UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN FARMACIA

TESI DI LAUREA

Analisi del disturbo da stress post-traumatico durante pandemia di COVID-19 e possibili trattamenti

RELATORE: CHIAR.MO PROF.SSA CHILIN ADRIANA

LAUREANDA: CIUFFREDA SARA

ANNO ACCADEMICO: 2021-2022

Ai miei nonni

INDICE:

INTRODUZIONE 1

1. STRESS GENERALE 2

1.1 ASPETTI NEUROFISIOLOGICI DELLO STRESS 4

2. DISTURBI CORRELATI ALLO STRESS 7

2.1 STRESS E DISTURBI DEL SONNO: 7

2.2 STRESS E SISTEMA IMMUNITARIO 9

2.3 STRESS E MALATTIE DERMATOLOGICHE 10

2.4 STRESS E DISTURBI GASTROINTESTINALI 11

3. STRESS POST-TRAUMATICO 14

3.1 MECCANISMO FISIOLOGICO DELLO STRESS POST-TRAUMATICO 15

3.2 SINTOMI E DIAGNOSI 18

3.3 FATTORI DI RISCHIO E FATTORI PROTETTIVI: 20

4. L'EPIDEMIA DA SARS-COVID-19 22

4.1 COS'È SARS- CoV-2 24

4.2 TRASMISSIONE DEL VIRUS E SINTOMI 26

4.3 CONSEGUENZE A LUNGO TERMINE - COVID LUNGO 29

5. LA SALUTE MENTALE DURANTE L'EPIDEMIA DEL COVID-19 .. 32

5.1 COVID-19: UN NUOVO TRAUMA 36

5.2 STRESS POST TRAUMATICO DA SARS-COVID 19 38

6. RUOLO DEL FARMACISTA NELLE PANDEMIE NEGLI ANNI..... 42

6.1 STRESS POST TRAUMATICO NEL FARMACISTA E OPERATORI SANITARI 47

7. TRATTAMENTO DISTURBO DA STRESS POST TRAUMATICO..... 55

7.1 PSICOTERAPIA..... 55

7.2 FARMACOTERAPIA 60

7.2.1 FARMACI INIBITORI DELLA RICAPTAZIONE DI SEROTONINA E NORADRENALINA..... 61

7.2.2 FARMACI ANTIPSICOTICI E BENZODIAZEPINE..... 63

7.2.3 FARMACI ADRENERGICI 64

7.2.4 SOSTANZE PSICHEDELICHE 65

A. MDMA: 3,4-METILENDIOSSIMETAMFETAMINA 65

B. PSILOCIBINA 67

C. KETAMINA..... 69

D. CANNABIS 72

CONCLUSIONE 77

RINGRAZIAMENTI..... 79

BIBLIOGRAFIA: 81

INDICE FIGURE:

Figura 1. Asse ipotalamo-ipofisi-surrene [3] 16
Figura 2. Il ciclo di vita della sindrome respiratoria acuta grave Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). [2] 27
Figura 3. Campione dello studio [1] 51
Figura 4. Tabella confronto punteggi IES-R e DASS-21[1]..... 52

INTRODUZIONE

È possibile avere almeno una volta nella vita dei periodi stressanti che possono alterare la normale vita delle persone, oltre che influenzare lo sviluppo di varie patologie.

Una guerra, un evento catastrofico come disastri naturali, o qualsiasi altra catastrofe civile e sociale può perturbare la vita sia sociale, che lavorativa delle persone, oltre che determinare in essi un aumento dei sintomi di ansia, paura, angoscia, solitudine, stress, determinando così le basi per lo sviluppo del disturbo da stress post traumatico.

Questo disturbo è stato per la prima volta studiato nei reduci della guerra in Vietnam (1975) e da allora è sempre stato considerato un disturbo dei soldati che tornavano dalle varie guerre e continuavano a rivivere attraverso flashback/incubi il combattimento vissuto, come ricordarsi dell'evento in maniera improvvisa, evitare persone luoghi che ricordino l'evento, reagendo in maniera violenta alle varie situazioni che si presentano durante la vita. Purtroppo, a gennaio 2020 la popolazione mondiale si è trovata a vivere durante la pandemia da COVID-19, che oltre a determinare paura per la propria salute, ha determinato anche molta solitudine, ansia e insicurezza per il proprio futuro, un aumento del disturbo da stress post traumatico sia nelle persone comuni che negli operatori sanitari, soprattutto nei farmacisti.

In questo lavoro si è cercato di analizzare l'aumento del disturbo da stress post traumatico partendo da una considerazione generale dello stress, approfondendo il disturbo post-traumatico con particolare attenzione durante la pandemia COVID-19 e i vari trattamenti per la sua risoluzione.

1. STRESS GENERALE

Il termine stress, prima di esser usato nella connotazione odierna, veniva usato in fisica per indicare l'insieme di pressioni che si esercitavano sugli oggetti e che ne modificavano le caratteristiche. Importanti studi e ricerche sul termine stress vennero fatte da Walter Cannon, McEwen e Hans Selye.

Walter Cannon, fisiologo statunitense, introdusse il concetto di stress per indicare le diverse reazioni fisiologiche che si attivavano ogni volta che l'organismo veniva sottoposto a situazioni avverse e in risposta alla paura. Secondo Cannon, quando il nostro corpo viene sottoposto a delle situazioni di pericolo, mette in atto una serie di risposte di fuga e di attacco, definita come sindrome della "lotta o fuga" e cessata la minaccia ritorna allo stato di equilibrio interno, questa capacità viene definita come omeostasi. Di fronte ad un fattore di stress acuto l'organismo determina il rilascio di catecolamine (adrenalina) nel flusso sanguigno che insieme agli organi di senso aiutano a mantenere l'omeostasi.

McEwen, nel 1998, propose il concetto di allostasi come concetto più descrittivo della risposta fisiologica ai fattori di stress rispetto all'omeostasi indicata da Cannon. McEwen, incorpora l'idea che i fattori di stress sono una parte di routine della vita e che i sistemi fisiologici come la produzione di mediatori chimici interni quali le citochine, alcuni geni precoci, le catecolamine, possa rimanere in uno stato reattivo per molto tempo spingendo l'ospite ad adattarsi a questi fattori; pertanto, il concetto tradizionale di omeostasi sembra inadeguato nel descrivere le risposte quotidiane degli organismi ai fattori di stress. McEwen introduce anche il concetto di "carico allostatico" cioè il prezzo che il nostro organismo paga per adattarsi alle condizioni mutevoli che affronta. I sistemi allostatici (adattativi) permettono all'organismo di adeguarsi alle situazioni di vita vissute modificando alcuni parametri interni allo scopo di mantenere le funzioni dei singoli organi ed apparati.

McEwen descrive 4 tipi di danno da carico allostatico che sono i seguenti:

1. "Troppo stress": eventi stressanti ripetuti nel tempo causano ripetute elevazioni dei mediatori dello stress per lunghi periodi di tempo;

2. Mancato adattamento ad uno “stressor” ripetuto nel tempo. Le risposte fisiologiche tendono ad attenuarsi se si è cronicamente esposti allo stesso fattore stressante (l’organismo si “abitua”). Quando questo non accade si è esposti continuamente a mediatori dello stress a causa dell’incapacità dell’organismo di eliminare la risposta ormonale allo stress;
3. L’incapacità di bloccare la secrezione di ormoni in risposta allo stress o di ripristinare il ritmo circadiano al termine dell’evento stressante. Questa modalità è stata dimostrata in alcuni pazienti con stress legato al lavoro con familiarità di ipertensione arteriosa, essi mantenevano la pressione elevata anche al termine delle ore lavorative;
4. L’inadeguata secrezione di ormoni in risposta allo stress, che porta ad un’insufficiente modulazione di altri sistemi controllati a cascata. Ne è un esempio l’insorgenza di patologie autoimmuni o di disordini immunitari di altro tipo descritti prima.

Un importante contributo al concetto di stress venne dato da Hans Selye, che nel 1936 osservando l’influenza degli ormoni sessuali sulla fisiologia, scoprì che le cavie da laboratorio reagivano ai diversi stimoli ricevuti (temperature estreme, traumi, eccessivo sforzo fisico ecc.) allo stesso modo e in maniera aspecifica (ghiandole surrenali ingrossate, danni sistema linfatico e ulcere allo stomaco). Concluse quindi, che questi cambiamenti non erano altro che delle risposte adattative non specifiche ai vari tipi di stress. Selye, da queste osservazioni, arrivò a sviluppare la “sindrome generale di adattamento” (GAS General Adaption Syndrome) che si sviluppa in tre stadi di risposte fisiologiche allo stress: nella prima fase definita fase di allarme, il corpo si prepara a combattere determinando un aumento della frequenza cardiaca e tensione muscolare, dilatazione delle pupille, ovvero la mobilitazione di tutte le risposte a disposizione dell’organismo; questa è seguita da una fase di resistenza in cui il corpo cerca di adattarsi alla situazione; infine, nella terza fase abbiamo l’esaurimento, dove l’organismo non riesce più a far fronte alla situazione per un elevato dispendio di energia e questo provoca un indebolimento del corpo favorendo la comparsa di malattie. Selye arriva a dedurre che lo stress a breve termine corrisponde a variazioni adattative che aiutano il

soggetto a far fronte allo stress, mentre le risposte a lungo termine provocano variazioni anti-adattative. [4, 5]

Grazie ai diversi studi svolti negli anni, si arriva a definire lo stress come una condizione che tende ad alterare la normale omeostasi attraverso una serie di meccanismi che interferiscono con le funzionalità dell'organismo comportamentali, emotive e fisiologiche. Lo stress non sempre ha una connotazione negativa, infatti a volte funge da effetto motivante perché tende ad attivare una serie di meccanismi per realizzare un certo scopo e viene definito stress positivo o eustress (stress acuto), quando però lo stress diventa cronico può danneggiare le capacità di adattamento individuale, determinando conseguenze patologiche correlabili ai disturbi dell'umore, questa situazione viene definita distress o stress disfunzionale. Uno stimolo stressorio può essere visto come un meccanismo che altera o interrompe l'omeostasi, per un tempo più o meno lungo. I fattori di stress si possono suddividere in quattro categorie: fattori di stress fisici che includono freddo, caldo, radiazioni ecc.; fattori psicologici che riflettono una risposta avversa che è stata memorizzata precedentemente - questi possono provocare un cambiamento comportamentale come ansia, paura-; fattori sociali che sono determinati da relazioni disturbate tra individui per esempio separazione coniugale, disoccupazione; fattori di stress che disturbano l'omeostasi cardiovascolare o metabolica come la presenza di emorragie, iperglicemia ecc.

1.1 ASPETTI NEUROFISIOLOGICI DELLO STRESS

Gli stimoli stressanti, siano essi di natura interna o esterna, vengono captati dal sistema percettivo dell'organismo che si basa su organi di senso e vengono portati a livello del talamo, qui i nuclei talamici ricevono, elaborano e selezionano gli stimoli sensitivi e li trasmettono all'amigdala, struttura posta alla base del cervello che fa parte del sistema limbico che rappresenta il centro nervoso che svolge un ruolo chiave nella registrazione dei ricordi legati a eventi e circostanze spiacevoli e destinati ad attivare emozioni di paura e comportamenti legati a questo tipo di emotività. L'amigdala comunica con l'ipotalamo mediante il locus coeruleus. Il nucleo paraventricolare ipotalamico libera CRH (ormone di rilascio della

corticotropina) che funge da segnale di allarme attivando due diverse vie: la via endocrina definita “asse ipotalamo-ipofisi-surrene” e la via nervosa del sistema neurovegetativo autonomo.

La via nervosa è costituita da un sistema simpatico e un sistema parasimpatico, le cui attività si compensano; il primo sistema determina la risposta definita “lotta o fuga”: quando l’organismo si trova di fronte ad un pericolo viene attivato il sistema nervoso simpatico, che agisce mediante l’utilizzo di due neurotrasmettitori, adrenalina e noradrenalina, i quali determinano l’aumento dell’attività cardiaca e respiratoria, inibiscono l’azione digestiva e dilatano bronchi e pupille, tutte azioni atte a fronteggiare il pericolo; mentre il sistema parasimpatico agisce mediante un ulteriore neurotrasmettitore l’acetilcolina e induce uno stato di calma e riposo nell’organismo. L’attività del sistema neurovegetativo permette l’adattamento dell’organismo alle minacce, provenienti dall’ambiente esterno. Questa via nervosa è così organizzata: il locus coeruleus e i nuclei ipotalamici parvocellulari sono reciprocamente intrecciati, ovvero fasci di fibre entrano ed escono dalle due aree. Dal locus coeruleus parte una segnalazione che tramite il sistema nervoso simpatico va a stimolare le cellule cromaffini della midollare del surrene a produrre una miscela di sostanze eccitanti ovvero le catecolammine.

La via endocrina è la principale via ormonale di risposta allo stress, in situazioni stressanti, infatti, i centri corticali e sottocorticali modulano l’attivazione del nucleo paraventricolare dell’ipotalamo, il quale stimola una reazione neuroendocrina vitale per il mantenimento dell’omeostasi. L’asse ipotalamo-ipofisi-surrene determina un aumento della secrezione di corticotropine, cui segue un forte aumento della secrezione corticosurrenale di cortisolo: la sintesi di esso viene controllata quasi interamente dall’ormone adrenocorticotropo (ACTH) secreto dall’ipofisi anteriore, questo viene controllato dal nucleo paraventricolare dell’ipotalamo che secerne ormone liberatore delle corticotropine (corticotropin releasing hormone CRH). La secrezione di cortisolo segue un ritmo circadiano con un picco intorno alle ore 7 del mattino.

I livelli di cortisolo si innalzano a seguito di un segnale dolorifico che ascende attraverso il tronco encefalico fino all’eminenza mediana dell’ipotalamo, ma anche

lo stress mentale può causare un innalzamento della secrezione di ACTH, in seguito ad un aumento dell'attività della regione dell'amigdala e dell'ippocampo. Infatti gli stimoli di stress vengono captati dal sistema percettivo a livello del talamo, dove vengono elaborati e trasmessi all'amigdala, che registra i ricordi legati ad eventi e circostanze spiacevoli.

Questo sistema endocrino è regolato attraverso un feedback negativo, infatti il cortisolo agisce direttamente sull'ipotalamo diminuendo la secrezione di CRH, e agisce sull'adenoipofisi per ridurre la produzione di ACTH, questo meccanismo fine serve per regolare i livelli di cortisolo plasmatico, ad ogni modo gli stimoli indotti dallo stress sono prevalenti e possono sempre interrompere il feedback inibitorio del cortisolo. Il cortisolo interagisce con i recettori per i glucocorticoidi determinando una funzione inibitoria a livello del sistema limbico (ippocampo e amigdala), dell'ipotalamo e dell'ipofisi, tale azione è determina dalla presenza di due recettori per i corticosteroidi: il recettore per i mineralcorticoidi MR ad alta affinità che è molto espresso nelle aree limbiche come l'ippocampo, il setto laterale e l'amigdala centrale; il recettore dei glucocorticoidi GR a bassa affinità distribuito in maniera più ubiquitaria e maggiormente responsabile nel mediare gli effetti negativi dello stress. Dunque il cortisolo endogeno attrverso il legame con i recettori per i glucocorticoidi a livello dell'ippocampo e asse HPA, agisce come un potente regolatore negativo dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Normalmente, i recettori MR risultano maggiormente occupati, rispetto ai GR e pertanto regolano l'attività basale dell'asse HPA; quando i livelli di cortisolo si elevano a causa di una condizione stressante, i recettori GR sono maggiormente occupati e si riduce l'attività dell'asse HPA. [6, 7]

2. DISTURBI CORRELATI ALLO STRESS

Si è visto che lo stress è regolato sia dal sistema nervoso con la secrezione di adrenalina e noradrenalina, ma anche dal sistema endocrino con la sintesi di cortisolo, pertanto è importante che sia presente una fine regolazione del sistema simpatico e dell'asse ipotalamo ipofisi surrene, per evitare lo sviluppo di patologie che possono evolvere in disturbi correlati allo stress (disturbi psicosomatici). Nel complesso, la risposta allo stress promuove i processi adattativi che includono l'aumento dell'appetito, la funzione immunitaria e la memoria degli eventi.

Le malattie psicosomatiche sono quelle condizioni in cui è presente la risposta fisica a un disagio psicologico. I disturbi psicosomatici non sono giustificati né da una condizione medica generale, né dagli effetti diretti di una sostanza e né da un altro disturbo mentale, vengono a crearsi a partire dalla presenza di diverse problematiche legate a eventi della vita, dallo stress. Questi disturbi sono determinati dal perdurare dello stimolo stressorio che causa lo sviluppo di sintomatologie psicofisiche predisponendo l'insorgenza di malattie, le più frequenti risultano essere quelli gastroenteriche e cardiovascolari. Ciò significa che la presenza di uno stimolo stressorio intenso e prolungato nel tempo, difficile da fronteggiare dall'organismo, comporta un'alterazione della risposta di adattamento dell'organismo. I sintomi psicosomatici coinvolgono diversi sistemi e apparati corporei e forniscono una risposta vegetativa a situazioni di disagio psichico o di stress. Lo sforzo nel far fronte all'evento stressante può causare ansia, di conseguenza insonnia ecc.

2.1 STRESS E DISTURBI DEL SONNO:

Il sonno è una componente importante per l'omeostasi umana, uno stress acuto può disturbarlo; l'insonnia è di difficile diagnosi dato che la qualità e quantità del sonno variano da individuo a individuo. L'insonnia correlata allo stress è transitoria e persiste solo per pochi giorni, quando però diventa un'insonnia cronica diventa un disturbo più importante.

Il sonno è un processo attivo che consiste nell'alternanza di periodi ad onde lente e di sonno paradosso o sonno REM, caratterizzato dall'alterazione dell'attività secretoria dell'asse ipotalamo-ipofisi-surene. Durante il sonno si può notare un aumento dell'attività secretoria dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene verso l'ultima parte del sonno, dato dal fatto che la secrezione di cortisolo è determinata da un ritmo circadiano. All'inizio del sonno invece l'attività dell'asse è soppressa, questa influenza sottolinea il fatto che il sonno può essere alterato da elevati livelli di stress. La regolazione del ciclo veglia-sonno coinvolge diversi neurotrasmettitori, la maggior parte dei quali svolge un ruolo importante nella risposta allo stress; i recettori per la corticotropina sono presenti maggiormente in tutte le aree cerebrali coinvolte nell'attivazione cerebrale per il mantenimento dello stato di veglia riducendo il sonno non rem; l'ACTH stimola la veglia riducendo il sonno non rem; il cortisolo riduce il sonno REM, sembra che aumenti il sonno non REM perché determina un controllo a feedback negativo sui livelli di CRH e ACTH. [8]

L'aumento del sistema nervoso autonomo e dei livelli di cortisolo determina un incremento dello stato di vigilanza nella persona, favorendo lo stato di veglia rispetto a quello di sonno, grazie ad una maggiore attivazione del sistema simpatico e dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. A livello del cervello sono presenti recettori dei mineralcorticoidi che se attivati determinano l'aumento della fase NON REM del sonno, i recettori glucocorticoidi aumentano invece la fase REM e la vigilanza. Infatti, l'aumento della concentrazione di ACTH diminuisce il sonno a onde lente e determina una maggiore latenza di inizio del sonno oltre ad aumentare la veglia. Lo stress acuto determina un aumento della secrezione di CRH che agisce come neurotrasmettitore nel locus coeruleus (regione iperattiva durante la veglia), attivando i neuroni della noradrenalina, nell'amigdala, nell'ippocampo e in alcuni nuclei ipotalamici, determinando un'attivazione dei neuroni noradrenergici provocando un'alterazione del sonno REM più frequentemente rispetto al non rem, questa alterazione è data anche dallo stress cronico. Quindi si è visto che l'attivazione acuta o cronica dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene modula in modo diverso il ciclo sonno-veglia. [9, 10]

2.2 STRESS E SISTEMA IMMUNITARIO

I fattori di stress, come si è visto, attivano l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, che determina un aumento degli ormoni prodotti dal surrene come glucocorticoidi, adrenalina e noradrenalina. Durante una risposta allo stress si ha aumento e diminuzione di molti mediatori neuroendocrini esponendo così le cellule del sistema immunitario a concentrazioni aumentate o diminuite: i glucocorticoidi, le catecolamine, l'ACTH, la prolattina aumentano in risposta a uno stimolo stressorio dovuto all'attivazione del sistema nervoso autonomo e dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Si è vista una interazione tra asse ipotalamo-ipofisi-surrene e sistema neuroendocrino, infatti le citochine pro-infiammatorie interleuchina-1, interleuchina-6 e il fattore di necrosi tumorale possono attivare l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, per esempio interleuchina-1 influenza la produzione dell'ormone di rilascio delle corticotropine da parte dell'ipotalamo, questo determina quindi un aumento di CRH (corticotropina) che influenza l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e determina un aumento degli ormoni dello stress. Lo stress psicologico può sopprimere la funzione immunitaria tanto da aumentare il rischio di malattie infettive o diminuire l'efficacia dei vaccini e può contribuire a condizioni caratterizzate da un aumento dell'attività infiammatoria e immunitaria, questo si evince da studi sull'efficacia del vaccino antinfluenzale e sul virus del raffreddore. [11]

Questa relazione tra effetti dello stress sul sistema immunitario si evidenzia anche dal fatto che diverse cellule del sistema immunitario (come linfociti, macrofagi, monociti e granulociti) presentino recettori per la maggior parte dei neurotrasmettitori e degli ormoni associati alle risposte allo stress: le catecolamine hanno un ruolo unico nel modificare le funzioni immunitarie, infatti variazioni della concentrazione di noradrenalina possono causare cambiamenti significativi nel numero di leucociti nel sangue; l'adrenalina soprattutto sembra che determini un aumento dei livelli di cellule natural killer. Le catecolamine inoltre sono state implicate nella modulazione correlata allo stress delle risposte immunitarie cellulo-mediate e umorali; esse aumentano i livelli di interleuchina-10 e spostano il fenotipo CD4 delle cellule T helper da Th1 che determinano l'immunità cellulo-

mediata tramite le cellule T citotossiche ed i macrofagi, a Th2 determinando immunità umorale determinando la produzione di anticorpi. Per quanto riguarda i glucocorticoidi si ritiene che gli effetti di essi sul sistema immunitario siano mediati principalmente dai recettori citoplasmatici dei glucocorticoidi presenti in diverse cellule del sistema immunitario tra cui le cellule natural killer, i macrofagi. [12, 13]

2.3 STRESS E MALATTIE DERMATOLOGICHE

Recentemente alcuni studi hanno dimostrato che la pelle possiede un proprio sistema neuroendocrino che coordina le risposte periferiche allo stress, questo è organizzato da un equivalente cutaneo dell'asse ipotalamo ipofisi surrene, importante per mantenere l'omeostasi cutanea; si è quindi visto che è importante il ruolo dei recettori CRH nella risposta allo stress cutaneo. La pelle esprime diversi recettori per le corticotropine che una volta attivati determinano la secrezione di derivati del POMC (pro-opiomelanocortina): questi sono le beta-endorfine, l'ACTH, e l'ormone stimolante gli alfa melanociti MSH, che hanno un effetto antinfiammatorio. La presenza di queste sostanze nella pelle è stata dimostrata nei topi e successivamente nella pelle umana. Quindi, il CRH attiva CRH-R1 cutanei, questo stimola l'accumulo di cAMP e l'aumento di ACTH determinando una maggiore produzione di cortisolo nei melanociti. [14]

Lo stress determina l'aumento dei livelli di CRH il quale attiva i recettori CRH-R che inducono la degranulazione dei mastociti, cellule molto importanti nelle reazioni allergiche e anafilattiche perché la stessa degranulazione determina il rilascio di istamina e induce infiammazione rilasciando in circolo sostanze pro-infiammatorie. I mastociti inoltre sono cellule molto ricche di recettori di CRH e questo fa sì che essi siano altamente sensibili alla modulazione della loro attività da parte dei classici ormoni dello stress ma generano anche gli stessi ormoni chiave dello stress come CRH. Durante la risposta allo stress si ha un aumento anche dei livelli di ACTH che stimola a livello della corteccia del surrene la secrezione di glucocorticoidi e attivazione del sistema nervoso autonomo il quale sintetizza adrenalina e noradrenalina: sia cortisolo che adrenalina aumentano la degranulazione dei mastociti, i mastociti sono anche ricchi di fattori di necrosi

tumorale e interleuchina-6 entrambi implicati nell'infiammazione; i mastociti inducono una serie innumerevole di effetti sui tessuti per l'inizio dell'infiammazione come vasodilatazione e risposta proinfiammatoria.

