbane incidono in modo significativo sulla mortalità per cause cardiopolmonari, determinando tra l'altro un'alterazione delle difese immunitarie e favorendo quindi la suscettibilità verso le infezioni respiratorie²³. In effetti, è noto che l'inquinamento atmosferico da PM_{2,5} dopo dieta, fumo, ipertensione e diabete è uno dei fattori di rischio più importanti per la salute e causa ogni anno 2,9 milioni di morti in tutto il mondo²⁴: l'esposizione all'inquinamento atmosferico aumenta il rischio di patologie respiratorie e infezioni acute delle vie respiratorie in soggetti vulnerabili²⁵.

Sta di fatto che sebbene diversi studi abbiano dimostrato un certo nesso tra diffusione di virus ed alti tassi di inquinamento atmosferico, ipotizzando un ruolo specifico del particolato (PM₁₀ e PM_{2,5}) nella diffusione sia di epidemie influenzali umane^{10,26,27} sia della passata influenza aviaria¹⁰, sia di malattie causate dal virus respiratorio sinciziale²⁸, sia del morbillo²⁹, rimangono tuttavia ancora da accertare quali siano i meccanismi patogenetici che causano tali effetti: in pratica ancora poco si sa su come l'esposizione a inquinanti atmosferici possa arrivare a influenzare in termini di maggiore incidenza e/o gravità la comparsa e diffusione di alcune malattie respiratorie virali³⁰. Già durante l'epidemia di SARS-CoV-1 uno studio aveva mostrato come l'inquinamento atmosferico fosse associato a un aumentato rischio di morte per SARS-CoV-1³¹: il virus SARS-CoV-1 pareva aver trovato nelle particelle inquinanti dell'aria un ambiente ideale per sopravvivere più a lungo ed aumentare la propria aggressività; le regioni cinesi che presentavano tassi di inquinamento più elevati avevano mostrato un maggiore tasso di mortalità³¹. Un recente articolo sulla caratterizzazione del PM ha mostrato che la maggior parte dei microrganismi inalabili trovati nel PM (compresi anche funghi, batteri e virus a DNA) erano associati al suolo e non risultavano patogeni per l'uomo³².

COVID-19

A livello mondiale, la variazione del tasso di crescita di COVID-19 è fortemente associata a temperatura e umidità: l'epidemia si diffonde più rapidamente a temperature medie che si aggirano intorno ai 5°C e umidità specifica compresa tra 0,6 e 1,0 kPa; differenze tra nazioni nei livelli di inquinamento atmosferico, di densità abitativa, e di inve-

stimento pubblico nel sistema sanitario non sembrano avere effetti significativi sulla crescita dell'epidemia³³. Da questi presupposti ci si potrebbe attendere che questo sia potuto accadere anche in Italia durante l'attuale pandemia di COVID-19, ove l'inquinamento atmosferico andrebbe a influenzare la malattia con la sua doppia azione di veicolo e di impulso: potremmo insomma chiederci se il rapido diffondersi del COVID-19 in regioni inquinate del Nord, come la Lombardia e l'Emilia Romagna, specie se confrontato con regioni del Centro Sud, possa essere stato favorito da maggiori tassi di inquinamento e/o condizioni climatiche differenti. I dati sembrerebbero contrastanti. Nelle diverse regioni d'Italia il rischio epidemico risulta invece fortemente correlato con diversi indicatori, quali inquinamento atmosferico da PM₁₀, temperatura invernale, mobilità, densità e anzianità della popolazione, densità di strutture ospedaliere e densità abitativa³⁴.

Per quanto riguarda il PM, tuttavia, pare comunque al momento difficile che, anche qualora l'attuale virus SARS-CoV-2 venga ritrovato e trasportato dal particolato atmosferico, la carica infettiva del virus stesso possa rimanere inalterata specie se trasportata per lungo tempo e per lunghe distanze. In tale evenienza, infatti, le *droplet* subirebbero un processo di evaporazione che ne inattiverebbe fatalmente i virus presenti all'interno; c'è inoltre da aggiungere che, secondo alcuni autori, proprio la composizione chimica del PM stesso potrebbe arrivare ad inattivare il virus^{10,26,27,35}. Anche nella premessa di un lavoro, molto citato, dell'università di Harvard sull'associazione tra le concentrazioni di PM_{2.5} e la mortalità da COVID-19 negli Stati Uniti, si riteneva che l'esposizione al particolato fine potesse aggravare i sintomi delle infezioni virali in considerazione dell'influenza negativa che esercita sulle vie respiratorie e sul sistema cardiovascolare: sulla base di dati raccolti in circa 3.000 teorie negli Stati Uniti fino al 22 aprile 2020, lo studio mostra che l'aumento di solo 1 µg/m³ nella concentrazione in aria del PM_{2.5} è associato a un aumento del 15% nel tasso di mortalità da COVID-19³⁶.