Si è vista quindi una correlazione tra stress, infiammazione e disturbi a livello cutaneo. Queste malattie possono manifestarsi con bruciore, formazione di bolle, alterazioni della pigmentazione o del colore della pelle, ispessimento della cute, perdita di peli e capelli. Tali patologie possono essere visibili e compromettere l'aspetto della persona determinando sofferenza e influenzando la vita delle persone affette. Tra i vari disturbi che colpiscono il derma troviamo: dermatite atopica, psoriasi, alopecia areata. Tutte patologie che sono legate oltre che da una base organica anche da una base psicologica. Lo stress quindi viene considerato, accanto ai fattori genetici, importante nel determinare malattie dermatologiche, questo perchè ci sono dei legami tra pelle, cervello e mente, lo stress infatti non farebbe altro che contribuire ai processi infiammatori modulando l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e rilasciando mediatori proinfiammatori che aumentano le patologie dermatologiche. [10, 15]

Tra le malattie dermatologiche e i disturbi correlati allo stress ci sono:

a. la dermatite atopica che è un disordine cutaneo di tipo cronico, caratterizzato da prurito e lesioni, inizia nel periodo prenatale o dell'infanzia e può perdurare nell'età adulta.
b. l'orticaria è una delle dermatiti più comuni ed è caratterizzata clinicamente dalla comparsa di pomfi accompagnati quasi sempre da prurito e gonfiore;
c. la psoriasi è una malattia cronica della pelle, associabile a problemi relativi all'immagine corporea e all'autostima.

2.4 STRESS E DISTURBI GASTROINTESTINALI

Il sistema digerente viene considerato la parte del corpo più sensibile alle emozioni, questa stretta connessione tra sistema digerente ed emozioni è spiegata dalla fitta rete di fibre del sistema nervoso vegetativo, simpatico e parasimpatico, che fanno da legame tra i centri cerebrali e viscerali. La relazione tra gli eventi stressanti e il

sistema gastroenterico può essere spiegata come una diretta conseguenza della modulazione bidirezionale della funzione gastrointestinale da parte del sistema nervoso centrale. Lo stress gioca un ruolo importante nell' asse cervello-intestino, con implicazioni per molteplici condizioni di salute prevalentemente caratterizzate da sintomi gastrointestinali cronici, che includono di disturbi gastrointestinali funzionali FGID come la sindrome dell'intestino irritabile, la dispepsia funzionale e le malattie infiammatorie intestinali. [10]

La risposta dell'organismo allo stress è generata da una rete composta di strutture cerebrali, in particolare sotto regioni dell'ipotalamo, dell'amigdala e sostanza grigia periacqueduttale, che ricevono input dalle afferenze viscerali e somatiche. Un importante mediatore della risposta centrale allo stress è il CRH situato in alcuni neuroni effettori, la secrezione di esso è regolata oltre che attraverso un feedback negativo da parte del cortisolo, anche da un feedback positivo dato dalle vie noradrenergiche centrali. I fattori di stress, psicologici e non, possono determinare infiammazione della mucosa o irritazione dei tessuti da eccessiva esposizione agli acidi. Dal cervello partono due vie efferenti dopo la stimolazione dei fattori di stress che attivano l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e il sistema nervoso simpatico i quali attivano il sistema immunitario a livello gastrico a produrre citochine che attraverso una via afferente influenzano l'attività neuronale e rilasciano i neurotrasmettitori nelle aree cerebrali coinvolte. Le citochine infiammatorie, incluso il fattore di necrosi tumorale, l'interleuchina 1 e 6 causano una stimolazione acuta dell'asse ipotalamo ipofisi surrene, questa stimolazione viene mediata dall'ormone di rilascio delle corticotropine. I circuiti simpatici e parasimpatici mediano la comunicazione cervello-intestino, modulano la motilità gastrointestinale, la secrezione e la funzione immunitaria. [16]

Normalmente, la secrezione gastrica è controllata dall'insieme di tre fattori che sono: acetilcolina, gastrina e istamina. Il nervo vago secerne acetilcolina che stimola le cellule parietali, le quali attraverso una serie di meccanismi che attivano la pompa ATPasi H/K determinano l'aumento della secrezione acida; le cellule G dello stomaco sintetizzano gastrina con aumento della secrezione acida; le cellule enterocromaffini simili secernono istamina che determina un aumento della velocità di secrezione acida. L'aumento della secrezione gastrica determina un aumento

dell'erosione gastrica. Questo aumento di sostanza acida determina un aumento della possibilità di determinare una relazione tra stress e GERD (malattia da reflusso gastroesofageo) i cui meccanismi però non sono ancora del tutto noti, ma dagli studi si evince che lo stress aumenti la permeabilità e sembra che potenzi l'effetto della pepsina sulla mucosa esofagea aumentando ulteriormente la permeabilità.

Si è dimostrata, nei diversi studi svolti fin d'ora, un'importante relazione tra stress acuto ed alterazione dell'attivazione neuronale che si verifica maggiormente nei soggetti con sindrome dell'intestino irritabile rispetto alle persone sane. I fattori di stress determinano un aumento della motilità del colon che è mediata dal fattore di rilascio della corticotropina che agisce a livello del nucleo paraventricolare e del locus coeruleus e può essere bloccato dagli antagonisti del CTH. Le risposte neuropsicologiche come ansia, ipervigilanza e le modificazioni ormonali indotte dallo stress sono fortemente legate ad un aumento del fattore di rilascio delle corticotropine CTH ipotalamico che attiva l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e contribuisce a stimolare anche il sistema nervoso autonomo, attivando poi le vie noradrenergiche. Il rilascio di questo ormone è sotto il controllo eccitatorio dei nuclei centrali dell'amigdala e inibitori dell'ippocampo. [17, 18]

3. STRESS POST-TRAUMATICO

Il disturbo da stress post traumatico (DPTS), conosciuto internazionalmente con la dizione inglese PTSD (Post Traumatic Stress Disorder), è definito dall'Istituto Superiore di Sanità nel portale Epicentro come "una forma di disagio mentale che si sviluppa in seguito a esperienze fortemente traumatiche". Lo stress rappresenta, la conseguenza, sul piano psichico dell'esposizione a un evento traumatico in cui il soggetto ha vissuto o assistito e che ha implicato una minaccia all'integrità fisica propria o altrui, unitamente all'esperienza di paura intensa, sentimenti di impotenza o di orrore, come attacchi terroristici, guerre, bombe, incidenti aerei, stermini di massa ma anche terremoti, inondazioni e altri tragici eventi. Il termine "disturbo post traumatico da stress" fu ampiamente utilizzato negli anni '70 per le diagnosi dei reduci di guerra americani a seguito della guerra del Vietnam e per l'ampia diffusione di tale disturbo sui veterani; il PTSD può manifestarsi in persone di tutte le età, dai bambini e adolescenti alle persone adulte, ma può manifestarsi anche nei familiari, nei testimoni, nei soccorritori coinvolti in un evento traumatico. Ci sono diversi livelli di gravità di PTSD e questi dipendono soprattutto dalle modalità di esposizione della vittima, dalle caratteristiche dell'individuo e delle eventuali modalità di intervento nel periodo post-trauma. I traumi e gli stress psicologici possono verificarsi in seguito a esperienze che hanno un impatto emotivo e psicologico, a eventi in grado di causare traumi sia psicologici che fisici come gli incendi, terremoti ecc. e i traumi fisici a impatto psicologico ritardato come traumi cranici. I traumi e gli stress possono essere semplici se caratterizzati da un singolo episodio o continui e complessi se ricorrenti nel tempo. Si è visto che il PTSD è determinato dalla presenza di eventi traumatici che la persona ha subito in passato, gli individui con PTSD non sono in grado di vedere il trauma come un evento limitato nel tempo che non ha implicazioni negative globali per il loro futuro. [19]

Dal punto di vista etimologico la parola trauma deriva dal greco e vuol dire "ferita"; il trauma psicologico, in psicopatologia, viene inteso come la conseguenza di un evento fortemente negativo e minaccioso per la vita che genera una frattura emotiva nell'individuo e/o nella comunità in cui vive. Inizialmente per comprendere la natura del trauma è opportuno considerare un concetto generale ovvero la risposta allo stress, che si caratterizza come uno stato di tensione fisica e psicologica in

risposta a fattori stressanti di varia natura che variano l'equilibrio omeostatico dell'individuo, questa risposta non solo è caratterizzata da fattori di stress ma anche da fattori specifici dell'individuo. L'OMS (organizzazione Mondiale della Sanità) definiva nel 2001 il trauma come "un evento o situazione stressante di breve o lunga durata di natura minacciosa o catastrofica in grado di provocare malessere nella maggior parte delle persone".

I traumi variano per natura, intensità, frequenza e fattori concorrenti e possono essere suddivisi in due categorie: traumi con la "t" minuscolo o piccoli traumi che corrispondono a esperienze traumatiche non estreme che implicano eventi di vita non tanto intensa; i traumi con la "T" maiuscola o grandi traumi che corrispondono alle esperienze traumatiche di natura estrema che portano alla morte o che minacciano l'integrità fisica propria o delle persone care. [20] [3]

3.1 MECCANISMO FISIOLOGICO DELLO STRESS POST-TRAUMATICO

Il PTSD determina un aumento della frequenza cardiaca e della conduttanza cutanea dovuti ad un aumento del sistema nervoso autonomo ed un aumento della risposta elettromiografica a livello facciale che si determina in risposta a stimoli esterni correlati a trauma (filmati, rumori di combattimento ecc..) o alla rappresentazione mentale dell'evento traumatico. I soggetti affetti da PTSD hanno un aumento della risposta elettromiografica e una più elevata risposta autonomica agli stimoli di allarme, questo suggerisce la presenza di un meccanismo di sensibilizzazione del sistema nervoso; gli studi di neuroimaging su diverse aree del cervello hanno dimostrato che gli individui affetti da PTSD producono livelli anormali di ormoni coinvolti nella risposta allo stress e alla paura, oltre che un'alterazione della funzione di alcuni circuiti quali l'ippocampo, l'amigdala e la corteccia prefrontale mediale.

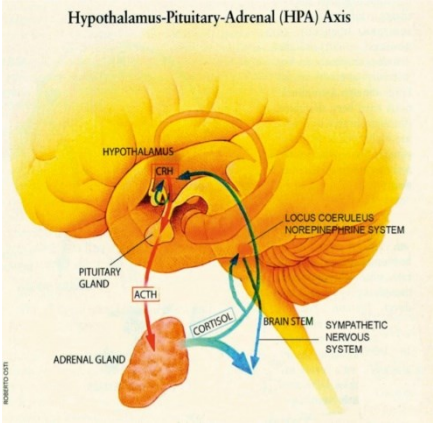

Figura 1. Asse ipotalamo-ipofisi-surrene [3]

L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene è il principale sistema di risposta del corpo allo stress come detto sopra, infatti l'ipotalamo secerne corticotropina, che si lega ai recettori delle cellule ipofisarie che secernono ACTH ormone adrenocorticotropo, che viene trasportato alla ghiandola surrenale dove viene prodotto cortisolo; quest'ultimo ormone attiva le vie nervose simpatiche e genera un feedback negativo sia su ipotalamo che ipofisi. Nel disturbo da stress post traumatico la sensibilità del sistema feedback negativo dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene è alterata, infatti nei sopravvissuti a traumi ed affetti da PTSD si sono riscontrati bassi livelli di cortisolo, ma un aumento del numero e della sensibilità dei recettori dei glucocorticoidi. Gli individui affetti da stress post traumatico PTSD sono caratterizzati da livelli anormali di ormoni coinvolti nella risposta allo stress tra cui adrenalina, noradrenalina, cortisolo e vari peptidi neuroattivi, che mobilizzati sono in grado di consolidare i processi mnemonici; si verificano quindi elevati livelli di noradrenalina, che è uno dei principali mediatori delle risposte autonomiche allo stress attraverso meccanismi sia periferici che centrali, questo ormone a livello centrale deriva principalmente dai neuroni del locus coeruleus che proietta a varie regioni del cervello coinvolte nella risposta allo stress, tra cui corteccia prefrontale, amigdala, ippocampo, oltre che indurre una maggiore reattività dei recettori alfa adrenergici, ed una riduzione dei livelli basali di cortisolo. I bassi livelli di cortisolo al momento del trauma potrebbero prolungare la disponibilità di noradrenalina alle sinapsi sia nella periferia che nel cervello, che potrebbe influenzare il consolidamento della memoria dell'incidente.

Il disturbo da stress post traumatico è determinato da un'alterazione importante a livello del circuito centrale, che include l'ippocampo, l'amigdala, la corteccia prefrontale mediale, che insieme ad altre aree si interconnettono per formare un circuito neurale che media l'adattamento allo stress e il condizionamento alla paura.

Normalmente, l'ippocampo è coinvolto nel controllo delle risposte allo stress, nella memoria dichiarativa verbale e negli aspetti contestuali del consolidamento della

paura, questa è una delle aree più plastiche del cervello; l'amigdala è coinvolta nella memoria per l'elaborazione emotiva degli eventi e svolge un ruolo fondamentale nell'acquisizione delle risposte alla paura, inoltre è importante nel produrre molecole che riducono la sensazione di dolore temporanea. Studi ulteriori hanno evidenziato un collegamento tra amigdala e ipotalamo con il locus coeruleus, in cui corticotropina e noradrenalina interagiscono per aumentare il condizionamento della paura e la codifica dei ricordi emotivi; la corteccia prefrontale mediale modula la reattività emotiva attraverso l'inibizione della funzione dell'amigdala: i neuroni della corteccia prefrontale mediale svolgono un ruolo attivo nell'inibizione delle risposte alla paura mediate dall'amigdala. Queste regioni svolgono un ruolo critico nella memoria, evidenziando l'importante interazione tra la memoria e la risposta allo stress traumatico.

Queste aree cerebrali vengono alterate nei soggetti affetti da PTSD, lo si può vedere grazie all'utilizzo di studi di neuroimaging condotti su pazienti che avevano subito traumi di diversa natura, si è visto infatti in essi un cambiamento del volume dell'ippocampo e delle ramificazioni dendritiche dovuti ad alti livelli di glucocorticoidi, oltre che un deficit nella sua attivazione durante un'attività di memoria dichiarativa; oltre ad un'alterazione dell'ippocampo si è visto anche un aumento dell'attività dell'amigdala durante l'acquisizione di risposte alla paura e una riduzione della funzione della corteccia prefrontale mediale con la determinazione di promemoria traumatici, così facendo l'amigdala non viene più inibita da parte di essa e questo potrebbe spiegare l'aumento dei ricordi traumatici. La diminuita attività della corteccia prefrontale mediale potrebbe spiegare il motivo per cui nel PTSD si osservano alterazioni dei meccanismi di estinzione della paura condizionata a causa delle quali risulta difficile riprendersi dagli effetti del trauma. Le alterazioni morfologiche e funzionali evidenziate nel PTSD indicano che nel caso di un evento traumatico, l'eccitazione fisiologica ed emotiva sconvolge il meccanismo dell'elaborazione delle informazioni, causando l'immagazzinamento delle informazioni assorbite al momento del trauma. [3, 21]

3.2 SINTOMI E DIAGNOSI

Una delle caratteristiche del PTSD è che la vittima rivive ripetutamente l'esperienza traumatizzante sotto forma di flashback, ricordi paurosi, incubi o in occasione di anniversari e commemorazioni; una persona affetta da PTSD manifesta difficoltà nel controllo delle emozioni, irritabilità, rabbia improvvisa o confusione emotiva, depressione e ansia, insonnia, oltre che un continuo senso di colpa per esser sopravvissuta o non aver potuto salvare altri individui. I sintomi prettamente fisiologici sono dolori al torace, capogiri, problemi gastrointestinali, emicranie, indebolimento del sistema immunitario. [19]

I sintomi tipici del disturbo da stress post traumatico, secondo l'American Psychatric Association (APA) [22], sono generalmente raggruppati in 4 categorie principali e compaiono solitamente entro tre mesi dal trauma:

- Episodi di intrusione: la persona vive degli episodi di intrusione che si manifestano improvvisamente e sono molto spesso accompagnati da emozioni dolorose, in questo caso la persona rivive ricordi negativi attraverso flashback che comprendono anche sintomi fisici come battito cardiaco accelerato o sudorazione, incubi, brutti sogni, pensieri spaventosi; questi ricordi possono sconvolgere la normale routine della persona.
- Volontà di evitare e mancata elaborazione: l'individuo manifesta la volontà di evitare qualsiasi sensazione, pensiero o ricordo che associa all'evento/trauma, così facendo cerca di eliminare qualsiasi attività, conversazione o persone collegate all'evento, determinando una sorta di distacco dalla realtà e dalle persone che lo circondano, causando un aumento di ansia e tensione che molto spesso può causare anche uno stato di depressione;
- Ipersensibilità e ipervigilanza: le persone si comportano come se fossero costantemente minacciate dal trauma passato, reagendo a qualsiasi situazione in modo violento e improvviso, questo stato determina una riduzione della concentrazione e problemi di memoria oltre la sensazione di essere costantemente in pericolo. A volte, per alleviare il proprio stato di dolore, le persone si rivolgono al consumo di alcol o di droghe.

- Sintomi cognitivi dell'umore: la persona dopo un trauma può avere difficoltà a ricordare le caratteristiche chiave dell'evento, manifesta pensieri negativi su se stessa e sul mondo oppure può perdere interesse per le attività.

Il quadro sintomatologico completo deve essere presente per più di 1 mese e il disturbo deve causare un disagio clinicamente significativo o una riduzione del funzionamento sociale, lavorativo o di altre aree importanti per la vita della persona. Gli eventi traumatici vissuti direttamente includono: combattimenti, aggressioni personali violente (violenza sessuale, attacco fisico, scippo, rapina), rapimento, l'esser presi in ostaggio, attacco terroristico, incarcerazione come prigioniero di guerra o in un campo di concentramento, disastri naturali o provocati, gravi incidenti automobilistici, qualsiasi situazione che può alterare il benessere della persona e determinare un senso di confusione, impotenza e instabilità.

Nel DSM-5, quinta edizione del Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali [23] [24], pubblicato nel 2013, vengono riportati i criteri diagnostici del PTSD, la cui presenza è necessaria per porre la diagnosi del disturbo. Tali criteri, che si riferiscono ad adulti, adolescenti e bambini di età superiore ai 6 anni sono:

A. Criterio A: esposizione a morte reale o minaccia di morte, grave lesione, oppure violenza sessuale in uno (o più) dei seguenti modi.
    a. Esposizione diretta
    b. Assistere al trauma
    c. Apprendere che un parente o un caro amico è stato esposto a un trauma
    d. Esposizione a dettagli avversi del trauma di solito nel corso di compiti professionali (per es., i primi soccoritori, medici ecc..).
B. Criterio B: l'evento traumatico viene rivissuto in modo persistente nel modo seguente:
    a. Ricordi sconvolgenti indesiderati
    b. Incubi
    c. Flashback
    d. Distress emotivo dopo l'esposizione a promemoria traumatici
    e. Reattività fisica dopo l'esposizione a promemoria traumatici

C. Criterio C: evitare gli stimoli associati all'evento traumatico:
    a. Evitare pensieri o sentimenti legati al trauma
    b. Evitare promemoria relativi al trauma
D. Criterio D: pensieri o sentimenti negativi che sono iniziati o sono peggiorati dopo il trauma:
    a. Incapacità a ricordare le caratteristiche chiave del trauma
    b. Pensieri e ipotesi eccessivamente negativi su se stessi o sul mondo
    c. Colpa esagerata di sé o degli altri per aver causato il trauma
    d. Effetto negativo
    e. Diminuito interesse per le attività
    f. Sentirsi isolati
    g. Difficoltà a sperimentare l'affetto positivo
E. Criterio E: eccitazione e reattività al trauma che sono iniziate o sono peggiorate dopo il trauma:
    a. Irritabilità o aggressività
    b. Comportamento rischioso o distruttivo
    c. Ipervigilanza
    d. Esagerate risposte di allarme
    e. Difficoltà di concentrazione
    f. Difficoltà a dormire
F. Criterio F: la durata delle alterazioni (Criteri B, C, D ed E) è superiore a 1 mese.
G. Criterio G: i sintomi creano disagio o menomazione funzionale p.es., sociale, occupazionale.
H. Criterio H: i sintomi non sono dovuti a farmaci, uso di sostanza o alte malattie.

3.3 FATTORI DI RISCHIO E FATTORI PROTETTIVI:

Il disturbo da stress post-traumatico può esser vissuto da chiunque e in qualsiasi età e comunque esistono delle persone che lo vivono con più probabilità di altre.

Secondo il National Center for PTSD circa 6 persone su 100 sperimentano un disturbo da stress post-traumatico ad un certo punto della loro vita. [24]

È opportuno sottolineare che non tutti coloro che vivono un evento pericoloso nella loro vita sviluppano il PTSD, certi riescono a superare senza averne ricordo e rimanerne turbati. Lo sviluppo di PTSD è determinato dalla presenza di alcuni fattori che si suddividono in fattori di rischio e fattori di protezione. Tali fattori si influenzano fra di loro e portano allo sviluppo di una patologia o meno. I fattori di rischio vengono intesi come un insieme di condizioni o eventi che aumentano il rischio di PTSD e possono essere legati al tipo di trauma o alla persona che subisce il trauma, infatti molto spesso la gravità e l'intensità dell'evento aumentano la probabilità che esso determini un trauma nella persona e la spinga a ricordarsene a distanza di anni, infatti quanto maggiore è la minaccia di morte, maggiore è il rischio di sviluppare il disturbo da stress post-traumatico essendo la morte un evento molto intenso. Il rischio di sviluppare il disturbo da stress post-traumatico è influenzato anche dalla persona che subisce il trauma, infatti se essa vive degli eventi pericolosi o traumi, oppure vede, anche per il tipo di lavoro ma non solo, molti cadaveri o persone ferite subisce un carico di stress importante, che può non influire sulla propria vita normalmente, ma in certi periodi lo stress può accumularsi e poi, ad un certo punto, raggiungere un limite di sopportabilità o addirittura superarlo. Quindi si è visto che chi ha subito in passato la perdita di una persona cara in maniera improvvisa, o ha vissuto traumi infantili, o sta vivendo separazioni o divorzi, o abusa o è dipendente di alcol o sostanze ha più probabilità di sviluppare sintomi quando viene a contatto con un evento difficile nella sua vita. [24]

Statistiche epidemiologiche riferiscono che il sesso femminile ha più probabilità di soffrire di disturbi post-traumatici rispetto al sesso maschile; i fattori sociali come povertà estrema, perdita del lavoro, disoccupazione, difficoltà economiche possono aumentare il carico di stress nelle persone. A questi fattori di rischio si affiancano anche dei fattori protettivi i quali favoriscono il recupero dopo il trauma e inducono cercare il sostegno in altre persone, trovare un gruppo di persone, avere una strategia opportuna per superare l'evento negativo, essere in grado di agire e rispondere in maniera efficace nonostante la paura.[25]

4. L'EPIDEMIA DA SARS-COVID-19

Da dicembre 2019 ad oggi, a più di 500 milioni di persone è stata diagnosticata l'infezione respiratoria da Sars-Covid-19 (Coronavirus disease 2019) e ad essa vengono attribuiti circa 6 milioni di morti, ma non tutti i casi, in particolare se asintomatici, sono stati diagnosticati e il numero reale sia di infezioni che di decessi è probabilmente molto più alto. [26]

La particolarità di questo virus è che si tratta di un nuovo ceppo che non era mai stato identificato dall'uomo. I coronavirus sono virus che circolano tra gli animali e alcuni di essi infettano anche l'uomo.

La pandemia è iniziata il 12 dicembre 2019, quando le autorità sanitarie a Wuhan, città capitale della provincia dell'Hubei e principale nodo dei trasporti della Cina, hanno iniziato ad investigare su un cluster di pazienti affetti da polmonite virale che si presentavano in ospedale con una grave forma di polmonite ad eziologia sconosciuta. Il primo ad evidenziare la presenza di un nuovo virus fu un oculista di Wuhan Li Wenling, morto pochi mesi dopo proprio per questo virus, che avvisò i propri colleghi della presenza di questa nuova malattia incitandoli ad usare i vari dispositivi individuali di protezione; per questo insieme ad altri colleghi venne indagato dalla polizia per falsa testimonianza. La commissione Sanitaria Municipale di Wuhan riferisce dell'anamnesi di polmonite in pazienti che hanno partecipato ad un mercato all'ingrosso di pesce di Huanan che commercia principalmente pesce e anche molti animali vivi tra cui pollame, pipistrelli, marmotte e serpenti. Si ebbe un incremento esponenziale di nuovi contagi, per cui le autorità sanitarie cinesi allertarono l'Organizzazione Mondiale della Sanità, dal 23 gennaio 2020 11 milioni di abitanti della città di Wuhan furono posti in isolamento con restrizioni sia in entrata e in uscita, determinando l'applicazione del primo Lockdown. [27]

La presenza di questo nuovo virus venne determinata nell'esame del liquido di lavaggio bronco-alveolare nei pazienti ospedalizzati a fine dicembre, i ricercatori cinesi dell'Istituto Nazionale per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie Virali determinarono la sequenza genetica di un nuovo genere beta-coronavirus, che causa malattie nei mammiferi (esempio cammelli) e nei volatili (es. pipistrelli); questa

famiglia di virus è comune in tutto il mondo e diffusa tra gli animali, tuttavia fino a quel momento erano presenti pochi casi di infezione nell'uomo. Non si hanno ancora certezze sulla specie di origine per SARS-CoV-2 sembra più probabilmente che sia derivante dai pipistrelli, infatti i risultati mostrano che questo virus condivide il 79,5% delle sequenze genomiche del coronavirus SARS-CoV determinante la SARS e il 96,2% con quella di un coronavirus dei pipistrelli, ad oggi però non è ancora individuata con certezza la specie animale di origine.

Precedenti epidemie provocate da virus appartenenti alla famiglia dei Coronavirus includono la SARS-CoV (Severe Acute Respiratory Syndrome) sviluppatasi nel 2002-2003 principalmente in Cina e ad Hong Kong, e la MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome) sviluppatasi invece nel 2012 in Arabia Saudita [28]. Questi virus colpiscono principalmente il sistema respiratorio umano e possono provocare sintomi come polmonite, difficoltà respiratorie, infezioni polmonari, febbre, raffreddori, mal di gola e si diffondono inalando le goccioline generate quando una persona infetta, tossisce o starnutisce, inizialmente la trasmissione di questo virus da uomo a uomo non era ancora stata confermata e verificata, verrà successivamente confermata più tardi dal comitato d'Emergenza OMS.

A fine gennaio 2020 il nuovo coronavirus venne rilevato anche al di fuori della Cina, infatti l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha confermato, il 30 gennaio 2020, i primi due casi di infezione da COVID-19 in Italia, una coppia di turisti cinesi partiti da Wuhan prima del blocco dei voli; il 21 febbraio l'ISS ha confermato il primo caso autoctono in Italia verificatosi a Codogno (Lodi, Lombardia) e il primo decesso, un anziano italiano a Vò Euganeo (Padova, Veneto). [27]

Il 30 gennaio 2020, il direttore generale dell'OMS ha dichiarato che il focolaio internazionale da Sars Cov-2 era un'emergenza di sanità pubblica di rilevanza internazionale, ovvero un evento che può costituire una minaccia sanitaria per tutti gli Stati. L'11 febbraio 2020, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha annunciato che la malattia respiratoria causata dal 2019-nCoV verrà chiamata COVID-19 (Coronavirus Virus Disease, dove 19 indica l'anno in cui si è manifestata); il gruppo di studio sul Coronavirus del Comitato Internazionale per la tassonomia dei virus (ICTV ovvero International Commitee on Taxonomy of Viruses) ha definito il

nome del nuovo virus ovvero SARS-CoV-2 (acronimo di sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2). L'11 marzo 2020, l'OMS, dopo aver valutato attentamente la diffusione del nuovo Coronavirus e la sua gravità, ha dichiarato che l'epidemia da Covid-19 doveva esser considerata una pandemia. [27, 29]

4.1 COS'È SARS- CoV-2

I coronavirus sono virus a RNA a filamento positivo, che appartengono, come definisce l'ICTV, alla sottofamiglia delle Coronavirinae della famiglia Coronaviridae dell'ordine Nidovirales e regno Riboviria; la sottofamiglia Coronavirinae si divide in quattro generi: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus e Deltacoronavirus, i primi due infettano maggiormente i mammiferi, mentre Gamma e Delta infettano prevalentemente gli uccelli. I coronavirus, che hanno causato fino ad oggi i diversi focolai epidemici e pandemici tra cui Sars (sindrome da polmonite atipica), Mers (coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale) e COVID-19, appartengono al genere Betacoronavirus.

I coronavirus sono un gruppo di virus che sono sensibili all'esposizione al calore, nonché ai solventi tra cui etere, etanolo, disinfettanti contenenti cloro, cloroformio e acido perossiacetico.

Tutti i coronavirus condividono le stesse strutture proteiche, il SARS-CoV-2 è formato da un genoma che codifica per 14 frame di lettura aperti che codificano per 27 proteine strutturali, non strutturali e accessorie, le principali proteine strutturali sono:

- la proteina spike S che è una glicoproteina di superficie responsabile del riconoscimento del recettore dell'ospite e successivo legame, questa proteina è formata da un dominio (S1) che regola il legame al recettore e un dominio (S2) il quale risulta essere responsabile della fusione con la membrana cellulare; inoltre questa proteina è responsabile della forma a corona della particella virale, da cui poi è stato coniato il termine di coronavirus. La proteina spike promuove l'adesione delle cellule infette con le cellule adiacenti determinando la diffusione del virus. Grazie alla proteina

spike, che presenta un dominio di legame del recettore RBD nella subunità S1, avviene il legame al recettore ACE2, enzima di conversione angiotensina umano-2; determinando la capacità infettiva del virus, questa proteina è infatti importante nelle prime fasi dell'infezione virale.

- la glicoproteina di membrana "M" svolge, in concomitanza con le proteine E, N ed S, un importante ruolo nell'assemblaggio virale, infatti la proteina M media la replicazione e la trascrizione virale; questa proteina inibisce inoltre il fattore nucleare kappa B e riduce i livelli di COX-2, determinando un aumento della proliferazione del patogeno virale e determina l'attivazione anche dell'interferone beta nelle linee cellulari, mediando con ciò le risposte infiammatorie negli ospiti.
- la proteina dell'involucro E è una piccola proteina integrale di membrana, questa forma viroporine, ovvero proteine di natura idrofobica e di piccola architettura, che risultano essere essenziali per l'assemblaggio virale, inoltre insieme alla proteina M determinano la curvatura della membrana virale; la proteina M è stata identificata come fattore di virulenza per la sindrome respiratoria acuta grave da nuovo coronavirus.
- la proteina nucleocapside N è la proteina virale più abbondante ed è espressa nelle prime fasi dell'infezione nell'ospite. Questa proteina si lega all'RNA virale ed è la nucleoproteina che contiene il genoma virale. La N-proteina si lega all'RNA virale grazie ai gruppi fosforici presenti in essa e aiuta l'ingresso della cellula ospite e l'interazione con i processi cellulari dovuti alla fusione del virus. [30]

A fianco delle proteine strutturali è presente anche la poliproteine replicasi, una proteina essenziale per aiutare la scissione dell'RNA ospite e la replicazione dell'RNA virale. Le poliproteine replicasi sono un insieme di proteine che contribuiscono anche alla patogenesi virale.

Il genoma virale formato da un singolo filamento positivo RNA codifica oltre che per le proteine strutturali anche per le proteine non strutturali che hanno importanti funzioni nella replicazione del genoma virale, nella trascrizione e proteolisi, oltre che un ruolo importante anche nell'assemblaggio del virus. [31, 32]

4.2 TRASMISSIONE DEL VIRUS E SINTOMI

La SARS-CoV-2 è un virus altamente trasmissibile, nella maggior parte dei casi determina una malattia asintomatica o paucisintomatica, anche se un ridotto numero di persone può però manifestare dei sintomi gravi e richiedere un trattamento maggiore in ospedale; inizialmente alberga nelle alte vie respiratorie, sito iniziale di replicazione virale, per poi scendere anche nelle basse vie respiratorie. [33]

La trasmissione può avvenire in modo diretto con il malato; in modo indiretto attraverso oggetti o superfici contaminati toccando questi oggetti contaminati e poi toccandosi occhi, naso o bocca; per contatto stretto con persone infette attraverso secrezioni della bocca e del naso (saliva, secrezioni respiratorie o goccioline droplet). A differenza di altri coronavirus il SARS-CoV-2 si trasmette agli altri individui prima ancora che gli infetti manifestino i sintomi. Questo virus può essere trasmesso da persona a persona, anche da persone asintomatiche, questa trasmissione avviene a partire da 2 o 3 giorni prima dell'insorgenza dei sintomi ma anche durante la manifestazione di essi dove la carica virale risulta elevata a livello delle alte vie respiratorie come gola e naso. La SARS-CoV-2 si diffonde principalmente attraverso droplets e aerosol contenente virus prodotti da starnuti, colpi di tosse o dalla voce, proprio per questo i luoghi principali di trasmissione sono gli spazi affollati, chiusi e dove le persone sono costipate in piccoli luoghi e parlando normalmente rilasciano aerosol contenente particelle virali le quali vengono inalate o possono poggiare su superfici con cui altri vengono a contatto. L'incubazione media dell'infezione da SARS-CoV-2 è di 5 giorni, con un tempo massimo di 14 giorni entro i quali si manifestano i sintomi. [27]

Come tutti i virus, anche SARS-CoV-2 deve essere in grado di attaccarsi alle cellule che vuole infettare, fondersi con la membrana, rilasciare il proprio genoma nella cellula ospite, utilizzare la medesima per replicarsi e infettare. Il virus utilizza la proteina S di superficie per legarsi all'enzima ACE-2 umano e determinare l'infezione. Una volta che il genoma del virus viene rilasciato nel citosol dell'ospite l'RNA virale va incontro a replicazione, il filamento positivo funge da modello per

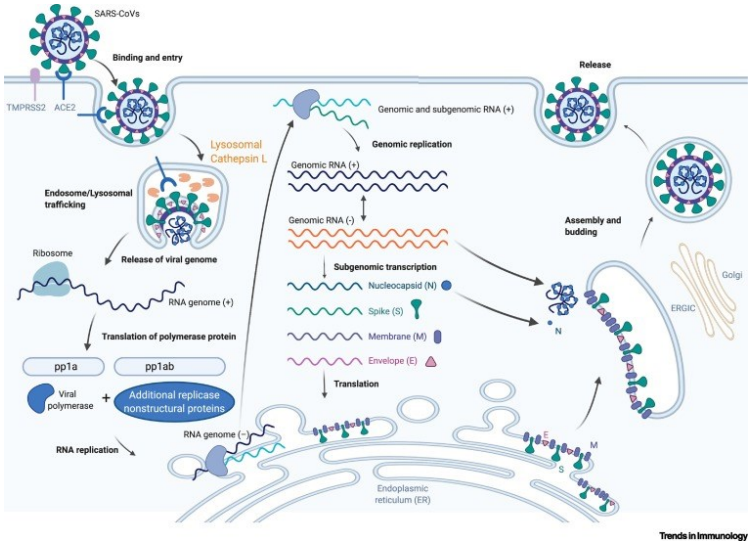

Figura 2. Il ciclo di vita della sindrome respiratoria acuta grave Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). [2]

quello negativo, una volta tradotto vengono trascritte le varie proteine accessorie e strutturali che vengono inserite nel compartimento del Golgi e determinano l'assemblaggio del virione, i filamenti positivi vengono a questo punto inseriti nei virioni di nuova sintesi che vengono secreti dalla membrana. [2].

L'organismo cerca di difendersi dal virus attivando una risposta immunitaria, la quale in alcuni casi può determinare una risposta non regolata causando un'eccessiva infiammazione, la cosiddetta "tempesta di citochine" che è determinata da elevati livelli di citochine proinfiammatorie quali interleuchina-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-17 e da alcune chemochine causando possibili disfunzioni polmonari molto gravi.

La malattia può manifestarsi in maniera diversa da persona a persona; la maggior parte dei soggetti presentano dei sintomi lievi e moderati che si risolvono entro una settimana, oppure non manifestano sintomi e si definiscono asintomatici, ma una piccola percentuale di persone si ammala gravemente, richiedendo l' ausilio della terapia intensiva e ventilazione invasiva per sopravvivere.

I sintomi generali comprendono: febbre, tosse, mal di gola, debolezza, affaticamento e dolore muscolare, a questi si affiancano anche anosmia (perdita dell'olfatto) o iposmia (diminuizione dell'olfatto), ageusia (perdita del gusto) e disgeusia (alterazione del gusto), cefalea, brividi, mialgia, astenia, vomito e/o diarrea, sintomi muscoloscheletrici come mialgia, dolori articolari. I sintomi più gravi che si possono verificare sono difficoltà respiratoria o respiro affannoso, polmonite, dolore al petto, sindrome da distress respiratorio acuto e altre

complicanze che possono portare anche alla morte. Il rischio di sviluppare la malattia grave da SARS-CoV-2 aumenta con l'età e in soggetti con altre patologie gravi, come malattie cardiache, polmonari, renali o epatiche, diabete, obesità o disturbi legati all' immunocompromissione.

Il COVID-19 determina, oltre a sintomi delle alte e basse vie respiratorie più o meno gravi, anche altri problemi che non sono da sottovalutare, fanno parte di questi i disturbi cardiaci: la sindrome cardiovascolare acuta COVID-19, aritmie, scompenso cardiaco, shock cardiogeno e miocardite. Inoltre, possono svilupparsi anche anomalie della coagulazione che causano coaguli di sangue nei vasi sanguigni piccoli o grandi oppure la formazione di emboli polmonari; alcuni soggetti manifestano anche complicanze neurologiche come ictus, encefalopatia tossica/metabolica, crisi epilettiche e lesioni ipossiche/ischemiche, oltre alla manifestazioni della sindrome di Guillain-Barrè (rara) o miastenia gravis.

Una rara complicazione si manifesta maggiormente nei bambini a distanza di poche settimane dal contatto con il virus e viene definita sindrome infiammatoria pediatrica multisistemica (Pediatric Multi-systemic Inflammatory Syndrome, PMIS o MIS-C) ovvero una risposta iper-infiammatoria in diverse parti del corpo come cuore, polmoni, reni, cervello, pelle occhi e organi gastrointestinali, i sintomi possono essere simili a una rara malattia che prende il nome di sindrome di Kawasaki e includono febbre, dolore addominale, diarrea, vomito, vertigini ed eruzione cutanea.[34]

La diagnosi da SARS-CoV-2 viene fatta attraverso test di laboratorio specifici su campioni biologici prelevati dalle basse vie respiratorie (espettorato, aspirato endotracheale o lavaggio bronco/alveolare) oppure dalle alte vie respiratorie (aspirato rinofaringeo, tamponi nasofaringeo e orofaringei combinati). Il virus può essere rilevato anche nelle feci e nel sangue. Finora, il test più affidabile, accurato, sensibile e specifico per la diagnosi di COVID-19 è il Real-Time-PCR anche detto "test molecolare" eseguito utilizzando tamponi nasofaringei ed orofaringei che si basano sulla rilevazione del genoma (RNA) del virus SARA-CoV-2 nel campione biologico anche in soggetti che presentano una bassa carica virale. Al test molecolare RT-PCR si affiancano in questi anni anche altri test antigenici sempre

più affidabili e rapidi nel dare la risposta, che si basano sulla rilevazione delle proteine del virus come la proteina Spike. Esistono in commercio anche dei test sierologici che rilevano l'esposizione al virus SARS-CoV-2 ma non sono in grado di confermare o meno un'infezione in atto, infatti sono test utilizzati per determinare la sieroprevalenza o la precedente esposizione, si basano sulla ricerca di anticorpi specifici IgM e IgG, i primi si rilevano in contemporanea all'infezione, i secondi presenti dopo la guarigione della malattia. I test sierologici stanno diventando dei test importanti ai giorni d'oggi per vedere e comprendere l'estensione del COVID-19 nella comunità e identificare gli individui che sono immuni e potenzialmente protetti dall'infezione. [35, 36]

4.3 CONSEGUENZE A LUNGO TERMINE - COVID LUNGO

Il termine "Long COVID-19" è stato usato inizialmente dai social media e poi integrato in letteratura scientifica dall'istituzione britannica NICE (National Institute for Health and Care Excellence) [37], viene usato per indicare la persistenza dei sintomi settimane o mesi dopo la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 indipendentemente dalla gravità della malattia nella fase acuta e può riguardare soggetti di qualunque età. Le manifestazioni cliniche del Long COVID sono molto varie, queste possono svilupparsi singolarmente o in associazione. L'Istituto Superiore di Sanità suddivide i sintomi del Long-COVID-19 in manifestazioni generali e manifestazioni organo specifiche. Tra le manifestazioni generali più frequenti riportate da persone con Long-COVID vengono annoverate fatica persistente e astenia, stanchezza eccessiva, febbre ricorrente, debolezza muscolare, dolori diffusi per esempio al petto e alle articolazioni, mialgia, riduzione dell'appetito, sarcopenia. Tra le manifestazioni organo-specifiche vengono annoverati disturbi polmonari come dispnea, tosse persistente e difficoltà nella capacità di espandere la gabbia toracica; disturbi cardiovascolari come battito cardiaco accelerato quando si svolge un minimo sforzo, variazione pressione arteriosa e altri; disturbi gastrointestinali tra cui dolori addominali, nausea, diarrea, reflusso gastroesofageo, eruttazione; manifestazioni dermatologiche eruzioni cutanee, alopecia; disturbi neurologici che possono suddividersi in disturbi del

sistema nervoso centrale come cefalea che compare in maniera improvvisa o graduale associata ad una scarsa risposta al trattamento con analgesici, difficoltà dell'attenzione, disturbi del sonno, oppure disturbi del sistema nervoso periferico come perdita di gusto e olfatto, formicolio e intorpidimento; brividi, vampate di calore, dolore all'orecchio e disabilità visiva; manifestazioni psichiatriche/psicologiche come depressione del tono dell'umore, ansia, psicosi, delirium.