Tuttavia, non c'è ancora alcuna indicazione circa il ruolo del particolato (PM) nel meccanismo di dispersione del virus, né della sua diffusione attraverso l'aria³⁷.

Lo studio SIMA voleva invece dimostrare proprio un ruolo primario dell'inquinamento nella propagazione di COVID-19, pur mancando al momento evidenze scientifiche che dimostrino inconfutabilmente che un'aria maggiormente inquinata possa essere considerato un fattore aggiuntivo di diffusione e/o mortalità per COVID-19. Pare altresì innegabile che l'inquinamento atmosferico rappresenti comunque una causa di infiammazione prolungata delle vie aeree, con conseguente iperattivazione del sistema immunitario nonché azione diretta sulla funzionalità delle ciglia vibratili e sugli endoteli. In particolare si è osservata un'altissima mortalità per COVID-19 in età senile; nell'anziano, la presenza di altre comorbidità va talora a intaccare ulteriormente sia le difese delle ciglia vibratili che delle vie aeree in generale, ulteriormente indebolite, oltre che dall'età, proprio dall'esposizione cronica all'inquinamento atmosferico, e tutto ciò potrebbe facilitare l'invasione del SARS-CoV-2, consentendogli di raggiungere agevolmente le vie aeree e da lì, complice il sistema immunitario già disregolato e debole, condurre a gravi complicanze e, talora, come vediamo quotidianamente, all'*exitus*⁵.

D'altra parte, c'è da aggiungere che un evento così inatteso, come l'attuale epidemia di COVID-19, diventata poi pandemia, ha fatto sì che il fenomeno sia stato in parte sottovalutato e quindi mal gestito nelle cruciali fasi iniziali, dove la diffusione e la trasmissione del virus, specie in talune zone, è parsa incontrollata, complici anche alcune peculiarità del virus stesso. Il SARS-CoV-2 è un virus a RNA positivo la cui trasmissione tra esseri umani avviene principalmente attraverso le goccioline (*droplet*) di maggiori dimensioni (e cioè > 5 µm) emesse da persone infette che si trovino entro i 2 metri di distanza, sebbene sia teoricamente ammesso il contagio anche dopo aver toccato superfici contaminate³⁸. Rimane invece oggetto di discussione, interesse e preoccupazione il ruolo delle micro-goccioline (*droplet nuclei* – chiamate anche "bioaerosol"), in quanto sembra siano prodotte in gran numero sia durante tosse e starnuti sia anche in condizioni di respirazione normale: la nuvola di bioaerosol carica di goccioline patogene arriva a spostarsi fino a 7-8 metri, in funzione della fisiologia del singolo paziente e delle condizioni ambientali, ed essendo di dimensioni assai ridotte, potrebbe rimanere in sospensione in atmosfera per lungo tempo, arrivare teoricamente ad essere inalata anche da persone poste non nelle immediate vicinanze, nonché, secondo alcuni, interagire con il particolato già presente in atmosfera³⁹.