L'OMS ha valutato, che per contenere la diffusione del virus, era opportuno imporre alle persone l'isolamento nel periodo della malattia e per i relativi contatti, il distanziamento sociale per ridurre al minimo la trasmissione del virus, nonché un lockdown generale nel primo periodo della pandemia dove la malattia era ancora sconosciuta. Queste misure adottate hanno provocato disperazione, isolamento e separazione dalle proprie famiglie, inoltre alcuni pazienti manifestarono anche sintomi collegati al disturbo da stress post-traumatico, psicosi.

Attualmente è noto che i bambini fino agli 11 anni di età difficilmente manifestano una malattia grave da SARS-CoV-2 durante la fase acuta e nelle settimane successive. Nonostante ciò, come si è detto nel capitolo precedente, un numero fortunatamente piccolo di bambini può riscontrare a distanza di 2-6 settimane dall'infezione acuta una condizione infiammatoria multisistemica nota come MIS-C (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children) che presenta una propria sintomatologia. Il Long-COVID si manifesta con una frequenza maggiore negli anziani rispetto alla popolazione giovane, questo può essere legato al fatto che l'anziano è una persona fragile, che presenta una ridotta capacità di recupero dalle situazioni di stress, inoltre molto spesso un anziano presenta una o più patologie croniche che vengono aggravate dal COVID-19; nei soggetti guariti dall'infezione acuta, soprattutto in coloro che hanno avuto bisogno del ricovero ospedaliero e interventi ben mirati come il ricovero in terapia intensiva; nelle persone con un elevato indice di massa corporea; nei soggetti adulti di sesso femminile e nei soggetti che hanno manifestato più sintomi durante la fase acuta.

I fattori che sembrano essere responsabile del Long-COVID sono dovuti dal danno d'organo causato da un'eccessiva risposta infiammatoria attivata dal virus, il quale

determina una tempesta di citochine che vanno anche ad alterare il sistema immunitario; anche la presenza di comorbilità, oppure problemi psicologici contribuiscono allo sviluppo dei sintomi, ma si ipotizza anche l'esistenza di una reazione autoimmune innescata dal virus stesso, infatti il virus presenta alcune similitudini con componenti dell'organismo e può determinare la generazione di anticorpi che possono danneggiare organi e tessuti, questa risposta autoimmune potrebbe giustificare la più elevata incidenza di questa sindrome nel sesso femminile, dove la risposta immunitaria sia per fattori genetici che ormonali risulta essere maggiore. [38, 39] [40]

5. LA SALUTE MENTALE DURANTE L'EPIDEMIA DEL COVID-19

La costituzione dell'Organizzazione Mondiale della Salute (OMS) nel 1948 ha definito la salute come "uno stato di completo benessere fisico, sociale e mentale, e non soltanto l'assenza di malattia o di infermità", quindi con questa definizione entrano in causa non soltanto l'omeostasi fisica dell'organismo e del corpo umano, ma anche componenti psicologiche e sociali. È opportuno focalizzarsi sul fatto che quando si parla di salute non si parla solo di assenza di malattia ma di una risorsa importante che permette alle persone di condurre una vita produttiva sul piano individuale, sociale ed economico. La salute è considerata dall'OMS come un diritto umano fondamentale, tutte le persone dovrebbero avere accesso ai servizi e mezzi base per ottenerla. La Costituzione Italiana, con l'articolo 32, tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, quindi da un lato viene affermato il diritto dell'individuo al recupero dell'efficienza fisica e non, dall'altro viene riconosciuto l'interesse della collettività, essendo la salute un mezzo importante che ognuno ha per determinare un buon operato lavorativo/economico, sociale e familiare. Quindi si è visto che la salute è costituita da un insieme di tre dimensioni: salute biologica, sociale e mentale; quest'ultima è importante ed è di interesse comune ai giorni nostri, perché si è visto, in diversi studi, un aumento del disagio mentale durante la pandemia COVID-19 determinato da fattori quali la quarantena, l'isolamento ed il distanziamento imposti per arginare il virus.

L'OMS definisce la salute mentale come "uno stato di benessere in cui ogni individuo realizza il proprio potenziale, riesce a far fronte alle normali tensioni della vita, a lavorare in modo produttivo e fruttuoso ed è in grado di offrire un contributo alla comunità". La salute mentale può essere influenzata da caratteristiche individuali come la capacità di gestire i propri pensieri, le emozioni, i comportamenti e le relazioni con gli altri, ma anche da fattori sociali, culturali, economici e politici.

La pandemia COVID-19 ha influenzato la salute mentale delle persone alterando la sicurezza e lo stato di benessere, causando nell'individuo un senso di insicurezza, confusione, isolamento emotivo come conseguenza della chiusura delle scuole,

attività sportive, uffici, attività commerciali imposte dal governo per arginare la pandemia. Questi effetti possono tradursi in una serie di reazioni emotive importanti come angoscia, condizioni psichiatriche, comportamenti malsani, come l'uso eccessivo di sostanze, il mancato rispetto delle direttive di salute pubblica, l'isolamento fiduciario imposto e la quarantena. Questa emergenza ha determinato un aumento globale di ansia e depressione del 25%, come viene evidenziato in un documento scientifico pubblicato dall'Organizzazione Mondiale della Salute (OMS), infatti si è evidenziato che il 90% dei paesi hanno incluso la salute mentale e il supporto psicosociale nei piani di risposta al COVID-19.

Durante questa emergenza sanitaria le persone in tutto il mondo manifestano: uno stato di paura di contrarre il SARS-CoV-2, dei cambiamenti nella routine di vita dovute alle innumerevoli limitazioni imposte; preoccupazione per sé o per i propri cari o conoscenti che possono far parte del gruppo di persone a rischio di contrarre il virus in forma grave e anche per le ripercussioni economiche e finanziari che questa pandemia può causare; solitudine dovuta all'isolamento nel caso di positività, oppure dovuta ad un contatto con persone risultate poi positive, questa sensazione può essersi determinata anche durante il lockdown (confinamento) imposto nella primavera 2020 e nell'inverno 2020-2021 in Italia ma attuata anche da tutti gli altri Stati del Mondo, e anche dall'obbligo di distanziamento (inizialmente 2 metri per poi arrivare alla distanza di 1 metro) per evitare la trasmissione del virus.

Quindi si è visto che al di là dello stress inerente alla malattia stessa che può far sperimentare agli individui reazioni emotive intense come paura, noia, solitudine, ansia, insonnia, rabbia che possono poi evolvere in stati di depressione, attacchi di panico e disturbi da stress post-traumatico, psicosi fino al limite massimo che è il suicidio, anche tutte le misure atte a contenere la pandemia stipulate dalle autorità sanitarie e politiche come quarantena, isolamento, confinamento, distanziamento influiscono sulla salute mentale delle persone. La paura, la preoccupazione e i fattori di stress costanti nella popolazione durante l'epidemia di COVID-19 possono portare a conseguenze a lungo termine all'interno delle comunità, delle famiglie e degli individui vulnerabili ad esempio determinando un maggiore stato emotivo di rabbia e aggressività nei confronti del governo e dei lavoratori in prima linea, dei

figli, coniugi, partner e familiari (aumento della violenza familiare e intima da parte del partner), possibile sfiducia nei confronti delle informazioni fornite dal governo e da altre autorità.

Sono stati rilevati diversi fattori socio-demografici e psicosociali associati ai problemi di salute mentale e che conferiscono maggiore probabilità di sviluppare stress post-traumatico (PTSD) durante la pandemia COVID-19: un aumento del disagio mentale lo si vede nelle persone di età più giovane e tra gli individui di età superiore ai 60 anni, nelle donne rispetto agli uomini, negli operatori sanitari e nei lavoratori in prima linea, nei soggetti vulnerabili, negli studenti obbligati a lunghe ore di lezione davanti al computer, nelle persone che vivono da sole le quali a causa del Lockdown erano confinate a casa, nelle persone con disturbi di salute mentale preesistenti, nelle persone che vivono nelle zone maggiormente colpite dal virus, in colore che hanno perso parenti o amici cari a causa del virus, negli individui contagiati o che hanno manifestato una forma grave. In molti paesi, oltre all'effetto deleterio che le misure di contenimento del COVID-19 sembrano aver avuto sulla salute mentale della popolazione, la crisi ha aumentato alcuni tra i principali fattori di rischio per le malattie mentale quali disoccupazione, insicurezza finanziaria, povertà. [41, 42]

Esiste uno studio multicentrico condotto da Giallonardo et al. [43] che analizza l'impatto della quarantena e del distanziamento fisico a seguito del COVID-19 sulla salute mentale sulla popolazione italiana, questo trae spunto da studi precedenti svolti in Cina. L'8 marzo 2020 il governo italiano ha dichiarato lo stato di lockdown sull'intera nazione, ovvero ha imposto specifiche misure di contenimento e quarantena che prevedevano rigorose restrizioni sia alla vita sociale che individuale delle persone, prorogate poi fino al 4 maggio 2020. Durante questo periodo di chiusura potevano restare aperti solo i negozi di prima necessità (farmacie, parafarmacie, alimentari ecc.), la gente poteva muoversi solo per procurarsi beni di prima necessità o recarsi a lavoro qualora questo fosse consentito, quindi Internet e i social media divennero gli unici mezzi per ridurre l'isolamento e aumentare le opportunità di rimanere in contatto con familiari, amici e colleghi in qualsiasi momento. L'incremento dell'uso di questi mezzi digitali spinse diversi studi a condurre dei questionari rivolti alla popolazione avvalendosi della diffusione di

questi social; proprio per questo anche Giallonardo sviluppò un questionario che permise di suddividere la popolazione in 4 gruppi:

- Gruppo 1: Quarantena COVID-19: ovvero la popolazione generale che è in quarantena ma non isolata, ovvero quella non direttamente esposta al contagio né a contatto con individui positivi
- Gruppo 2: COVID-19 +: persone che hanno avuto un contatto diretto o indiretto con il virus
- Gruppo 3: Personale sanitario COVID-19 ovvero operatori sanitari in prima e secondi linea
- Gruppo 4: Salute mentale COVID-19 che comprende gli utenti dei servizi di salute mentale e tutti coloro a cui era già stato diagnosticato un disturbo mentale.

Questo studio si avvaleva di diversi strumenti di valutazione per valutare la salute generale (GHQ-12), la scala di depressione, ansia e stress (DASS-21), la gravità dell'ossessione e della compulsione (OCI-R), la gravità dell'insonnia (ISI), la gravità del disturbo da stress post-traumatico negli adulti (SASS), gli attributi dei pensieri suicidi (SIDA), l'impatto dell'evento traumatico (IES-R), i sentimenti di solitudine e di isolamento sociale (UCLA), le misure efficaci per far fronte a un evento stressante della vita (COPE), la crescita post-traumatica (PTGI), i livelli di resilienza (CD-RISC), la percezione del supporto sociale (MSPSS), trattamenti farmacologici e non ricevuti (PZ), le tre dimensioni del burnout esaurimento emotivo, spersonalizzazione e realizzazione personale (MBI).

Quindi avvalendosi dei risultati ottenuti dai vari questionari sopra citati, si riesce a determinare qual è l'impatto della pandemia sulla salute mentale nei diversi sottogruppi della popolazione italiana.

Nel gruppo 1 la pandemia e le relative misure di contenimento hanno determinato un aumento di stress, ansia, depressione e altri sintomi legati allo stress, l'impatto maggiore su questo gruppo di persone è stato determinato dal distanziamento fisico che ha influito sulla vita delle persone; nei soggetti del gruppo 2 si è determinato un aumento del disturbo da stress post-traumatico dovuto all'isolamento in ospedale, all'incertezza sulle proprie condizioni fisiche e alla paura di morire legata

all'infezione del virus; nel gruppo 3 si è visto un aumento del rischio di sviluppare un problema di salute mentale soprattutto negli operatori sanitari in prima linea; nel gruppo 4 si è visto un aumento dei problemi di salute mentale indipendentemente dal contatto con il virus.

Da questo studio si evince che la pandemia e la relativa quarantena imposta determinano un impatto negativo sulla salute mentale delle persone, maggiore in coloro che non presentano un contatto diretto con il virus ma sono costretti a ridurre la loro vita sociale e rimanere in isolamento.

5.1 COVID-19: UN NUOVO TRAUMA

Da due anni e più si è sviluppata, come detto sopra, una pandemia da COVID-19 che colpisce tutte le popolazioni indipendentemente dal sesso, età e condizioni individuali; questa situazione di emergenza e le varie misure adottate da ogni singolo stato per contenerla e circoscriverla possono aver aumentato la condizione di stress che colpisce i vari individui in maniera diversa. Pertanto, si può ben definire, come già detto, che il COVID-19 non avrà solo conseguenze sulla salute fisica ma anche sulla salute mentale con impatto sulla risposta psicologica. A questo punto è opportuno capire se il COVID-19 può essere considerato un nuovo trauma a conferma dell'aumento del disturbo da stress post-traumatico verificatosi.

Il trauma viene definito dall'American Psychological Association come qualsiasi esperienza disturbante che si traduce in paura significativa, impotenza, dissociazione, confusione o altri sentimenti abbastanza intensi che determinano un effetto negativo duraturo sugli atteggiamenti, sul comportamento e su altri aspetti del funzionamento di una persona. La malattia COVID-19 e la pandemia stessa presentano un forte impatto emotivo sulla salute mentale delle persone causato dalle continue notizie, immagini, video delle terapie intensive sature, delle persone ricoverate, dei mezzi militari che trasportano bare a Bergamo (in Italia), dell'aumento dei contagi che vengono pubblicati nei vari social media, notiziari e trasmissioni.

Il trauma, quindi, può essere considerato anche come un insieme di tre fattori: eventi, esperienze ed effetti. Il COVID-19 può essere quindi anche in questo modo considerato un evento traumatico perché è un evento che si è verificato in tutto il mondo ed è un evento avverso; l'esperienza descrive la propria risposta soggettiva all'evento avverso in base alla genetica, al neurosviluppo, alla salute generale ed alla presenza di altri fattori protettivi e non; gli effetti che la pandemia determina sulle persone si notano a livello sociale ma anche per quanto riguarda la salute individuale. Inoltre, diverse situazioni che si sono manifestate durante la pandemia Covid-19 potrebbero generare o esacerbare il disagio psicologico.

Diversi studi hanno concentrato l'attenzione sul Covid-19 e sulla possibilità che esso sia costituito da un insieme di più fattori che possono determinare un trauma per la popolazione come la paura di infettarsi, fattori di stress economici, interruzione della routine quotidiana per un gran numero di persone costrette a lavorare in smart-working, interruzione della vita sociale per bambini, adolescenti e giovani, isolamento per contagio e lutto per familiari, amici o conoscenti morti. Ci sono però delle persone che possono essere più vulnerabili di altre, ovvero quegli individui che sono stati esposti in passato già ad un evento traumatico e quindi l'esposizione ai fattori stressanti, sopra citati, possono aumentare le loro insicurezze, determinare in esse elevati livelli di ansia, stress, depressione e ridurre la loro capacità nell'affrontare la situazione stressante in maniera positiva.

La pandemia da COVID-19 non è solo un trauma individuale che determina un pericolo di vita e un danno all'incolumità di ciascuno, ma è anche un trauma sociale, nazionale e internazionale perché si è sviluppato in tutto il mondo e ha leso non solo la vita dei singoli ma anche la vita di comunità, il sociale e le diverse attività produttive. La pandemia che stiamo vivendo, iniziata nel 2019 e ancora in corso, può essere considerata come un trauma continuo che determina un senso di incertezza, compromette la routine, causa nelle persone un senso di impotenza, ansia, confusione e vulnerabilità. [44]

5.2 STRESS POST TRAUMATICO DA SARS-COVID 19

La pandemia di COVID-19 si è sviluppata sull'intera popolazione mondiale in maniera improvvisa e inaspettata, generando in essa, come si è precedentemente accennato: angoscia, paura di potersi ammalare, preoccupazione per sé e per i propri cari, rabbia, solitudine, noia, ansia, questi sintomi sono stati determinati dalle scarse informazioni presenti riguardanti il nuovo coronavirus e dalle misure attuate per contenere la pandemia, infatti queste misure hanno limitato la libertà individuale e imposto delle modifiche nelle relazioni emotive e sociali delle persone fino ad interessare un'alterazione anche della sfera finanziaria delle persone. Questi sintomi erano anche determinati dal fatto che inizialmente non esistevano trattamenti medici efficaci o vaccini per evitare il decorso più negativo della patologia.

Dagli studi passati condotti sulle epidemie di SARS e MERS si è rivelato un aumento del disturbo da stress post-traumatico sia durante che dopo lo sviluppo di queste malattie. Come evidenziato da studi precedenti, come lo studio di Kitty K. Wu et al. [45], il disturbo da stress post traumatico è riportato in epidemie o altre emergenze mediche nei mesi successivi al periodo critico.

Un alto rischio di sviluppare un disturbo da stress post-traumatico è stato evidenziato in:

- sopravvissuti che hanno affrontato la minaccia di morte
- operatori sanitari sovraccarichi di lavoro con dispositivi di sicurezza limitati
- persone sane che hanno avuto contatti diretti con l'infezione, vivendo la paura correlata al rischio di infezione
- la popolazione generale sottoposta a misure restrittive e sovraesposizione alle informazioni dei media sulla pandemia.

Tutti questi aspetti possono generare sentimenti di isolamento, frustrazione e ansia anticipatoria. Quindi grazie alle epidemie passate ci si aspetta che anche la pandemia COVID-19 possa esser considerata un fattore di stress traumatico e perciò determinare un aumento del relativo disturbo.

Il disturbo da stress post-traumatico viene definito come un disagio mentale sviluppato in seguito ad esperienze traumatiche (Istituto Superiore di Sanità), il trauma che determina il PTSD deve essere riferito a un evento passato, diretto, deve perciò esser vissuto in prima persona e deve essere solitamente letale, partendo da questi presupposti sembrerebbe che la pandemia COVID-19 non possa esser considerata un evento traumatico e quindi determinare il PTSD.

Grazie allo studio di Bridgland VME et al. [46] si è cercato di capire perché la pandemia, invece, può essere considerata un fattore traumatica. In questo studio si è chiesto ai partecipanti, provenienti da cinque paesi occidentali Stati Uniti, Regno Unito, Australia, Canada e Nuova Zelanda, di indicare gli eventi COVID-19 a cui erano stati esposti, gli eventi che prevedevano che si sarebbero verificati in futuro come la perdita del lavoro, le forme esposizione indiretta alla pandemia come l'utilizzo dei media per la ricerca di informazioni riguardanti il virus e il suo sviluppo sulla popolazione, inoltre è stato chiesto di indicare le reazioni emotive generali: arrabbiato, ansioso, senso di impotenza di fronte a questa pandemia, il benessere sia mentale che finanziario, sintomi di depressione, ansia e stress verificatesi durante la pandemia COVID-19. Da questo studio si evince che lo stress traumatico non è solo determinato da un evento passato ma può essere determinato anche da uno futuro come il blocco, l'autoisolamento; da un'esposizione diretta ma anche una indiretta (tramite i media sia digitali che cartacei).

Il COVID-19 quindi, grazie a questo studio, può essere inteso come un evento stressante traumatico in grado di suscitare risposte simili al disturbo da stress post-traumatico ed esacerbare altri problemi di salute mentale correlati come ansia, depressione, alterazione del funzionamento psicosociale.

In questi anni si sono condotti diversi studi con l'utilizzo di questionari online, per sottolineare ulteriormente l'aumento del PTSD nella popolazione generale e verificare quali sono le classi più a rischio per la manifestazione di questo disturbo; se si considera la popolazione italiana, si può ben notare che dalla primavera 2020 si sono svolti e pubblicati diversi studi per evidenziare l'interesse nella valutazione di un aumento di casi di disturbo da stress post-traumatico durante i primi due mesi di emergenza: per esempio uno studio completamente italiano condotto da Castelli

et al. [47] è stato svolto raccogliendo i dati attraverso un sondaggio online anonimo dal 19 marzo al 5 aprile 2020, ovvero i mesi in cui lo Stato italiano aveva imposto un lockdown nazionale, imponendo la chiusura di tutte le attività tranne quelle necessarie come farmacia, alimentari, obbligando la gente a rimanere in casa. In questo questionario venivano poste domande relative al covid, alla qualità di vita e salute, allo stato d'ansia, depressione e una Checklist PTSD PCL-5 ovvero una misura di autovalutazione che valuta i 20 item nei quali le persone valutano la condizione su una scala di 5 punti per valutare quanto il sintomo rilevante aveva infastidito la persona, ciò funge da strumento utile per ottenere una diagnosi provvisoria di PTSD. I risultati trovati da questo studio hanno determinato che un partecipante su 5 ha riportato un disturbo da stress post traumatico significativo indicando che la pandemia COVID-19 viene vista come un trauma psicologico con un impatto importante sulla popolazione. Lo studio qui citato potrebbe avere delle limitazioni per quanto riguarda il campione scelto costituito perlopiù da donne e persone istruite, ma è servito per mettere le prime basi per studi futuri per verificare la presenza o meno di questi sintomi nei soggetti. Altri studi sono stati condotti sulla popolazione italiana, maggiormente colpita dalla pandemia COVID-19, per determinare un aumento di stati di ansia, depressione e del disturbo da stress post-traumatico nelle persone, infatti il Consiglio Nazione degli Psicologi ha definito la pandemia COVID-19 non solo un'emergenza sanitaria ma anche un'emergenza psicologica accentuata anche dai giornali, social media e televisioni che hanno trasmesso immagini terribili che hanno suscitato ulteriore panico e paura.

Come si è già detto, gli studi svolti per determinare un aumento del disturbo da stress post traumatico nella popolazione sono stati svolti anche in altri paesi mondiali, proprio per verificare che la pandemia COVID-19 e gli improvvisi blocchi imposti dall'autorità pubbliche e sanitarie hanno avuto un grande impatto sulla vita quotidiana delle persone e hanno sollevato preoccupazioni per la salute mentale della popolazione generale in diversi parti del mondo, anche in quei paesi come la Norvegia dove la pandemia aveva un tasso di infezione e mortalità più basso rispetto a Italia e Cina.

Negli studi condotti sulla popolazione italiana [47, 48], norvegese [49], cinese [50] e dell'Arabia Saudita [51] si evidenzia che le donne sono psicologicamente ed

emotivamente più a rischio durante un evento traumatico e anche durante la pandemia COVID-19; inoltre si è visto che le persone con livelli di istruzione più elevato avevano meno probabilità di manifestare disturbi psicologici dovuto a una maggiore capacità a comprendere le informazione sulla pandemia, anche l'età influisce sulla maggiore possibilità di manifestare sintomi di ansia e depressione e PTSD, infatti questi studi suggeriscono che le generazioni più giovani sono più vulnerabili e meno abili a contenere e gestire il trauma, infine si è anche visto che le persone che cercano continuamente informazioni sul nuovo coronavirus genera livelli crescenti di disagio e sintomi di PTSD.

Lo studio condotto sulla popolazione norvegese [49] sottolinea ulteriormente che il disturbo da stress post-traumatico che può manifestarsi nella vita delle persone determinato dalla minaccia della pandemia non è solo legata alla paura per la propria vita e salute ma è anche da una angoscia per il benessere sia fisico che economico dei propri familiari.

In aggiunta a quanto detto finora, esiste un altro fattore di rischio sostanziale per il disturbo da stress post-traumatico, definito da uno studio condotto sulla popolazione dell'Arabia Saudita, che è la morte di un familiare dovuto a COVID-19, perché a causa del distanziamento imposto dal periodo i familiari della vittima sono stati lasciati soli in balia del proprio lutto senza nessun supporto di amici, parenti o personale sanitario. [51]

6. RUOLO DEL FARMACISTA NELLE PANDEMIE NEGLI ANNI

In tutto il mondo si sono susseguiti nel tempo vari disastri definiti come emergenze sanitarie che si sviluppano in aree circoscritte o globali, creando panico, angoscia e molta preoccupazione tra la popolazione. Il termine "disastro" comprende un'ampia gamma di eventi, inclusi disastri naturali come focolai di malattie infettive, resistenza antimicrobica, disastri causati dall'uomo come conflitti, disastri chimici e radiazioni, crolli strutturali, incidenti nei trasporti, carenza di acqua ed energia elettrica, inquinamento atmosferico, disastri ambientali come il cambiamento climatico e le sue conseguenze. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, i rischi naturali e tecnologici derivanti delle emergenze colpiscono direttamente circa 190 milioni di persone, provocando oltre 77.000 decessi l'anno. Altri 172 milioni di persone sono colpite da conflitti. Inoltre, l'OMS ha registrato 1200 focolai in 168 paesi nel periodo 2012-2017 tenendo conto delle malattie infettive nuove o ricomparse. Questo secondo il quadro di gestione delle emergenze sanitarie e del rischio di catastrofi del 2019 pubblicato dall'OMS.

Nel corso degli anni sono aumentate le malattie contagiose tra gli uomini, questo è legato alla crescita della popolazione mondiale la quale, da quando iniziò a riunirsi in comunità e a ridurre gli spazi interpersonali ha aumentato le probabilità di trasmissione interpersonale delle malattie; queste pandemie hanno leso la salute fisica, psichica ed economica delle persone, creando anche innumerevoli decessi. Ripercorrendo la storia delle diverse pandemie/epidemie che hanno segnato la storia, è opportuno citare per prima la peste di Giustiniano durante l'impero bizantino; successivamente troviamo la peste nera a metà del XIV secolo, questa era una malattia ancora sconosciuta sia per la trasmissione che per il suo trattamento e ciò l'ha fatta diventare una delle più grandi pandemie della storia. Solo successivamente si scoprì la sua vera origine ovvero i ratti; dopodiché è opportuno citare il virus del vaiolo durante il XVIII secolo, debellato solo grazie alla vaccinazione. Si trattava di una malattia grave che portò ad avere tassi di mortalità del 30%. Considerando invece le pandemie più recenti è opportuno indicare quelle che segnarono il ventesimo secolo, infatti si susseguirono tre pandemie influenzali molto importanti rispettivamente nel 1918, 1957 e 1968 che sono state identificate

comunemente in base alla presunta area di origine Spagnola, Asiatica e Hong Kong, causate da tre sottotipi antigenici differenti del virus dell'influenza A: H1N1, H2N2, H3N2. L'influenza spagnola (H1N1) fece registrare i primi casi nel 1918, nel periodo che segnavano anche gli ultimi mesi della Prima Guerra Mondiale in un ospedale degli Stati Uniti. Fu però battezzata "influenza spagnola" perché la Spagna rimase neutrale nella Grande Guerra e le informazioni sulla pandemia circolavano liberamente, a differenza degli altri paesi impegnati nella guerra che cercarono di nascondere i dati. Si stima che un terzo della popolazione mondiale fu colpito dall'infezione spagnola a causa degli spostamenti delle truppe sui fronti europei e questa influenza determinò circa 50 milioni di decessi in tutto il mondo colpendo soprattutto i giovani adulti tra i 20-40 anni. Le influenze del 1957 e 1968 al contrario erano caratterizzate da un minore tasso di mortalità.

Un'ulteriore pandemia ancora più recente è la SARS acronimo per "Severe Acute Respiratory Syndrome" causata da un coronavirus trasmesso per via aerea, anche conosciuto come SARS-CoV; questa ha avuto origine in Cina nel 2002 diffondendosi rapidamente anche in altri paesi asiatici, determinando però anche un piccolo numero di casi anche in altri paesi come Regno Unito, un focolaio a Toronto in Canada. Un altro coronavirus che ha causato un'epidemia di polmonite letale è il MERS-CoV-2 che è stato identificato nel 2012 come la causa della sindrome respiratoria del Medio Oriente (Middle East Respiratory Syndrome, MERS), fu rilevato per la prima volta in Giordania e Arabia Saudita nel 2012. Questo virus determinò casi anche in Paesi non mediorientali, come Francia, Germania, Italia, Regno Unito e Tunisia in persone che si erano recate in Medio Oriente per un viaggio o per lavoro. Un'altra epidemia che si è manifestata è la malattia da virus Ebola (EVD) che determina una malattia grave e spesso fatale per l'uomo, per questo nel 2019 il Direttore generale dell'OMS ha dichiarato che la decima epidemia di malattia da virus ebola nella Repubblica democratica del Congo è un'emergenza di sanità pubblica di rilevanza internazionale. Nel gennaio del 2020, l'Organizzazione mondiale della Sanità dichiarò l'epidemia da COVID-19 un'emergenza di sanità pubblica di rilevanza internazionale determinata da un nuovo coronavirus SARS-CoV-2. [52]

Durante queste epidemie, anche i farmacisti come i medici, gli infermieri, gli operatori sociosanitari sono stati in prima linea per combattere il virus; i farmacisti hanno infatti continuato a dispensare medicinali prescritti per la cura del virus ma anche per le normali patologie croniche, inoltre hanno riorganizzato e ampliato i loro servizi e le loro conoscenze. In tutte queste emergenze però tutti gli operatori sanitari si sono trovati davanti ad un virus sconosciuto come in "assetto di guerra" a cercare di conoscere, capire, studiare e proteggersi da esso con una scarsa reperibilità di dispositivi di protezione individuale, infatti questo testimonia l'elevato numero di morti tra i medici ma anche i 32 farmacisti morti a causa di SARS-CoV-2 durante questi due anni di pandemia.

Fin dall'inizio dell'emergenza sanitaria, i farmacisti hanno svolto un ruolo fondamentale nel supporto delle realtà locali rappresentando il primo contatto che le persone hanno avuto con il servizio sanitario. Si è determinato un incremento del carico di lavoro del farmacista dovuto all'aumento di persone che si recavano in farmacia per chiedere consiglio piuttosto che recarsi negli ospedali, dal medico di medicina generale perché considerati posti pericolosi dove era maggiore il rischio di infettarsi; queste figure hanno assunto un ruolo importante nel triage del paziente: fornendo per via telefonica, ma in alcuni casi anche di persona, lo screening dei sintomi COVID-19 e indirizzando le varie persone a recarsi nei luoghi adibiti per lo screening, il trattamento e la ricerca del virus; hanno acquisito un ruolo importante nella dispensazione di informazioni essenziali sul virus, nell'educazione corretta sul lavaggio delle mani, l'igienizzazione delle superfici, per ridurre la possibilità di contagio, per questo sono rimasti in continuo aggiornamento per le varie indicazioni che venivano fornite sul virus; i farmacisti hanno assunto un ruolo anche nel rassicurare e fornire assistenza ai pazienti che molto spesso erano frustrati, arrabbiati e spaventai, proprio per questa funzione molto spesso i farmacisti sono stati bersaglio di molestie, abusi verbali o altre forme di molestia. Tutte queste condizioni hanno ampliato il ruolo del farmacista, ma hanno determinato un incremento del carico di lavoro e un incremento del rischio d'infezione.

Le farmacie sono una delle poche attività necessarie che in caso di emergenza hanno l'obbligo di rimanere aperte, a battenti aperti o chiusi, inoltre, con la possibilità di

ampliare il loro orario di apertura sono in grado di garantire una maggiore continuità del servizio farmaceutico sul territorio. L'Italia, infatti, con un Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri (DPCM) a marzo 2020 adottò forti misure di contenimento dell'infezione da SARS-CoV-2 su tutto il territorio nazionale indicando le farmacie tra le attività considerate essenziali e quindi autorizzate a continuare la propria attività durante il lockdown. Durante questo periodo l'attività del farmacista è aumentata ulteriormente infatti sono stati costretti a cercare di accaparrarsi farmaci, mascherine e guanti che risultavano sempre più introvabili, a far fronte alla continua richiesta per la dispensazione di bombole di ossigeno ai pazienti dimessi dall'ospedale o in cura domiciliare, a dispensare a domicilio medicinali per pazienti in quarantena o anziani soli, a rispondere in maniera costante alle chiamate di aiuto delle persone, inoltre sono stati in prima linea anche per consigliare, informare, spiegare eventuali fake news comparse in questo periodo e rispondere alle varie domande che i pazienti frustrati, arrabbiati, impauriti ponevano per cercare delle risposte nei confronti di un virus sconosciuto a molti. La pandemia però ha determinato nelle prime fasi dell'emergenza la sospensione dei servizi erogati in farmacia, nello specifico gli screening, il monitoraggio dei parametri (come pressione, ECG ecc.), test/esami diagnostici di base (come glicemia, colesterolemia ecc.), nonché le prestazioni fornite da altre figure professionali solitamente presenti in farmacia per decisione autonoma; queste sospensioni sono state attuate per salvaguardare i farmacisti dal rischio del contagio, azione necessaria per ridurre il tempo di esposizione degli stessi con i pazienti in tutti quei servizi che non garantivano un distanziamento, oltre che alla mancanza di dispositivi di protezione idonei sia per i clienti che per i farmacisti.

Durante la pandemia COVID-19 i farmacisti hanno acquisito ruoli essenziali per garantire una riduzione del rischio, il miglioramento della vita e del ripristino della comunità, con un approccio costituito da 4 fasi [53, 54]:

- prevenzione: qualsiasi misura normativa e fisica che assicuri la prevenzione delle emergenze o il miglioramento dei loro effetti;
- preparazione: qualsiasi sviluppo di piani o disposizioni nell'intero spettro delle fasi di gestione dei disastri sulla base di valutazione del rischio;

- risposta: ovvero misure di risposta appropriate intese a ridurre al minimo gli effetti di un evento;
- recupero: azioni intraprese per ripristinare rapidamente e ristabilire i servizi essenziali.

Il farmacista è intervenuto nel controllo e gestione dell'emergenza agendo sulle quattro fasi sopra citate in maniera più o meno marcata. L'azione principale è avvenuta nella fase della prevenzione in modo da ridurre i rischi per la salute dovuti alla pandemia: il farmacista ha svolto un azione di informazione ed educazione dei pazienti sulle misure preventive da assumere come l'utilizzo corretto delle mascherine e la loro durata, la corretta igienizzazione delle mani, il distanziamento intrapersonale è stato garantito anche con l'utilizzo di opportune segnaletiche orizzontali da apporre all'interno delle farmacie, inoltre ha attuato misure opportune per evitare il contagio come l'utilizzo di barriere di plexiglas agli sportelli per evitare il contatto con il paziente e la pulizia, la disinfezione costante dell'ambiente, l'affissione di cartelli con il numero di persone che possono entrare nella farmacia, la segnaletica per indicare i percorsi di entrata e uscita in modo da evitare assembramenti. Il farmacista ha agito anche attraverso la scorta e fornitura di mascherine protettive ad un prezzo calmierato concordato con lo Stato; è opportuno evidenziare anche un altro intervento che il farmacista ha attuato nel contrastare la pandemia ovvero garantendo la dispensazione da parte delle farmacie dei medicinali al domicilio dei pazienti, inoltre il farmacista ha anche potuto creare igienizzanti mani a base di alcol; per ultimo i farmacisti hanno dovuto attuare misure idonee per tornare alle normali attività post-pandemia e quindi ristabilire i normali servizi di assistenza ai pazienti.

È utile notare che questa pandemia ha messo in luce la figura professionale del farmacista che si è affermato come un prezioso punto di riferimento per i clienti, ma soprattutto ha fornito un grande aiuto per la comunità, infatti come viene definito dal codice Deontologico del farmacista italiano, esso essendo un operatore sanitario pubblico:

- collabora con le autorità coadiuvando nel raggiungimento degli obiettivi istituzionali

- collabora e si mette a disposizione delle autorità preposte in tutte le situazioni di calamità pubblica
- partecipa a campagne di prevenzione e di educazione sanitaria

Proprio per questo obbligo, i farmacisti si sono messi a disposizioni delle autorità gestendo, quando possibile l'esecuzione di tamponi antigenici, e grazie all'Accordo quadro stipulato a marzo del 2021 tra il Governo, le Regioni e le Province autonome e FEDERFARMA e ASSOFARM hanno garantito anche l'inoculazione dei vaccini anti SARS-CoV-2 in farmacia partecipando in prima persona nella lotta contro il virus. [55-57]

6.1 STRESS POST TRAUMATICO NEL FARMACISTA E OPERATORI SANITARI

La pandemia di COVID-19 ha creato ambienti di lavoro stressanti, un continuo contatto con persone che manifestano sintomi gravi, o la conoscenza di persone che manifestano sintomi gravi fino alla morte, potevano diventare condizioni traumatiche nel tempo. Il disturbo da stress post-traumatico è stato il disturbo psichiatrico più comune che si è manifestato nel passato. La letteratura esistente riguardo le epidemie passate come Ebola, sindrome respiratoria acuta grave CoV-1, sindrome mediorientale, diversi disastri naturali e non, come l'attentato dell'11 settembre 2001 negli Stati Uniti, il triplo disastro in Giappone (terremoto, tsunami e una fusione in una centrale nucleare), testimonia come sia possibile che la pandemia COVID-19 causi effetti psicologici sulla popolazione e sulle persone vulnerabili come gli operatori sanitari. Durante SARS-CoV-1 nel 2003 si verificarono un aumento dei sintomi depressivi, dell'abuso di sostanze e alcol con una maggiore prevalenza negli operatori sanitari. La MERS, sviluppatasi nel 2015, ha determinato un aumento dei sintomi di ansia e rabbia durante l'isolamento, oltre che un aumento del disturbo da stress post-traumatico negli operatori sanitari. L'epidemia di Ebola del 2014, ha determinato un aumento dei livelli di paura e ansia. È importante notare anche l'impatto che hanno avuto e hanno il terrorismo e i disastri naturali nella popolazione alterando il comportamento umano,

esacerbando disturbi psichiatrici che sono caratterizzati da un'alterazione del sonno e un consumo inappropriato di alcol a lungo termine.

Basandosi sull'evidenze passate la pandemia COVID-19 può determinare nella popolazione: un aumento nel consumo di alcol, disturbo da stress post-traumatico, ansia, rabbia, paura del contagio, rischio percepito, incertezze e sfiducia siano alcuni degli effetti immediati e a lungo termine che possono manifestarsi nei soggetti come è successo dai disastri passati. Quindi si è visto che sia l'epidemia di malattia infettiva che il disastro naturale influiscono sulla salute fisica e mentale delle persone, causando un brusco cambiamento nella vita quotidiana, un senso di incertezza per il proprio futuro, determinando sintomi di paura per il benessere personale e dei propri cari, ansia, depressione, burnout e disturbi da stress post-traumatico. [58]

A questo punto è opportuno osservare se questi sintomi si manifestino solo negli individui a diretto contatto con i pazienti infetti come il personale sanitario (es. medici, infermieri, operatori sociosanitari, farmacisti) o anche nei professionisti che lavorano indirettamente come le forze dell'ordine e i politici, assistenti sociali, psicologi, psicoterapeuti. In uno studio condotto da Johnson SU et al. dal titolo *"PTSD symptoms among health workers and public service providers during the COVID-19 outbreak"* [59] svolto sulla popolazione norvegese, sottolinea l'evidenza che il personale che lavora con pazienti COVID-19 riporta sintomi più gravi di PTSD e depressione rispetto agli individui che lavorano indirettamente: ciò dimostra che lavorare indirettamente o direttamente con i pazienti COVID-19 sia un fattore di rischio per lo sviluppo di PTSD con gravità diversa. Tutte queste professioni, nei loro diversi ruoli, sono state chiamate in prima linea ad affrontare un'emergenza sanitaria di grande portata mondiale che incide sia sui carichi di lavoro, sulla stanchezza fisica e anche sul loro stato psicologico. Di fronte a questa situazione estremamente complessa ma anche sconosciuta gli operatori sanitari hanno messo a repentaglio la loro sicurezza, si sono rimboccati le maniche e hanno cercato di mettersi al servizio della comunità a pieno, molto spesso sacrificando anche la propria vita. L'incremento del carico di lavoro nel farmacista ha determinato un aumento della fatica sia fisica che psichica, ma questo si è verificato non solo per i nuovi ruoli svolti dal farmacista ma anche perché molto spesso le

farmacie in questo periodo erano sotto organico a causa del personale in malattia, in aspettativa, sospesi perché non vaccinati. Questo carico di lavoro ha messo a dura prova il benessere psicofisico dei sanitari, che a causa di questi turni di lavoro esagerati e dell' elevato carico di lavoro, entrano a contatto con vari pazienti e varie realtà più o meno sofferenti, oltre che sentirsi continuamente minacciati e maltrattati dai pazienti frustrati: questi professionisti sanitari si sono confrontati con la sindrome del burnout, una sindrome psicologica che emerge come risposta prolungata a fattori di stress cronici sul posto di lavoro ed è caratterizzata da esaurimento emotivo, depersonalizzazione e derealizzazione, questa sindrome può determinare una miscela tra lo stress cronico sul posto di lavoro e lo stress acuto imposto dalla pandemia causando in questi operatori sanitari un terreno fertile sul quale può trovare più facilmente sviluppo la sindrome da stress post-traumatico, come testimonia la letteratura scientifica riferita alle epidemie passate in particolare all'epidemia MERS. Questa sindrome da stress post-traumatico può verificarsi se sono presenti nella vita del sanitario degli eventi traumatici: il trauma considerato un evento stressante che è al di fuori della portata della normale esperienza umana, questo secondo il Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, 5° edizione, comporta un'intensa minaccia percepita alla vita, all'integrità fisica, o una paura intensa, senso di impotenza o orrore, secondo questa definizione quindi il COVID-19 e la minaccia per l'incolumità personale soddisfano la definizione di evento traumatico. Quindi l'esposizione ad eventi traumatici e stressanti può portare allo sviluppo di PTSD nella vita degli operatori.