Il possibile ruolo del bioaerosol è stato recentemente dimostrato in uno studio cinese sul contagio di più persone che stavano nella stessa sala di un ristorante, pur di ampia metratura, e ben distanziati tra loro, secondo cui la diffusione del SARS-CoV-2 è stata determinata dal flusso dell'aria condizionata⁴⁰. Un recente studio di van Doremalen⁴¹ avrebbe poi dimostrato che la capacità del SARS-CoV-2 di rimanere vitale per periodi anche discretamente lunghi, sia sotto forma di aerosol, sia depositato su vari tipi di superficie, sarebbe comunque molto influenzata dalle condizioni ambientali (temperatura, irraggiamento, ventilazione, umidità), nonché dal substrato ove il virus si va a depositare. Al riguardo, prove effettuate in laboratorio, avrebbero dimostrato una permanenza media del virus in bioaerosol (creato ad hoc) di circa 60 minuti. E un ulteriore recentissimo studio di Zhu et al.⁴², partendo proprio dal lavoro di van Doremalen⁴¹, ha evidenziato un'associazione positiva tra alte concentrazioni di alcuni dei principali inquinanti atmosferici (PM_{2.5}, PM₁₀, CO, NO₂ e O₃) e casi di COVID-19 confermati quotidianamente in 120 città della Cina. I risultati di questo studio paiono così allinearsi con altri della letteratura precedente che volevano dimostrare come l'inquinamento atmosferico sia strettamente correlato alle infezioni respiratorie causate da microrganismi. Se queste conclusioni venissero in futuro supportate da nuove e consolidate evidenze, andrebbero ad assumere importanti implicazioni di carattere pratico, in quanto significherebbe che arrivare a ridurre l'inquinamento atmosferico, specie in quelle regioni con elevata concentrazione di PM_{2.5}, PM₁₀, CO, NO₂ e O₃, potrebbe essere utile non solo per il controllo e la prevenzione del COVID-19, ma anche più in generale di molte malattie respiratorie infettive.

L'emergenza sanitaria scatenata a livello planetario dalla pandemia COVID-19 ha determinato la mobilitazione di tutti i settori della ricerca scientifica nel tentativo di conoscere a fondo il virus e l'ambiente in cui vive, comprendendone i meccanismi di sopravvivenza e contagio

in modo da combatterlo efficacemente: in queste ultime settimane, sono stati diffusi online contributi sotto forma di *pre-print* (senza *peer-review*); tra questi molti si occupano di analisi di dati sulla relazione tra i livelli di inquinamento atmosferico e l'epidemia di COVID-19. Consultando la letteratura scientifica, non si può non notare come spesso studi diversi associno ai medesimi cambiamenti di condizioni climatiche rischi differenti per la salute; una possibile ragione di ciò potrebbe essere la limitazione delle attuali conoscenze riguardo i reali effetti sulla salute indotti dai cambiamenti climatici, qualora i tre fondamentali aspetti delle malattie infettive (patogeni, ospiti e trasmissione) vengano influenzati in modi differenti.

Diverse sono le evidenze della relazione tra inquinamento dell'aria e salute umana. Sono infatti notevoli gli interrogativi che derivano dall'ipotesi di una stretta relazione tra inquinamento dell'aria e diffusione del COVID-19; similmente le possibili relazioni tra componenti biologiche dell'aerosol e diffusione del COVID-19. Si è ipotizzato che il particolato atmosferico possa essere un supporto (*carrier*) per la diffusione del virus per via aerea^{4,6}, ma questa ipotesi non sembra ancora aver trovato alcun riscontro sperimentale³⁷. Infatti, pur riconoscendo al PM la capacità di veicolare particelle biologiche (batteri, spore, pollini, virus, funghi, alghe, frammenti vegetali), attualmente non appare plausibile che i virus possano mantenere intatte le loro caratteristiche morfologiche e le loro proprietà infettive anche dopo una permanenza più o meno prolungata nell'ambiente outdoor. Temperatura, essiccamento e raggi UV danneggiano infatti l'involucro del virus e quindi la sua capacità di infettare. Ipotizzabile invece assegnare all'inquinamento un ruolo di cofattore implicato nei meccanismi di mortalità da COVID-19⁵: il 31,4% dei casi COVID-19 registrati in Italia presenta almeno una patologia prima della diagnosi, e il 61% dei decessi per i quali è disponibile la cartella clinica presentava 3 o più patologie preesistenti⁴³, ad indicare che patologie, anche associate all'inquinamento atmosferico, possono essere importanti fattori predisponenti. È un dato di fatto che l'esposizione al PM inneschi una risposta infiammatoria a livello polmonare, coinvolta nell'alterazione dell'omeostasi della fisiologia cardiovascolare; così come sembra che SARS-CoV-2 generi un rapido incremento di citochine infiammatorie, paragonabile a quello indotto dall'esposizione a breve termine al PM⁴⁴.