Gli operatori sanitari hanno una maggiore probabilità di infettarsi a causa del continuo contatto che hanno con persone malate o presunte tali dovuto ad una carenza di dispositivi di protezione, questo determina in essi paura per se stessi e preoccupazione per la possibilità di infettare i propri cari, per questo molto spesso i sanitari hanno scelto anche di separarsi dalle proprie famiglie per proteggerle e questo ha determinato diversi stati d'animo come ansia, paura, preoccupazione e depressione; l'incremento di persone che si sono recate in farmacia per consigli, prima di recarsi negli ospedali o dai propri medici di medicina generale, ha aumentato l'autostima dei sanitari, la loro conoscenza e li ha spinti ad un continuo aggiornamento. Tutte queste condizioni sono dei fattori principali alla base dello

stress post traumatico negli operatori sanitari e vengono valutate attraverso l'utilizzo di test di autovalutazione come:

- IES-R (impatto della scala degli eventi- rivisto) che è una misura di autovalutazione formata da 22 voci che valuta il disagio soggettivo causato da eventi traumatici. L'IES-R contiene sette elementi aggiuntivi rispetto alla versione IES del 1979 che sono relativi ai sintomi di ipereccitazione del PTSD. Agli intervistati viene chiesto di identificare uno specifico evento stressante della vita e quindi indicare quanto sono stati angosciati o infastiditi negli ultimi sette giorni. [60]

A questo test nei vari studi si affianca anche l'uso di ulteriori questionari per valutare il disagio mentale degli operatori sanitari [61]:

- PHQ-9 il questionario sulla salute del paziente a 9 voci basato sulla valutazione dell'intensità dei sintomi depressivi durante le due settimane precedenti;
- PSS-10 la scala dello stress percepito a 10 elementi che si basa sulla misurazione dell'intensità dello stress auto-percepita;
- DASS-21 depressione ansia e stress scale-21, questa scala comprende 21 item che misurano le tre sottodimensioni psicologiche del disagio psicologico ovvero ansia, depressione e stress. [62]
- Maslach Burnout Inventory un questionario atto a valutare il burnout di un individuo; la sindrome da burnout secondo l'OMS è intesa come una forma di stress lavorativo che non si è in grado di gestire con successo.

Dalla revisione sistemica redatta da D'Ettore G. [63] si evidenzia la presenza di altri fattori per il disturbo da stress post-traumatico che possono essere definiti come fattori di rischio individuali pre-trauma: il sesso femminile, la giovane età, la bassa esperienza lavorativa, la non convivenza con un partner e la mancanza di formazione sono risultati correlati a un rischio elevato di PTSD. Questo studio, in linea con la maggior parte degli studi sugli operatori sanitari che si occupano di Coronavirus, indica che esiste una maggiore incidenza di PTSD nelle donne rispetto agli uomini: entrambi i sessi manifestano questo disturbo ma si è visto che le donne manifestano livelli più elevati di ansia e PTSD dimostrato dai test di

autovalutazione sopra citati, questa maggiore presenza nelle donne sembra sia determinato dal fatto che le donne devono conciliare il lavoro di sanitarie con la loro capacità di accudire familiari o figli a casa; inoltre si è visto che gli operatori più giovani e con minore esperienza sono più a rischio di manifestare PTSD: questo sembrerebbe un controsenso essendo le persone più anziane più suscettibili al virus e a manifestare i sintomi più gravi, ma questa ridotta possibilità di manifestare PTSD negli anziani è determinata dal fatto che essi sono più esperti e meglio attrezzati sia professionalmente che psicologicamente ad affrontare condizioni elevate di stress. Un altro fattore di rischio sembra sia legato allo stato civile dell'operatore, infatti si è visto che il personale non sposato, divorziato o vedovo era più a rischio di PTSD perché aveva un minore sostegno al di fuori del lavoro e una ridotta possibilità di confrontarsi e sfogarsi una volta terminate le ore di lavoro; inoltre questa revisione ha evidenziato che la presenza di precedenti disturbi psichiatrici erano fattori di rischio per manifestare PTSD. Questa revisione riguardante la letteratura presente ha evidenziato che la giovane età, la bassa esperienza lavorativa, il genere femminile, lo stato civile associati a carico di lavoro pesante, dispositivi di protezione individuale scarsi, incertezze nelle linee guida presenti, contatto con persone frustrate e arrabbiate che possono determinare molestie nei sanitari, auto-isolamento per proteggere i propri cari, sono tutti fattori predittivi per PTSD.

Consideriamo uno studio condotto con un'indagine trasversale comparativo dal titolo *"Estimation of Prevalence and Comparing the Levels of Stress, Anxiety, Depressione and Psychological Impact Before and After COVID-19 Lockdown Among Front Line Health Care Workers"* di Latha SL. [1] che è stato condotto per valutare l'impatto psicologico degli operatori sanitari durante e dopo il lockdown.

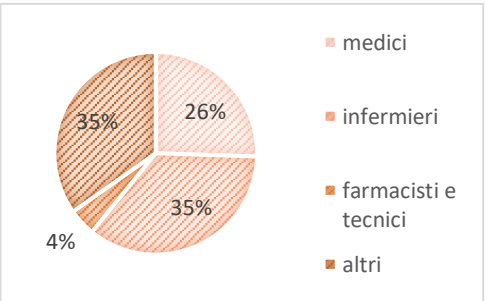

Figura 3. Campione dello studio [1]

I 345 partecipanti dello studio sono stati valutati attraverso un questionario per quantificare lo stato di salute mentale del personale sanitario. È stato misurato lo stato di depressione, ansia e stress con il sistema DASS-21 e il disagio da eventi traumatici attraverso il modello IES-R, è

opportuno considerare che un punteggio di IES-R di 24 viene utilizzato per classificare il disturbo da stress post-traumatico. In questo studio vengono reclutati medici (88 su 345), infermieri (122), farmacisti e tecnici (15), personale delle faccende domestiche (64), della sicurezza (33) e della reception (23). Questo studio sottolinea in maniera chiara l'impatto maggiore del blocco e post blocco sul disturbo da stress post traumatico negli operatori sanitari attraverso l'uso dei risultati ottenuti dalla scala IES-R. Da questo studio si evidenzia un importante dato, ovvero che i farmacisti e i tecnici sono il personale sanitario più a rischio a manifestare il disturbo da stress post traumatico con un incremento tra il periodo durante il blocco (25.27 punteggio IES-R) e dopo il blocco (31.60) determinato da un valore P value di 0.0354, questo infatti evidenzia la significatività dell'incremento di valori. Oltre a questo gruppo di professionisti, anche il personale di sicurezza presenta un maggiore rischio di manifestare i sintomi del disturbo da stress post traumatico.

	PTSD		depressione		ansia		fatica	
	Durante blocco	Dopo blocco	Durante blocco	Dopo blocco	Durante blocco	Dopo blocco	Durante blocco	Dopo blocco
Medici	23.42	26.32	2.27	4.88	4.22	5.6	8.85	10.27
	P=0.866		P=.305		P=.165		P=.824	
infermieri	23.81	29.98	1.89	6.18	4.0	7.0	9.01	12.12
	P=.832		P=.832		P=.781		P=.699	
Farmacisti tecnici	25.27	31.60	2.60	6.53	4.5	7.2	10.33	12.40
	P=.0354		P=.18		P=.206		P=.147	
Faccende domestiche	22.28	29.71	2.08	6.33	4.8	7.2	9.16	12.38
	P=.395		P=.250		P=.670		P=.708	
Sicurezza	23.14	28.22	2.28	5.22	4.7	6.7	10.11	11.03
	P=.018		P=.952		P=.235		P=.098	
Reception	23.57	27.22	2.70	5.09	4.9	5.7	10.09	9.04
	P=.455		P=.290		P=.35		P=.51	

Figura 4. Tabella confronto punteggi IES-R e DASS-21[1]

I farmacisti e tecnici presentano, come si può evincere dalla tabella, maggiori punteggi di IES-R e DAA-21, dovuto all'aumento delle responsabilità lavorative,

all'aumento dei turni di lavoro, al continuo contatto con la popolazione sempre più suscettibile e stanca.

È opportuno considerare che oltre alla presenza di fattori di rischio che aumentano la possibilità di sviluppare sintomi da stress post-traumatico, esistono anche alcuni fattori psicologici che proteggono gli operatori sanitari come la resilienza. La resilienza psicologica è un fattore molto importante durante i periodi significativi di sconvolgimento sociale in particolare per gli operatori sanitari; essa è descritta come la capacità di adattarsi a fronte di avversità, traumi, tragedie, minacce o significative fonti di stress come problemi familiari e relazionali, gravi problemi di salute o stress sul posto di lavoro e finanziari. La resilienza rende una persona capace di vedere i fattori di stress come sfide da superare o come una situazione che spinge al cambiamento, proprio per questo può essere considerata come una opportunità di crescita personale. Tra gli operatori sanitari la resilienza è quindi considerata un fattore protettivo contro lo sviluppo del PTSD.

Quindi è opportuno far fronte agli effetti negativi che la pandemia può determinare sugli operatori sanitari in questo modo:

- garantire una buona comunicazione e fornire al personale informazioni precise e accurate su ciò che sta accadendo, questo può aiutare a mitigare le preoccupazioni degli operatori legate alle incertezze, alla ricerca continua di informazione e far percepire ad essi un senso di controllo e supporto;
- trovare un giusto equilibrio tra vita familiare e lavoro, infatti è emerso che il supporto familiare e di amici è importante come spalla e supporto per ridurre i sintomi di ansia e paura, anche a distanza; avere figli risulta essere anch'esso un fattore protettivo, essi rappresentano una "pausa" per l'operatore sanitario dalla frenetica vita lavorativa
- eseguire delle pratiche di meditazione e anche affidarsi alla preghiera che si è dimostrato essere utile
- educare gli operatori e fornendo delle linee guida opportune per eventuali pandemie future;

- garantire una adeguata organizzazione al lavoro cercando di determinare dei turni più brevi e più flessibili, indire delle pause per il personale e inoltre dividendo gli incarichi tra i componenti del team;

Garantire la resilienza nel posto di lavoro è essenziale per consentire un'adeguata fornitura di servizi e assistenza, perciò un suo sviluppo risulta essere importante per ridurre i problemi di salute mentale in futuro.

7. TRATTAMENTO DISTURBO DA STRESS POST TRAUMATICO

I principali trattamenti del disturbo da stress post-traumatico si suddividono in farmacologico, per curare i sintomi del disturbo, e psicoterapia: questi due trattamenti possono essere usati separatamente oppure in combinazione per avere una maggiore efficacia. Molto spesso però questo disturbo può risolversi anche senza specifici trattamenti, soprattutto se la persona che subisce questi eventi è aiutata dai familiari, amici o colleghi e quindi vive in un ambiente consono che aumenta la sua resilienza.

7.1 PSICOTERAPIA

L'OMS nel 2013 pubblica le linee guida per le persone che soffrono di PTSD indicando delle tecniche psicoterapeutiche come molto valide per il trattamento del PTSD come la terapia cognitivo-comportamentale (CBT) o la tecnica di desensibilizzazione e rielaborazione del movimento oculare (EMDR). Queste tecniche aiutano le persone a ridurre i ricordi vividi, indesiderati e ripetuti di eventi traumatici.

Quando si inizia qualsiasi tipo di trattamento psicoterapeutico è importante che il terapeuta esegua una valutazione dettagliata caso per caso e predisponga un preciso piano terapeutico. Le componenti comuni dei vari trattamenti sono:

1. Informazione: nella prima fase del trattamento il paziente e i familiari vengono informati sullo sviluppo che il disturbo da stress post-traumatico può avere, sulle sue ripercussioni sulla persona che ne soffre e quelle vicine.
2. Esposizione: il paziente viene sollecitato a ripercorrere mentalmente l'episodio. Questo permette di riviverlo in un ambiente sicuro e controllato ma anche di riuscire a esaminare attentamente le reazioni e le convinzioni di tale evento.
3. Elaborazione del vissuto emozionale: sempre nelle prime fasi del trattamento il paziente viene sollecitato ad analizzare e risolvere i suoi

sentimenti di rabbia, vergogna o colpa, che sono molto comuni nei soggetti che hanno subito il trauma.

4. Abilità di fronteggiamento: il paziente impara a fronteggiare meglio i ricordi, le reazioni e i sentimenti post-traumatici in modo da non lasciarsi ogni volta sconvolgere. Grazie alla psicoterapia i ricordi traumatici non spariscono ma diventano più gestibili proprio grazie alla nuova capacità assunta nel fronteggiarli.

L'APA (American Psychological Association) e il National Center for PTSD sottolineano la presenza di vari interventi possibili per il trattamento del PTSD, che utilizzano tecniche diverse per aiutare le persone ad elaborare l'esperienza traumatica, inoltre affermano che esistono quattro tipi di interventi che sono tutti varianti della terapia cognitivo-comportamentale che sembra essere uno dei metodi più efficaci fra i vari approcci psicoterapeutici.

La terapia cognitivo-comportamentale (CBT) si concentra sulla relazione tra pensieri, sentimenti e comportamenti e osserva come i cambiamenti in un qualsiasi dominio possono migliorare il funzionamento negli altri domini. Ad esempio, alterare il pensiero inutile di una persona può portare a comportamenti più sani e a una migliore regolazione delle emozioni. La CBT prende di mira i problemi e i sintomi attuali e viene generalmente erogata in 12-16 sessioni in formato individuale o di gruppo. Attraverso questa tecnica i terapeutici incoraggiano i pazienti a rivalutare i loro pensieri al fine di identificare schemi inutili che vengono definite distorsioni, come l'eccessiva generalizzazione di risultati negativi, il pensiero negativo che riduce quello positivo, l'aspettativa di esiti catastrofici, a modelli di pensiero più equilibrati ed efficaci. La terapia cognitivo-comportamentale si basa sull'esposizione del trauma, dei suoi ricordi o delle emozioni che vengono usati per restituire ai pazienti un senso di controllo, fiducia in se stessi, prevedibilità e ridurre i comportamenti di fuga e di evitamento.

La CBT si basa su diversi principi fondamentali tra cui:

1. i problemi psicologici si basano su modi di pensare errati o inutili,
2. I problemi psicologici si basano su modelli appresi di comportamenti inutili;

3. le persone che soffrono di problemi psicologici possono imparare modi migliori per affrontarli, alleviando così i loro sintomi e diventando più efficaci nelle loro vite.

Il trattamento della CBT di solito comporta sforzi per cambiare i modelli di pensiero. Queste strategie potrebbero includere:

- imparare a riconoscere le proprie distorsioni nel pensiero che creano problemi, per poi rivalutare alla luce della realtà;
- acquisire una migliore comprensione del comportamento e della motivazione degli altri;
- usare le capacità di *problem solving* per far fronte a situazioni difficili; imparare a sviluppare un maggiore senso di fiducia nelle proprie capacità.

Questo trattamento comporta anche sforzi per cambiare modelli comportamentali attraverso diverse strategie come affrontare le proprie paure invece di evitarle, usare il gioco di ruolo per prepararsi a interazioni potenzialmente problematiche con gli altri, imparare a calmare la mente e rilassare il corpo. I terapeuti, quindi, cercano di enfatizzare cosa sta succedendo nella vita della persona, invece che sull'evento che ha portato alle sue difficoltà. Esistono altri trattamenti più specializzati che si concentrano su aspetti più particolari degli interventi di CBT: la terapia di elaborazione cognitiva, la terapia cognitivo comportamentale, l'esposizione prolungata.

La terapia di elaborazione cognitiva (CPT) è un tipo specifico di terapia cognitivo-comportamentale che risulta essere efficace nel ridurre i sintomi da stress post traumatico che si sono sviluppati dopo aver sperimentato una varietà di eventi segnanti; questo trattamento viene erogato in 12 sessioni e aiuta il paziente insegnandogli a sfidare e modificare le convinzioni inutili relative al trauma, in questo modo si crea una nuova comprensione e concettualizzazione dell'evento traumatico in modo da ridurre i suoi effetti negativi sulla vita. Attraverso questo trattamento il paziente diventa più consapevole della relazione tra pensieri ed emozioni e inizia a identificare i pensieri automatici che potrebbero determinare i sintomi del disturbo da stress post-traumatico, mettendo in discussione, con l'aiuto

del terapeuta, i pensieri inutili sul trauma e utilizzando questo metodo per eventuali eventi traumatici.

La terapia cognitiva comporta la modifica delle valutazioni pessimistiche e dei ricordi del trauma al fine di interrompere gli schemi comportamentali e/o di pensiero che hanno interferito nella vita quotidiana della persona. Tramite questa tecnica si aiuta il paziente a identificare i ricordi e i fattori scatenanti del trauma che sostengono i sintomi del disturbo da stress post-traumatico. Il terapeuta attraverso questa tecnica cerca di far capire al paziente che una visione pessimistica del trauma o delle sue conseguenze possono esagerare la sensazione di minaccia. Attraverso la ristrutturazione cognitiva si aiuta il paziente con disturbo da stress post-traumatico a identificare e a modificare gli errori di ragionamento e le convinzioni disfunzionali su di sé, sugli altri e sul mondo che possono essere preesistenti al trauma, ma che spesso dipendono dall'influenza di quest'ultimo sulle visioni personali del paziente riguardo a temi quali senso di sicurezza, fiducia in sé, valore personale e fiducia negli altri.

L'esposizione prolungata è un tipo specifico di terapia cognitivo comportamentale che insegna agli individui ad avvicinarsi gradualmente a ricordi, sentimenti e situazioni legati al trauma. La maggior parte delle persone cerca di evitare tutto ciò che ricorda loro il trauma, luoghi, oggetti, persone, attività, ma così facendo rafforzano ulteriormente la paura di esso. Questa tecnica ha quindi lo scopo di far familiarizzare il paziente con le situazioni temute in un clima di sicurezza mediante procedure di esposizione in vivo o esposizione ai ricordi in immaginazione, oltre che insegnare al paziente tecniche di respirazione per gestire l'ansia. Questa esposizione prolungata viene fornita a sessioni individuali per un totale di 8-15 sessioni. Attraverso l'esposizione immaginativa dei ricordi la persona ripensa a quanto è successo, alle emozioni provate ed a correggere le convinzioni controproducenti. L'esposizione ai ricordi avviene in maniera graduale consentendo al paziente, di saltare le parti più dolorose e di tenere gli occhi aperti; in seguito, si domanderà di chiudere gli occhi per rendere più vivide le immagini e di usare un tempo passato nel racconto; dopodiché si chiede al paziente di parlare in prima persona e al tempo presente come se stesse raccontando un film usando il maggior numero possibile di particolari come odori, suoni, sensazioni ecc.; il

paziente viene registrato in modo che possa ascoltarsi tra le varie sessioni e elaborare le varie tecniche di respirazione per gestire l'ansia. L'esposizione in vivo aiuta i pazienti ad avvicinarsi a situazioni, luoghi o persone che hanno evitato a causa di una risposta di paura dovuta all'evento traumatico, in questa tecnica vengono identificati stimoli, situazioni, luoghi che possono suscitare il ricordo dell'evento determinando una gerarchia che vada dall'evento più facile da trattare al più difficile, dopo di ché la persona si confronta con questi eventi in maniera graduale.

In aggiunta al trattamento cognitivo-comportamentale esiste anche la terapia EMDR (Eye Movement Desensitization and Reprocessing - Terapia di desensibilizzazione e rielaborazione del movimento oculare) riconosciuta dall'OMS nel 2013 come trattamento di elezione per la cura di eventi traumatici. È un approccio psicoterapeutico sviluppato alla fine degli anni '80 che si focalizza sul ricordo dell'esperienza traumatica, particolarmente stressante dal punto di vista emotivo, che può aver contribuito al disturbo. La terapia EMDR si concentra sull'idea che i sintomi del PTSD siano il risultato di esperienze negative passate che continuano a causare angoscia e non sono altro che il risultato di memorie non elaborate, infatti questa tecnica va a lavorare sul ricordo di questi eventi, in modo da rielaborarli, per far sì che queste esperienze perdano l'intensa componente emotiva associata e che gli apprendimenti disfunzionali dal punto di vista cognitivo acquisiscano un significato maggiormente positivo. Tutto ciò permette al paziente di poter usare i suoi "ricordi dolorosi" in modo costruttivo, trasformandoli in una risorsa. Normalmente, esiste una facoltà innata di elaborare gli eventi traumatici ma in alcune persone questa capacità viene a mancare, quindi attraverso la tecnica dell'EMDR, usando la stimolazione bilaterale cioè i movimenti oculari, si è in grado di far ripartire la capacità di elaborazione e vengono richiamati alla mente le memorie sconvolgenti fino a quando non si verificano cambiamenti nel modo di pensare e vivere gli eventi.

La terapia EMDR si articola in 8 fasi, acquisizione della cronologia (fase 1), preparazione del paziente (fase 2), valutazione della memoria target (fase 3), elaborazione della memoria e risoluzione adattiva (fase 4-7), valutazione dei risultati del trattamento (fase 8) che si suddividono in 6-12 sessioni di terapia.

Questa terapia permette di rendere le percezioni ed i sentimenti legati al ricordo dell'esperienza traumatica, meno forti, meno dolorosi e angoscianti, così facendo i pensieri intrusivi che sono solitamente alla base del disturbo si attutiscono, le emozioni e sensazioni si riducono di intensità, anche eseguendo questo trattamento e la terapia CBT a distanza attraverso Internet. Questa tecnica permetterebbe al paziente un'esposizione graduale al materiale traumatico, e i movimenti oculari potrebbero indurre dei cambiamenti sinaptici direttamente legati all'elaborazione dei ricordi e alla memoria. I movimenti oculari indurrebbero una risposta di rilassamento per mezzo della formazione reticolare, una vasta area deputata alla regolazione delle emozioni. Tale attivazione inibirebbe il sistema nervoso simpatico, favorendo la desensibilizzazione della risposta ansiosa. Durante una seduta di psicoterapia con EMDR, il paziente è invitato a rimanere concentrato sul ricordo traumatico, sulla frase, sul frammento di sensazione fisica e contemporaneamente a seguire con gli occhi le dita del terapeuta che si muovono a destra e a sinistra di fronte a lui. La stimolazione può essere compiuta anche con il tamburellare delle dita sulle gambe o con stimoli sonori alternati da un orecchio all'altro o in altri modi. Tale stimolazione sembra avere un effetto facilitante sulle reti di memoria e favorire l'elaborazione e l'associazione di nuovi ricordi, sbloccando la naturale tendenza autoriparativa del cervello. [64]

7.2 FARMACOTERAPIA

Diversi studi condotti negli anni hanno dimostrato che diversi psicofarmaci possono aiutare a migliorare i sintomi del PTSD, agendo sulla regolazione dei sistemi serotoninergici, noradrenergici e glutammatergici che insieme all'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) contribuiscono alla manifestazione dei sintomi del PTSD. I diversi farmaci che si sono dimostrati efficaci nel trattamento del disturbo da stress post-traumatico, contribuiscono solo a migliorare i sintomi ma non eliminano il ricordo dell'evento traumatico, proprio per questo gli esperti raramente prescrivono il trattamento farmacologico come monoterapia, ma lo associano molto spesso alla psicoterapia la quale aiuta il paziente a convivere con l'evento e a saperlo gestire mentre dall'altro lato i farmaci migliorano i sintomi sia per migliorare la vita delle

persone ma anche per un miglior successo della terapia psicologica e per rendere il paziente più responsivo ad essa. Le linee guida stipulate dall'OMS nel 2010, nella "Guida all'intervento del Mental Health Gap Action Program", raccomandano di trattare il Disturbo da Stress Post-Traumatico con una terapia psicologica ovvero terapia cognitivo-comportamentale di gruppo o individuale, la rielaborazione della desensibilizzazione mediante movimento oculare EMDR e in alcuni casi anche un allenamento per la gestione dello stress, nei casi in cui la psicoterapia sia inefficace, consigliano una terapia farmacologica in supporto a quella psicologica.