Nella valutazione degli studi, inoltre, occorre anche considerare che per una epidemia con contagio per via respiratoria il maggior determinante della diffusione sono la frequenza e la vicinanza dei contatti tra le persone. In tali condizioni, è più probabile che la correlazione tra inquinamento e contagi osservata in alcuni studi sia dovuta al fatto che le aree più inquinate sono anche quelle più densamente popolate dove il virus circola ovviamente con maggior facilità: la Pianura Padana è una delle aree maggiormente industrializzate in Italia, in cui le attività produttive sono sempre rimaste attive anche durante il *lockdown*, determinando un numero elevato di spostamenti e contatti. Questo fatto, da solo, può essere considerato il maggiore determinante dell'epidemia in quella regione. Inoltre, è ragionevole pensare che il distanziamento sociale, favorito dallo stesso blocco, abbia ridotto il contatto fisico, principale causa di contagio del COVID-19, rallen-

tando la velocità di trasmissione. In effetti, le misure attuate da molti paesi europei per fermare la diffusione di COVID-19 hanno portato a forti riduzioni del trasporto su strada in molte città e delle attività produttive. Sebbene ci si potesse aspettare una diminuzione delle concentrazioni di PM₁₀, non è ancora possibile osservare una riduzione consistente in tutte le città europee^{45,46}. Ciò è probabilmente dovuto al fatto che le fonti del particolato sono più varie, e le condizioni meteorologiche possono influire sulla loro presenza in atmosfera. Ne sono un esempio i picchi di PM₁₀ registrati alla fine del mese di marzo a Roma e in alcune città del nord Italia, con valori superiori allo stesso periodo dello scorso anno, nonostante le stringenti limitazioni imposte dal *lockdown*; la spiegazione avrebbe fondatezza meteorologica: nei giorni 26-30 marzo 2020, una depressione ciclonica ha trasportato sabbia del deserto nell'Italia centro-settentrionale con l'ausilio di venti provenienti dall'est europeo, depositando sulle centraline di rilevamento particolato di origine naturale⁴⁷.

La possibilità di trasmissione aumenta ulteriormente se si considera che anche i soggetti asintomatici possono veicolare il virus. È per questo che gli ambienti indoor rappresentano un potenziale luogo di facilitazione della trasmissione del coronavirus.

Il fatto che si tratti di un *nuovo virus*, in quanto sconosciuto al sistema immunitario dell'uomo, fa sì che non sia presente alcuna memoria immunologica nella popolazione, per cui chiunque è potenzialmente suscettibile di malattia e veicolo di infezione.

CONCLUSIONI

Il periodo di monitoraggio disponibile per l'indagine epidemiologica è ancora limitato per trarre conclusioni scientificamente solide in relazione ai moltissimi fattori che influenzano il tasso di crescita del contagio, e anche le conoscenze su COVID-19 sono ancora incomplete.

Le incertezze relative ai dati e alle metodologie utilizzate e le conclusioni discordanti tra i vari studi pubblicati dimostrano come sia ancora prematuro dare informazioni certe circa la diffusione e la vitalità del virus in una situazione in continua evoluzione.

Bibliografia

- 1 Ministero della Salute. <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioNotizieNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=4209>
- 2 Contini D, Perrino C., Gambaro A. 2020. Informativa sulla relazione tra inquinamento atmosferico e diffusione del COVID-19. Italian Aerosol Society, Bologna, 20/03/2020, available at: <http://www.iasaerosol.it>
- 3 Setti L, Passarini F, De Gennaro G, et al. Position Paper Relazione circa l'effetto dell'inquinamento da particolato atmosferico e la diffusione di virus nella popolazione. SIMA - Società Italiana di Medicina Ambientale marzo 2020a, pp. 1-5.
- 4 Setti L, Passarini F, De Gennaro G, et al. The potential role of Particulate matter in the spreading of COVID-19 in Northern Italy: first evidence-based research hypotheses, medRxiv 2020b.04.11.20061713. <https://doi.org/10.1101/2020.04.11.20061713>
- 5 Conticini B, Frediani D, Caro D. Can atmospheric pollution be considered

- a co-factor in extremely high level of SARS-CoV-2 lethality in Northern Italy? *Environ Pollut* 2020;261:114465. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114465>
- 6 Sanità di Toppi L, Sanità di Toppi L, Bellini E. Novel coronavirus: how atmospheric particulate affects our environment and health. *Challenges* 2020;11:6.
 - 7 U.S. EPA. Air Quality Criteria for Particulate Matter (Final Report, 2004). U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, EPA 600/P-99/002aF-bF, 2004.
 - 8 Hirst JM. Bioaerosols: introduction, retrospect and prospect. In: Cox CS, Wathes CM, eds. *Bioaerosols Handbook* Boca Raton, FL: Lewis Publishers 1995, pp. 1-10.
 - 9 Carugno M, Dentali F, Mathieu G, et al. PM10 exposure is associated with increased hospitalizations for respiratory syncytial virus bronchiolitis among infants in Lombardy, Italy. *Environ Res* 2018;166:452-7. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.06.016>
 - 10 Chen P-S, Tsai FT, Lin CK, et al. Ambient influenza and avian influenza virus during dust storm days and background days. *Environ Health Perspect* 2010;118:1211-6. <https://doi.org/10.1289/ehp.0901782>
 - 11 Després VR, Huffman JA, Burrows SM, et al. Primary biological aerosol particles in the atmosphere: a review. *Tellus B: Chemical and Physical Meteorology* 2012;64:15598. <https://doi.org/10.3402/tellusb.v64i0.15598>
 - 12 Sedlmaier N, Hoppenheidt K, Krist H, et al. Generation of avian influenza virus (AIV) contaminated fecal fine particulate matter (PM_{2.5}): genome and infectivity detection and calculation of immission. *Vet Microbiol* 2009;139:156-64. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.05.005>
 - 15 Lipsitch M. How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic. Center for Communicable Disease Dynamics, 2020. <https://ccdd.hsph.harvard.edu/will-COVID-19-go-away-on-its-own-in-warmer-weather/>
 - 14 Fuhrmann C. The effects of weather and climate on the seasonality of influenza: what we know and what we need to know. *Geography Compass* 2010;4/7: 718-30, <https://doi.org/10.1111/j.1749-8198.2010.00343.x>
 - 15 Shaman J, Kohn M. Absolute humidity modulates influenza survival, transmission, and seasonality. *PNAS* first published February 9, 2009. <https://doi.org/10.1073/pnas.0806852106>
 - 16 Tamerius J, Nelson MI, Zhou SZ, et al. Global influenza seasonality: reconciling patterns across temperate and tropical regions. *Environmental Health Perspectives* 2011;119:439-45. <https://doi.org/10.1289/ehp.1002383>
 - 17 Lowen AC, Mubareka S, Steel J, et al. Influenza virus transmission is dependent on relative humidity and temperature Version 2. *PLoS Pathog* 2007;3:1470-6.
 - 18 Weinstein RA, Kuehnert MJ, Hall CB. Transmission of influenza: implications for control in health care setting. *Clin Infect Dis* 2003;37:1094-101. <https://doi.org/10.1086/378292>
 - 19 Viboud C, Pakdaman K, Boëlle PY, et al. Association of influenza epidemics with global climate variability. *Eur J Epidemiol* 2004;19:1055-9 <https://doi.org/10.1007/s10654-004-2450-9>
 - 20 Lofgren E, Fefferman NH, Naumov YN, et al. Influenza seasonality: underlying causes and modeling theories. *J Virol* 2007;81:5429-36. <https://doi.org/10.1128/JVI.01680-06>
 - 21 Domingo JL, Rovira J. Effects of air pollutants on the transmission and severity of respiratory viral infections. *Environ Res* 2020;187:109650. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109650>
 - 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. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114732>
 - 23 Cieniewicz J, Jaspers I. Air pollution and respiratory viral infection. *Inhal Toxicol* 2007;19:1135-46. <https://doi.org/10.1080/08958370701665434>
 - 24 Health Effects Institute. 2019. State of Global Air 2019. www.stateofglobalair.org
 - 25 Su W, Wu X, Geng X, et al. The short-term effects of air pollutants on influenza-like illness in Jinan, China. *BMC Public Health* 2019;19:1319. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7607-2>
 - 26 Alonso C, Raynor PC, Davies PR, et al. Concentration, size distribution, and infectivity of airborne particles carrying swine viruses. *PLoS One* 2015;10:e0135675. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135675>
 - 27 Zhao Y, Richardson B, Takle E, et al. Airborne transmission may have played a role in the spread of 2015 highly pathogenic avian influenza outbreaks in the United States. *Sci Rep* 2019;9:11755. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47788-z>
 - 28 Ye Q, Fu JF, Mao JH, et al. Haze is a risk factor contributing to the rapid spread of respiratory syncytial virus in children. *Environ Sci Pollut Res Int* 2016;23:20178-85. <https://doi.org/10.1007/s11356-016-7228-6>
 - 29 Chen G, Zhang W, Li S, et al. Is short-term exposure to ambient fine particles associated with measles incidence in China? A multi-city study. *Environ Res* 2017;156:306-11. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.03.046>
 - 30 Mubareka S, Groulx N, Savory E, et al. Bioaerosols and transmission, a diverse and growing community of practice. *Front Public Health* 2019;7. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2019.00023>
 - 31 Cui Y, Zhang ZF, Froines J, et al. Air pollution and case fatality of SARS in the People's Republic of China: an ecologic study. *Environ Health* 2003;2:15. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-2-15>
 - 32 Cao C, Jiang W, Wang B, et al. Inhalable microorganisms in Beijing's PM_{2.5} and PM₁₀ pollutants during a severe smog event. *Environ Sci Technol* 2014;48:1499-507. <https://doi.org/10.1021/es4048472>
 - 33 Ficitola F, Rubolini D. Climate affects global patterns of COVID-19 early outbreak dynamics. *medRxiv* 2020.03.23.20040501; <https://doi.org/10.1101/2020.03.23.20040501>
 - 34 Pluchino A, Inturri G, Rapisarda A, et al. A Novel methodology for epidemic risk assessment: the case of COVID-19 outbreak in Italy. In: *arXiv e-prints*, 2020, pp. 2004.02739.
 - 35 Sooryanarain H, Elankumaran S. Environmental role in influenza virus outbreaks. *Annu Rev Anim Biosci* 2015;3:347-73. <https://doi.org/10.1146/annurev-animal-022114-111017>
 - 36 Wu X, Nethery RC, Sabath BM, et al. Exposure to air pollution and COVID-19 mortality in the United States: A nationwide cross-sectional study. *medRxiv* 2020.04.05.20054502. <https://doi.org/10.1101/2020.04.05.20054502>
 - 37 Bontempi E. First data analysis about possible COVID-19 virus airborne diffusion due to air particulate matter (PM): the case of Lombardy (Italy). *Environ Res* 2020;186:109639. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109639>
 - 38 WHO. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. Feb 21, 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> (accessed Feb 21, 2020).