7.2.1 FARMACI INIBITORI DELLA RICAPTAZIONE DI SEROTONINA E NORADRENALINA

I trattamenti ad oggi approvati per il disturbo da stress post-traumatico prevedono la prescrizione di inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI) ovvero sertralina e paroxetina. In aggiunta ad essi si sono visti efficaci anche altri medicinali utilizzati con un uso off-label ovvero farmaci che vengono somministrati in situazioni che non sono previste dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), come fluoxetina (SSRI) o venlafaxina (un inibitore della ricaptazione di serotonina e noradrenalina) ed altri antidepressivi e non.

Gli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI) sono generalmente considerati il trattamento farmacologico d'elezione per il PTSD, a questa classe appartengono la sertralina, la paroxetina e la fluoxetina, i primi due sono gli unici farmaci ad oggi approvati per questo disturbo. La serotonina è un importante neurotrasmettitore a livello centrale, infatti un'alterazione della sua funzione è alla base dei disturbi dell'umore, ansia, aggressività, pulsione sessuale. La serotonina determina un incremento dell'attività del nucleo para-ventricolo nell'ipotalamo importante per la sintesi di CRH. [65] Questa classe di farmaci bloccano la ricaptazione neuronale della serotonina tramite il trasportatore SERT a livello della terminazione presinaptica, ciò determina un prolungamento della trasmissione serotoninergica. Secondo l'American Psychiatric Association gli SSRI sono i farmaci di elezione per questo disturbo perché migliorano tutti i sintomi sia il rivivere l'evento attraverso flashback, i ricordi, l'evitamento e l'ipereccitazione,

oltre che essere efficaci per tutti i disturbi che si verificano collegati al PTSD come depressione e ansia. Inoltre, dagli studi randomizzati condotti con la somministrazione o di sertralina o di placebo si evidenzia che gli SSRI presentano pochi effetti collaterali tra i quali possiamo citare insonnia, diarrea, nausea e diminuzione dell'appetito, astenia, eiaculazione anormale, impotenza. Oltre ai farmaci appartenenti agli SSRI è efficace per il trattamento di questo disturbo anche l'uso della venlafaxina che è un inibitore della ricaptazione della serotonina e noradrenalina (SNRI). Questi SNRI inibiscono sia la ricaptazione di serotonina che di noradrenalina, agendo sui recettori SERT e NET a livello presinaptico e determinano un aumento della trasmissione serotoninergica e noradrenergica: le catecolamine e la serotonina sono coinvolte nella modulazione del livello di eccitazione, della risposta allo stress, della regolazione dell'umore e dell'ansia. La venlafaxina inibisce la ricaptazione della serotonina se usata a basse dosi, invece agisce come inibitore combinato se viene usata a dosi alte.

In aggiunta ad essi, fanno parte degli antidepressivi che presentano benefici per il disturbo da stress post-traumatico anche gli antidepressivi triciclici come l'amitriptilina e l'imipramina, gli inibitori delle monoamino ossidasi come fenelzina, entrambe queste due classi agiscono su più neurotrasmettitori tra cui serotonina e noradrenalina. Alcune ricerche hanno postulato che l'adrenalina e la noradrenalina possono svolgere un ruolo nella formazione di ricordi traumatici e quindi nello sviluppo del disturbo da stress post-traumatico, ciò evidenzia che questi due neurotrasmettitori possono essere rilasciati in seguito ad un trauma e possono facilitare la formazione di ricordi associati alle esperienze emotive e rafforzare il condizionamento alla paura. Gli antidepressivi triciclici agiscono come antagonisti della serotonina e noradrenalina, inibiscono sia il SERT che il NET, oltre che anche altri recettori tra cui gli alfa-1 e i muscarinici. Questi farmaci si sono visti efficaci nel trattamento dei disturbi da stress post-traumatico, ma a differenza degli SSRI e SNRI sono poco indicati nel trattamento perché presentano diversi effetti collaterali tra cui quello più rilevante è la possibilità di determinare aritmie ventricolari attraverso il prolungamento dell'intervallo QT soprattutto se si va incontro a un sovradosaggio. Gli inibitori delle MAO più precisamente agiscono determinando un aumento dei neurotrasmettitori come serotonina, noradrenalina e

dopamina attraverso l'inibizione non selettiva e irreversibile della MAO-A e MAO-B. Questi risultano efficaci nel trattamento del PTSD soprattutto per quanto riguarda il miglioramento dei sintomi di intrusione e anche nella depressione (es. la fenelzina). Gli IMAO possono però determinare importanti effetti collaterali sia a livello centrale che cardiaco con la possibilità di determinare crisi ipertensive.

Quindi tra gli antidepressivi i più efficaci e considerati trattamenti di elezione rimangono gli inibitori della ricaptazione della serotonina o di serotonina e noradrenalina, perché hanno meno effetti a livello del sistema nervoso centrale e sono più sicuri in caso di sovradosaggio.

7.2.2 FARMACI ANTIPSICOTICI E BENZODIAZEPINE

Gli antipsicotici atipici agiscono principalmente con un effetto importante sull'equilibrio dopaminergico, sulla ricompensa e gratificazione, e sul sistema serotoninergico importante per l'umore e nell'ansia: fanno parte di questa classe di farmaci il risperidone, la quetiapina e l'olanzapina; è stato però suggerito di non utilizzare questi antipsicotici come prima scelta, perché i potenziali effetti collaterali che essi hanno superano i benefici, quindi sono raccomandati come trattamento per i sintomi psicotici e disturbi dell'umore concomitanti nel PTSD ma non per il trattamento dei sintomi principali del PTSD.

Le benzodiazepine invece modulano la funzione dei recettori GABAergici portando ad una iperpolarizzazione neuronale e ad effetti inibitori sul sistema nervoso centrale, queste si legano al recettore GABA e aumentano l'affinità e la velocità di legame del GABA per il recettore. Le benzodiazepine sono farmaci usati nel trattamento dell'ansia, sintomo che può comparire anche nel disturbo da stress post-traumatico, ma nel loro uso possono determinare dipendenza e possibilità di astinenza che può esacerbare i sintomi del PTSD; fanno parte di questa classe alprazolam, clonazepam, diazepam, lorazepam. Le benzodiazepine determinano importanti effetti collaterali, per questo il loro utilizzo è molto controllato, possono determinare potenziale disinibizione, difficoltà di integrare l'esperienza traumatica, interferenza con i processi mentali necessari per beneficiare della psicoterapia,

aumento delle cadute e annebbiamento mentale negli anziani, dipendenza e aumento della mortalità generale. Inoltre, questi farmaci sono controindicati nei pazienti con storia di abuso alcolico o dipendenza passata o presente. L'uso delle benzodiazepine nel trattamento del PTSD non trova particolari conferme negli studi svolti fin d'ora, perché a parte risolvere l'ansia, presentano molti effetti negativi incompatibili con la normale vita delle persone. [24, 64]

7.2.3 FARMACI ADRENERGICI

Tra i trattamenti sperimentali per il trattamento e la prevenzione del disturbo si è valutata l'efficacia di alcuni agenti adrenergici, che vengono solitamente utilizzati per modulare il tono noradrenergico associato a sintomi di eccitazione e incubi, tra cui il propranololo (beta-bloccante) e la prazosina (alfa-1-bloccante). La prazosina sembra sia efficace nelle interruzioni del sonno e negli incubi da PTSD, bloccando l'azione della noradrenalina sui recettori alfa-1 a livello post-sinaptico, il trattamento però con prazosina non è ancora approvato perché non ci sono prove sufficienti che testimoniano l'efficacia di questo farmaco sui disturbi da PTSD. [24] L'attenzione maggiore dei farmaci adrenergici si sofferma sui farmaci beta-bloccanti utilizzati nel trattamento del disturbo da stress post-traumatico come il propranololo. Gli eventi traumatici, che sono alla base del disturbo da stress post-traumatico, sono determinati da un aumento della plasticità cerebrale che è associata ad un aumento del rilascio di catecolamine come conseguenza dell'attivazione dell'amigdala e del locus coeruleus, queste sono componenti fondamentali del neurocircuito della paura. Si è visto infatti che la noradrenalina è un neurotrasmettitore essenziale nell'amigdala umana deputata all'elaborazione delle informazioni emotive. Il ricordo o la memoria di situazioni emotive traumatiche evocano una maggiore attivazione dell'amigdala, l'uso dei beta-bloccanti riduce l'effetto della noradrenalina nell'amigdala. Negli anni sono stati condotti diversi studi proprio per dimostrare l'efficacia dell'uso del propranololo nel ridurre e nel prevenire il disturbo da stress post-traumatico, per esempio lo studio di Young et al. dal titolo *"Propranolol for Post-Traumatic Stress Disorder:*

A review of Clinical Effectiveness" [66] si concentrava su due indicazioni principali nell'uso del beta-bloccante:

a. il propranololo somministrato a individui prima della riattivazione della memoria del trauma in pazienti con diagnosi di disturbo da PTSD
b. il propranololo somministrato dopo un trauma come misura preventiva per il successivo disturbo da stress post-traumatico o disturbo acuto da stress.

Questo studio ha sottolineato che la somministrazione del propranololo prima della riattivazione della memoria da trauma diminuisce la gravità dei sintomi del disturbo da stress post-traumatico, riduce la risposta fisiologica durante la riattivazione della memoria da trauma e migliora le prestazioni cognitive rispetto al placebo negli individui con diagnosi di PTSD; lo studio però sull'uso del propranololo come misura preventiva in seguito all'esposizione al trauma per evitare il disturbo non vi trova ancora alcun beneficio.

7.2.4 SOSTANZE PSICHEDELICHE

I trattamenti citati sopra possono non essere completamente efficaci e determinare una persistenza dei sintomi anche gravi, per questo sono necessarie nuovi studi per la determinazione di nuove tecniche terapeutiche. È opportuno esplorare nuovi composti, trattamenti, combinazioni e approcci per il trattamento del disturbo da stress post-traumatico; infatti, la ricerca è in continuo sviluppo per valutare l'efficacia delle sostanze come la 3,4-metilendiossimetamfetamina (MDMA) o la psilocibina, la ketamina e la cannabis nel trattamento dei sintomi del disturbo da stress post-traumatico.

A. MDMA: 3,4-METILENDIOSSIMETAMFETAMINA

Un approccio promettente, evidenziato da alcuni studi, per il trattamento del disturbo da stress post-traumatico è la combinazione di psicoterapia e farmacoterapia con l'uso del 3,4-metilendiossimetamfetamina (MDMA), che agisce come stimolante e allucinogeno. La 3,4-metilenediossimetanfetamina è stata

sintetizzata per la prima volta nel 1912, negli anni è stata sottoposta a diverse restrizioni e attenzioni all'uso, dagli anni 2000 iniziò ad essere studiata per il trattamento del PTSD. L'interazione dinamica di questi neurotrasmettitori e gli ormoni danno origine a una serie di effetti che migliorano la terapia determinando un aumento dell'introspezione e il mantenimento dell'alleanza terapeutica. Infatti, l'utilizzo dell'MDMA insieme alla psicoterapia induce i pazienti a rivisitare o elaborare il contenuto traumatico senza essere sopraffatti o manifestare ipereccitazione, questa sostanza facilita il ricordo di esperienze negative o minacciose con maggiore autocompassione e meno vergogna, migliorando la comunicazione e l'introspezione, questo avviene attraverso l'azione dell'MDMA sulle regioni coinvolte nell'elaborazione della memoria emotiva, nell'apprendimento dell'estinzione della paura, nel riconsolidamento della memoria e nella cognizione. Il riconsolidamento della memoria descrive un tipo di neuroplasticità che implica il processo di riattivazione, destabilizzazione della memoria e quindi la medesima si modifica o si aggiorna con informazioni aggiuntive. Il cambiamento nell'espressione della memoria è correlato ai cambiamenti nella funzione cerebrale nell'elaborazione della memoria a lungo termine. L'MDMA induce questa plasticità indotta dal recupero durante la psicoterapia, consentendo di aggiornare i ricordi traumatici con nuove informazioni in un ambiente terapeutico sicuro, questo avviene attraverso un aumento del rilascio di serotonina a livello cerebrale importante proprio nei ricordi di paura.

Si sono analizzati diversi meccanismi d'azione per mezzo dei quali MDMA riduce i sintomi del disturbo da stress post-traumatico in associazione con la psicoterapia; questa sostanza agisce nella regolazione di diversi neurotrasmettitori come dopamina (che è importante nei circuiti del sistema limbico, una sua bassa concentrazione determina un aumento dei sintomi negativi), serotonina e noradrenalina e stimola la segnalazione neuro-ormonale di ossitocina, cortisolo, prolattina e vasopressina L'MDMA riduce l'attività dell'amigdala determinando una riduzione della negatività dei ricordi spiacevoli e attiva maggiormente la corteccia prefrontale, questa è implicata nell'elaborazione della paura e regolazione dell'amigdala. Infatti, come si è accennato sopra, il PTSD determina una ridotta risposta da parte della corteccia e risposte esagerate dell'amigdala, suggerendo che

l'iperattivazione dell'amigdala è causata dalla mancanza di controllo inibitorio da parte della corteccia.

Quindi la revisione sistematica condotta da Tedesco S. et al. dal titolo "*The Efficacy of MDMA (3,4-Methylenedioxymethamphetamine) for Post-traumatic Stress Disorder in Humans: A Systematic Review and Meta-Analysis*" [67] raccoglie diversi studi che testimoniano che la terapia assistita con MDMA risulta avere esiti positivi nel trattamento dei sintomi del disturbo da stress post-traumatico.

B. PSILOCIBINA

La psilocibina è un composto psichedelico e sembra avere il profilo di sicurezza più favorevole, essa si trova in alcuni funghi allucinogeni. La parola psichedelico è formata da due parole greche *psiche* (cioè la mente o anima) *delos* (cioè mostrare), gli psichedelici sono una classe di droghe allucinogene che producono effetti di alterazione della mente e di distorsione della realtà, ovvero allucinazioni, una volta ingeriti. La psilocibina è una sostanza che agisce principalmente come agonista dei recettori serotoninergici, questa molecola si lega con alta affinità ai recettori 5-HT_{2A} per produrre un effetto allucinatorio "mistico" a causa dell'iperattività frontale indotta che a sua volta media i suoi effetti antidepressivi e ansiosi. I recettori della serotonina 5-HT_{2A} sono altamente localizzati nelle aree del cervello che svolgono un ruolo nella psicosi e nei sintomi della psicosi come la corteccia prefrontale, lo striato, il talamo e l'area tegmentale. Un possibile meccanismo d'azione antidepressivo della psilocibina è la disattivazione dell'iperattività della corteccia prefrontale mediale che durante la depressione risulta essere iperattiva. La psilocibina provoca, secondo alcuni dati ricavati dagli studi, dei cambiamenti significativi nella dinamica cerebrale e nella connettività funzionale tra le aree del cervello, inoltre un ulteriore possibile meccanismo d'azione alla base degli effetti della psilocibina è l'interazione con i circuiti di feedback tra corteccia e talamo. L'azione neurofarmacologica della psilocibina non è ancora definita in maniera chiara, ad oggi ci sono molte ipotesi, infatti ci sono alcune prove che oltre all'interazione con il sistema serotoninergico che ha un ruolo importante nell'umore, essa interagisce anche con la via dopaminergica mesolimbica. Inoltre,

sempre in via non del tutto chiara, sembra che la psilocibina agisca anche attenuando l'attivazione dell'amigdala in risposta a stimoli visivi correlati alla minaccia e riduca la modulazione indotta dalla minaccia della corteccia visiva da parte dell'amigdala, azione importante perché nei soggetti affetti da PTSD l'amigdala è maggiormente attiva e ciò può determinare un aumento della capacità di elaborare i ricordi traumatici. Questa droga psichedelica è in continuo studio per il trattamento del disturbo da stress post-traumatico soprattutto si sta verificando l'efficacia del suo uso associato al trattamento psicoterapeutico. Le sostanze psichedeliche promuovono la plasticità neurale aumentando la neurogenesi, sinaptogenesi inoltre esse determinano alcuni effetti che possono sottolineare ulteriormente la possibilità di utilizzare queste nel trattamento dei sintomi del disturbo di PTSD e altri disturbi psichici, infatti sembra che aumentino l'empatia emotiva, del pensiero divergente, il potenziamento delle capacità legate alla consapevolezza, maggiore perspicacia, riduzione dell'evitamento e aumento dell'accettazione e della connessione. Prima che il PTSD fosse introdotto come diagnosi psichiatrica nella terza edizione del Manuale Diagnostico e Statistico dei disturbi mentali nel 1980, la psilocibina veniva usata nei Paesi Bassi come strumento terapeutico per la sindrome del campo, ovvero come terapia per consentire ai clienti di rivivere l'evento traumatico con un appropriato carico emotivo sotto la guida terapeutica. Quindi gli psichedelici come la psilocibina mostrano risultati promettenti per il trattamento di una varietà di indicazioni psichiatriche ma non sono ancora stati svolti studi mirati per l'uso di queste sostanze nel trattamento del disturbo da stress post-traumatico. [68] [69]

C. KETAMINA

Oltre a quanto già detto, alla psilocibina come sostanza psichedelica si aggiunge anche la ketamina per lo studio del trattamento dei sintomi del disturbo da stress post-traumatico. La ketamina, infatti, è uno psichedelico dissociativo, in altre parole si tratta di un agente anestetico di sintesi che interrompe la capacità di trasmissione dell'informazione nel cervello e quando viene somministrata a dosi sub-anestetiche può portare a sentimenti di distacco dal corpo, dal sè e dall'ambiente, così come distorsioni percettive e allucinazioni. La ketamina chimicamente è un aril-cicloesano ed esercita la sua azione come antagonista non competitivo del recettore N-metil-D-aspartato (NMDA), essa viene solitamente fornita come miscela racemica dell'isomero S ed R: l'S-isomero è più potente e causa minori effetti collaterali; venne approvato come anestetico generale nel 1970.

Di norma, la ketamina determina un'azione antagonista all'interno del canale cationico del recettore NMDA e blocca il flusso di cationi attraverso il canale provocando l'inattivazione dei neuroni, NMDA sono una classe di recettori ionotropici sensibili al glutammato. Il glutammato è il principale neurotrasmettitore eccitatorio del sistema nervoso centrale, che agisce su due classi di recettori ionotropici e metabotropici; tra gli ionotropici troviamo NMDA (N-metil-D-aspartato), AMPA (α-amino-3-idrossi-5-metil-4-isoxazole propionato) e kainato, i quali sono canali ionici ligando-dipendente; i metabotropici sono invece recettori accoppiati a proteine G situate sui neuroni presinaptici e postsinaptici. La neurotrasmissione glutammatergica a livello della corteccia limbica svolge un ruolo fondamentale nella patogenesi dei disturbi d'ansia, infatti, i recettori del NMDA, presenti sia nell'amigdala che nell'ippocampo, sono coinvolti nei meccanismi dell'apprendimento mediato dalla paura influenzando sia l'apprendimento associativo dipendente dall'ippocampo che l'elaborazione emotiva dipendente dall'amigdala durante e dopo un evento stressante; proprio per questo ruolo è stata sottoposta a diversi studi per collegare il suo utilizzo nel trattamento del disturbo da stress post-traumatico o depressione. L'azione della ketamina è molto rapida, infatti viene somministrata per via endovenosa e nell'arco di poche ore determina la produzione degli effetti che durano settimane.

Un importante studio clinico, che apre la strada per ulteriori studi, è stato condotto da Feder A. et al. [70] dal titolo *"Efficacy of Intravenous Ketamine for Treatment of Chronic Posttraumatic Stress Disorder"* e valuta l'efficacia e la sicurezza di una singola dose sub-anestetica di ketamina per via endovenosa per il trattamento del PTSD. Questo studio basa l'attenzione sulla ketamina che è un antagonista dei recettori NMDA, determinando quindi un aumento dei livelli di glutammato nelle sinapsi, che ha un ruolo importante nel mediare la risposta allo stress, la formazione di ricordi traumatici e la fisiopatologia del disturbo, per questo sembra essere un potenziale neurotrasmettitore per lo sviluppo di nuovi interventi farmacologici. La capacità della ketamina di ridurre i sintomi del disturbo da stress post-traumatico è stata valutata in questo studio randomizzato in doppio cieco dove sono stati arruolati un totale di 41 pazienti affetti da PTSD cronico. In questo studio, si è confrontata la somministrazione di una singola dose di ketamina con un farmaco di controllo psicoattivo midazolam. Questo studio ha determinato che l'utilizzo di una singola dose di ketamina rispetto al midazolam ha determinato una rapida riduzione dei sintomi principali del PTSD, questi sono rimasti significativamente ridotti per diversi giorni, infatti la ketamina somministrata per via endovenosa determina un effetto rapido e duraturo. Quindi Fender ha dimostrato per la prima volta che la modulazione del recettore NMDA può portare ad una rapida riduzione clinica dei sintomi principali del PTSD rispetto al midazolam. La ketamina è stata anche associata a una riduzione dei sintomi depressivi concomitanti e al miglioramento del quadro clinico complessivo. I meccanismi biologici che stanno alla base degli effetti della ketamina nei pazienti con PTSD non sono ancora del tutto chiari e ad oggi sono presenti diverse ipotesi per attribuire il possibile meccanismo della ketamina nel trattamento del disturbo. In condizioni normali, la stimolazione del neurone presinaptico rilascia glutammato, con conseguente attivazione dei recettori AMPA del glutammato postsinaptici e depolarizzazione, questo determina l'attivazione di molteplici vie intracellulari inclusa la via di segnalazione del BDNF e la via mTOR (meccanismo della rapamicina). Questi percorsi sono essenziali per la regolazione della plasticità sinaptica, lo stress invece determina una riduzione di tutti questi segnali determinando anche una riduzione delle sinapsi.