- ³⁹ Bourouiba L. Turbulent gas clouds and respiratory pathogen emissions: potential implications for reducing transmission of COVID-19. *JAMA* 2020 Mar 26. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4756>
- ⁴⁰ Lu J, Gu J, Li K, et al. COVID-19 outbreak associated with air conditioning in restaurant, Guangzhou, China, 2020. *Emerg Infect Dis* 2020;26(7). <https://doi.org/10.3201/eid2607.200764>
- ⁴¹ van Doremalen N, Bushmaker T, Morris D, et al. Aerosol and surface stability of HCoV-19 (SARS-CoV-2) compared to SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020;382:1564-7. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>
- ⁴² Zhu Y, Xie J, Huang F, et al. Association between short-term exposure to air pollution and COVID-19 infection: evidence from China. *Sci Total Environ* 2020;727:138704. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138704>
- ⁴³ Epicentro 2020, <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-decessi-italia>
- ⁴⁴ Maffei G, DIMES Università di Bologna, CDR Ambiente, Prevenzione e Salute ARPAER
- ⁴⁵ SNPA, Sistema Nazionale per la Protezione dell'Ambiente. <https://www.snpambiente.it/2020/04/06/qualita-dellaria-e-COVID-19/>
- ⁴⁶ EEA, European Environmental Agency. Monitoring COVID-19 Impacts on Air Pollution (2020) Dashboard Prod-ID: DAS-217-en <https://www.eea.europa.eu/themes/air/air-quality-and-COVID19/monitoring-COVID-19-impacts-on-Google-Scholar>
- ⁴⁷ Amoroso A, Di Giosa AD, Ferrario ME, et al. L'effetto sulla qualità dell'aria nel Lazio dell'emergenza COVID-19 Analisi preliminare dei dati. ARPA Lazio SNPA 8 maggio 2020.