Esistono almeno 3 ipotesi dell'azione della ketamina sul miglioramento dei sintomi del PTSD:

1. la ketamina stimola il rilascio di glutammato che determinano la stimolazione dei recettori sinaptici del glutammato AMPA e un aumento dei livelli e del rilascio di BDNF (fattore neurotrofico derivante dal cervello), il quale determina un aumento della sintesi di proteine associate alle spine dendritiche e un miglioramento della plasticità sinaptica
2. la ketamina esercita i suoi effetti bloccando i recettori extrasinaptici del glutammato NMDA, riducendo la fosforilazione di diverse proteine ad esso associate e migliorando la segnalazione AMPA e i livelli di BDNF;
3. il metabolita della ketamina 2R,6R-idrossinorketamina aumenta la segnalazione dell'AMPA attraverso un meccanismo non del tutto chiara.

Lo studio di Feder et al. [70] fornisce la prima evidenza della rapida riduzione della gravità dei sintomi dopo infusione di ketamina in pazienti affetti da PTSD cronico determinando un miglioramento fino a 7 giorni dall'infusione; per questo sono opportuni ulteriori studi e verifiche sul possibile effetto di questa sostanza nel trattamento del disturbo, con la possibilità un domani di approvarla per un trattamento efficace, sicuro e valido per i disturbi da stress post-traumatico.

In questi anni, sono in corso anche ulteriori studi per verificare l'associazione dell'uso della ketamina in psicoterapia, infatti si è visto che questa sostanza determina un aumento della sinaptogenesi e neurogenesi, inoltre essendo una droga dissociativa crea delle distorsioni sensoriale e allucinazioni, trasformazioni nel concetto di sé, atteggiamenti emotivi verso aspetti di sé e di altri e cambiamenti nel valore e negli scopi della vita, che potrebbero quindi aumentare e catalizzare il processo psicoterapeutico.

Ad oggi, però, un unico derivato della ketamina ovvero l'esketamina è stata approvata nel 2019 per il trattamento della depressione resistente, il suo effetto in questo disturbo è molto rapido e agisce attraverso le vie glutammatergiche e altre vie di segnalazione. [71]

D. CANNABIS

Oltre a quanto detto fin d'ora esiste anche un ulteriore trattamento farmacologico sottoposto a continui studi per determinare delle possibili linee guida per il trattamento di questo disturbo, si tratta della cannabis. La cannabis è stata utilizzata in Asia e Medio Oriente per scopi medicinali, spirituali e di altro tipo per migliaia di anni, mentre nel mondo Occidentale l'uso di questa sostanza come scopo medicamentoso è recente e viene solitamente utilizzata per il trattamento di dolori oncologici, reumatismi, glaucoma e altri dolori per i quali i normali analgesici non risultano essere efficaci, proprio grazie alla scoperta di un sistema endocannabinoide endogeno. Il termine cannabis comprende tutte le sostanze psicoattive che si ottengono dalla Cannabis sativa, tra cui il tetraidrocannabinolo (THC), il cannabidiolo (CBD), oltre a questi in commercio esistono anche dei derivati sintetici del THC che sono il nabilone e dronabinol. L'azione della cannabis è esercitata grazie al THC e CBD che si legano sui recettori endogeni CB1 e CB2 accoppiati alla proteina G. I recettori CB1 sono particolarmente abbondanti nel sistema nervoso centrale, soprattutto nella corteccia prefrontale, nell'ippocampo, nei gangli della base, nell'ipotalamo, nel cervelletto, nel midollo spinale e nel sistema nervoso periferico; i CB2 sono espressi principalmente in periferia. Poiché i recettori CB1 sono localizzati principalmente in terminali assonici, la loro attivazione determina l'accoppiamento alla proteina Gi/0 che funziona per inibire l'attività dell'adenilato ciclasi, attiva i canali del potassio e inibisce i canali del calcio voltaggio-dipendente, ciò si traduce in una soppressione nel rilascio di neurotrasmettitori nella sinapsi (in particolare dopamina e glutammato). All'interno del cervello i recettori CB1 sono espressi principalmente sui terminali GABAergici, glutamatergici, serotoninergici, noradrenergici e dopaminergici. Proprio per la disposizione dei recettori degli endocannabinoidi, la cannabis e i suoi derivati sembrerebbero utili per il trattamento del PTSD.

L'esposizione a stress cronico determina una diminuzione della regolazione dei recettori CB1 e diversi sintomi da stress post-traumatico come ipereccitazione, problemi di sonno e ricordi intrusivi.

Normalmente, all'interno del nostro organismo sono presenti dei cannabinoidi endogeni che sono l'anandamide (AEA) e la 2-arachidonoil glicerolo (2-AG) che agiscono sui recettori CB1 e CB2. L'esposizione allo stress provoca il rilascio di CRH che a sua volta determina un aumento dell'attività della FAAH (ammide idrolasi degli acidi grassi) causando una riduzione dei livelli di AEA all'interno delle regioni limbiche ed è correlata alla risposta dell'HPA, la riduzione dell'AEA gioca un ruolo nell'espressione di comportamenti ansiosi indotti da stress. L'esposizione allo stress aumenta i livelli di 2-AG nell'amigdala e nella corteccia prefrontale a causa del rilascio di corticosterone. L'aumento progressivo del rilascio di 2-AG indotto dallo stress nell'amigdala è correlato con l'assuefazione e l'adattamento in condizioni di ripetuta esposizione a fattori di stress. [72]

La segnalazione del sistema endocannabinoide ai recettori CB1 sui terminali simpatici è in grado di smorzare il rilascio di catecolamine dai terminali simpatici e di ridurre la segnalazione adrenergica periferica. È importante analizzare anche la funzione che il sistema endocannabinoide e i cannabinoidi esogeni hanno sul sistema cerebrale ovvero nella corteccia prefrontale, nell'ippocampo e nell'amigdala. Si è visto che i recettori CB1 sono presenti a livello dell'amigdala soprattutto sui terminali assonici e sui recettori glutamatergici, quindi gli agonisti esogeni possono esercitare una funzione su questi ultimi. Per evidenziare ciò, studi di neuroimaging hanno definito che i cannabinoidi agiscono riducendo l'attività neuronale nell'amigdala, ciò risulta essere di particolare importanza per il trattamento del disturbo da stress post-traumatico essendo questo un disturbo determinato da un aumento dell'attività della medesima. Questo supporta l'ipotesi che i cannabinoidi potrebbero influenzare la sintomatologia del disturbo da stress post-traumatico riducendo l'iperattività dell'amigdala, aumentando la corteccia prefrontale e aumentando quindi il controllo dell'amigdala. L'aumento farmacologico del sistema endocannabinoide anche tramite l'inibizione del FAAH o MAGL determina un aumento dei livelli dei cannabinoidi endogeni provoca una riduzione dei comportamenti ansiosi.

Secondo lo studio di Hill et al. [72] dal titolo *"Integrating Endocannabinoid Signaling and Cannabinoids into the Biology and Treatment of Posttraumatic Stress Disorder"* un deficit della segnalazione degli endocannabinoidi causa un

aumento della possibilità di sviluppare stress post-traumatico. Infatti, l'esposizione allo stress determina una riduzione della segnalazione di AEA nelle regioni limbiche, ciò causa iperattivazione dell'amigdala, ipoattività della corteccia prefrontale, regolazione alterata della risposta allo stress, con un'alterazione del sistema nervoso simpatico, tutto ciò determina livelli elevati di ansia e alterazione dell'estinzione di ricordi avversi. L'approccio terapeutico con sostanze che agiscono sul sistema endocannabinoide o agiscono inibendo i meccanismi di idrolisi può invertire queste condizioni negative. Per sottolineare ulteriormente quanto detto, alcuni studi hanno evidenziato che nei soggetti con disturbo da stress post-traumatico si rilevano anche bassi livelli circolanti di AEA e 2-AG. A differenza degli altri psichedelici, la cannabis e i cannabinoidi sintetici vengono soprattutto studiati per il sollievo temporaneo dei sintomi del disturbo da stress post-traumatico. Diversi cannabinoidi tra cui THC e CBD hanno dimostrato la capacità di aumentare l'estinzione della paura e di interrompere il riconsolidamento della memoria della paura, infatti attivando i recettori CB1 nell'amigdala la cannabis può potenziare il blocco del consolidamento dei ricordi avversi, paura e ansia; invece stimolando i recettori CB2 nella corteccia prefrontale può aumentare i livelli di serotonina e determinare un effetto antidepressivo, l'azione invece sull'ippocampo sembra legata più al miglioramento della neurogenesi, l'umore e la memoria.

Poiché i processi di estinzione della paura sono essenziali per una terapia di successo per il trattamento del PTSD, l'efficacia della terapia di esposizione potrebbe essere migliorata con l'uso mirato di cannabis o cannabinoidi. Gli effetti psicoattivi acuti dei cannabinoidi potrebbero anche offrire benefici nella psicoterapia. Ad oggi sono presenti pochi studi per determinare l'efficacia dell'uso della cannabis per il PTSD, soprattutto nell'utilizzo di cannabinoidi sintetici: il nabilone è un analogo sintetico del THC ed è stato esaminato per il PTSD, esso è un agonista del recettore degli endocannabinoidi CB1 e CB2. Nello studio di Fraser et al. [73] costituito da 47 pazienti soggetti a incubi da PTSD almeno una volta a settimana da 2 anni e non avevano trovato beneficio nelle terapie tradizionali, a questo campione si è somministrato il nabilone prima di coricarsi. I risultati di questo studio hanno determinato che circa il 72% dei pazienti hanno sperimentato

una cessazione totale o una diminuzione della gravità degli incubi, l'interruzione del farmaco non è stata efficace per tutti i pazienti infatti in alcuni gli incubi sono riemersi, quindi è stato opportuno somministrare nuovamente il farmaco. Questo studio può avere dei limiti come il piccolo campione su cui il farmaco è stato testato, tuttavia il nabilone sembra essere un trattamento significativo per gli incubi nella popolazione con disturbo da stress post-traumatico. In aggiunta allo studio di Fraser, si sono svolti ulteriori studi per determinare l'efficacia del nabilone nel trattamento del PTSD, tra questi esiste lo studio condotto da Jetly et al. [74] controllato con placebo, costituito da 10 pazienti del personale militare canadese a cui era stato diagnosticato il PTSD, a questi era stato somministrato il nabilone per verificare la sua azione nel trattamento degli incubi correlati al disturbo da stress post-traumatico, questo studio anche seppur efficace deriva da un campione molto piccolo. Un ulteriore studio condotto da Cameron et al. [75] su 104 detenuti maschi il cui nabilone aveva mostrato effetti benefici su diversi sintomi del disturbo da stress post-traumatico, in particolare incubi e disturbi del sonno. Uno studio condotto da Roitman et al. [76] ha valutato la tolleranza e sicurezza della somministrazione di tetraidrocannabinolo per il disturbo da stress post-traumatico. I pazienti presenti in questo studio stanno già ricevendo un trattamento psicofarmacologico a cui è stato aggiunto l'uso di THC e si è valutata l'azione di questo sulla riduzione della gravità dei sintomi del disturbo da stress post-traumatico, come il sonno e gli incubi. Questo studio cerca di evidenziare oltre che un miglioramento del sonno e degli incubi, anche un'azione nell'ipereccitazione, sintomi tipici di persone affette da PTSD. Da ciò si può quindi dedurre che i sintomi di ricordi intrusivi come incubi, flashback, ipereccitazione, scarsa qualità del sonno, sono facilitati dalla diminuzione della segnalazione del sistema endocannabinoide. I risultati ottenuti da questo studio devono essere interpretati con cautela a causa del ristretto campione, della mancanza di un gruppo di controllo e dell'interferenza di altri farmaci. La cannabis e suoi derivati negli ultimi anni hanno acquisito un crescente interesse per il trattamento del disturbo da stress post-traumatico, in effetti i soggetti con PTSD possono utilizzare la cannabis e i suoi derivati per sfruttare la loro attività ansiolitica, sedativa ipnotica, soppressore dei ricordi. Infatti, molto

spesso i veterani militari e i militari stessi utilizzano la cannabis per alleviare gli incubi indotti da PTSD.

Nonostante i miglioramenti della sintomatologia del disturbo da stress post-traumatico, ci sono rischi per la salute negativi poiché l'uso ricreativo cronico è associato a dipendenza e alla disfunzione cognitivo, nonché al rischio ad elevate dosi di determinare ansia, questi effetti sono stati attribuiti a una sottoregolazione del sistema di segnalazione endocannabinoide con conseguente tolleranza agli effetti ansiolitici del farmaco. Tra tutti, si è visto che la sostanza più efficace per il trattamento del PTSD è il nabilone soprattutto nel trattamento dell'insonnia e degli incubi correlati al PTSD.

Il raggiungimento della remissione completa del disturbo da stress post-traumatico ad oggi sembra inefficace con il solo utilizzo della terapia farmacologica, come si è visto diversi farmaci risultano essere efficaci nell'alleviare i sintomi e nel facilitare il recupero attraverso anche il supporto di una terapia psicologica. La psicoterapia basata sull'esposizione è indicato come trattamento di prima linea per il disturbo da stress post-traumatico, però molto spesso questa tecnica di trattamento non risulta essere efficace nella remissione totale dei sintomi e deve essere associata a trattamenti farmacologici sopra accennati, per questo il PTSD può essere trattato con sertralina e paroxetina che sono gli unici due farmaci approvati ad oggi per questo studio, anche se si è visto che altri farmaci risultano essere efficaci per questo trattamento. Si è anche visto che esistono trattamenti come MDMA, psilocibina, ketamina o cannabis che possono essere addizionati alla psicoterapia per aumentare l'efficacia, anche se è opportuno sottolineare che solo la cannabis può essere prescritta ai pazienti prima dei trattamenti di psicoterapia per avere un esito efficace nella terapia, gli altri devono essere assunte in un ambiente protetto e sotto il controllo medico.

CONCLUSIONE

Come si è detto sopra, il disturbo da stress post-traumatico (PTSD) è "una forma di disagio mentale che si sviluppa in seguito ad esperienze fortemente traumatiche" che possono essere di varia natura, manifestandosi a qualsiasi età. L'obbiettivo di questo studio era dimostrare se la pandemia COVID-19 abbia causato un aumento del disturbo da stress post traumatico nella popolazione generale con particolare interesse ad alcune classi di lavoro come nelle pandemie passate [45].

Dallo studio di Giallonardo et al. [43] si deduce che le condizioni che sono state attuate per ridurre la trasmissione del virus come quarantena, distanziamento, isolamento, e la paura di contrarre il virus hanno determinato un impatto negativo sulla salute mentale delle persone, sia in coloro che hanno contratto il virus, sia in coloro che hanno subito passivamente tutte le decisioni attuate per contenerlo, inoltre, grazie allo studio di Bridgland VME et al. [46] si è confermato che la pandemia è considerata come un evento stressante che causa un'alterazione della salute mentale delle persone. Dimostrato quindi l'impatto negativo che il Covid-19 e le relative misure attuate hanno sulla salute mentale, si è cercato di valutare se durante la pandemia da Covid-19 ci sia stato un aumento del disturbo da stress post-traumatico nella popolazione. Diversi studi condotti sia sulla popolazione italiana, che norvegese, cinese e dell'Arabia Saudita hanno sottolineato un aumento del disturbo da stress post-traumatico nella popolazione con un aumento maggiore tra le donne più facilmente perturbabili a livello psicologico, tra la popolazione meno istruita perché si affidava completamente alle notizie dei social media, telegiornali e riviste e tra i giovani che non sanno gestire ancora il trauma. Quindi da quanto ci si aspettava, la pandemia Covid-19 ha determinato un aumento del disturbo da stress post-traumatico tra la popolazione indipendentemente dalla gravità della pandemia sul paese.

In questo elaborato si è voluto anche dimostrare se si è verificato un aumento del disturbo da stress post-traumatico tra gli operatori sanitari con particolare attenzione ai farmacisti; lo studio di Latha [1] supporta la tesi posta inizialmente, ovvero che il disturbo da stress post-traumatico si manifesta maggiormente tra gli operatori sanitari [59, 63] con un incremento maggiore tra i farmacisti.

Sono stati analizzati alcuni trattamenti per il PTSD, quelli ad oggi approvati sono farmacologici con l'utilizzo di sertralina e paroxetina associati a trattamenti psicologici come terapia cognitivo comportamentale e l'EMDR. Si è visto però da questa trattazione che esistono altri farmaci efficaci per il PTSD che vengono utilizzati con un uso off label come la venlafaxina e fluoxetina. In aggiunta a questi, diversi studi hanno cercato di dimostrare l'utilizzo di alcune sostanze psichedeliche nel trattamento del disturbo da stress post-traumatico come l'MDMA, la psilocibina, la ketamina e la cannabis.

L'MDMA, la psilocibina e la ketamina risultano efficaci nel trattamento del PTSD quando vengono associate alla psicoterapia perché riducono i sintomi negativi legati ai ricordi spiacevoli che vengono richiamati alla mente durante la terapia. La cannabis viene utilizzata per ridurre i sintomi temporanei del PTSD, oltre ad essere utilizzata per la sua attività nel ridurre l'ansia, indurre sedazione. Tutte queste sostanze psichedeliche risultano essere efficaci nel trattamento del PTSD ma sono opportuni ulteriori studi per valutare il giusto dosaggio, la somministrazione ed eventuali effetti avversi e dipendenze che possono essere determinate dalla loro assunzione.

I risultati ottenuti dimostrano un incremento del disturbo da stress post-traumatico nella popolazione generale e soprattutto negli operatori sanitari; per questo appare molto importante riconoscere la presenza e lo sviluppo di questo disturbo al fine di attuare soluzioni e trattamenti opportuni. Sarebbe consigliato sensibilizzare e informare le persone sul disturbo da stress post-traumatico e sui suoi effetti, cercando di garantire e offrire delle sedute di psicoterapia gratuite sia agli operatori sanitari che alla popolazione in generale, per esempio si potrebbero attivare dei centri di ascolto, educazione preventiva, illustrare tecniche per gestire lo stress e anche possibili sedute di gruppo e non, di psicoterapia proprio per far fronte all'aumento del PTSD dovuto dalla pandemia Covid-19. Tutte queste misure preventive e di trattamento potrebbero determinare una riduzione dello sviluppo del PTSD determinando effetti benefici anche a livello lavorativo.

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio la professoressa Chilin Adriana per il suo sostegno e per l'aiuto dato nel corso della stesura del mio elaborato.

Ringrazio immensamente i miei genitori che hanno sempre creduto in me e mi hanno insegnato che per raggiungere gli obiettivi prefissati serve sempre impegno e fatica.

Ringrazio mio fratello Andrea con Angela e la mia piccola nipotina Alice che mi hanno supportato a livello tecnico ma soprattutto mi hanno sopportato durante tutti questi anni di studio con annessi scleri.

Ringrazio Simone per essermi stato vicino sempre, anche nei momenti più tristi in cui avevo bisogno solo di sfogarmi e distrarmi, ma soprattutto per avermi insegnato a credere di più in me stessa.

Ringrazio il nonno Antonio che grazie alle sue preghiere mi ha accompagnato in questi anni di studi anche ora da una postazione privilegiata, oltre ad essere sempre fiero di me anche quando qualcosa non andava come previsto.

Ringrazio la nonna Gina, gli zii e i cugini vicini e lontani che mi hanno sostenuto in questi cinque anni.

Ringrazio i miei vicini di casa che hanno ascoltato i miei ripassi in giardino a qualsiasi ora.

Ringrazio i miei padrini per aver avuto sempre fiducia in me.

Ringrazio il dottor Alberto, le dott.sse Elisa, Francesca, Maura, Silvia, il dottor Pier Paolo e le fantastiche Silvia e Simonetta della Farmacia Rossi che mi hanno accompagnato in questo ultimo periodo e insegnato molto sia a livello lavorativo che umano.

Ringrazio, per ultimi, ma non perché meno importanti, i miei amici e in particolare Elena con Francesco, Alessandro e Giulia, per essermi stati vicini in questi anni, ma soprattutto per esserci stati quando avevo bisogno di distrazione.

BIBLIOGRAFIA:

1. Latha, S.L., et al., *Estimation of Prevalence and Comparing the Levels of Stress, Anxiety, Depression, and Psychological Impact Before and After COVID-19 Lockdown Among Front Line Health Care Workers.* J Patient Exp, 2022. **9**: p. 23743735211069805.
2. Harrison, A.G., T. Lin, and P. Wang, *Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis.* Trends Immunol, 2020. **41**(12): p. 1100-1115.
3. Sherin, J.E. and C.B. Nemeroff, *Post-traumatic stress disorder: the neurobiological impact of psychological trauma.* Dialogues Clin Neurosci, 2011. **13**(3): p. 263-78.
4. Robinson, A.M., *Let's Talk about Stress: History of Stress Research. Review of General Psychology*, 2018. **22**: p. 334–342.
5. Pacák, K. and M. Palkovits, *Stressor specificity of central neuroendocrine responses: implications for stress-related disorders.* Endocr Rev, 2001. **22**(4): p. 502-48.
6. Daviu, N., et al., *Neurobiological links between stress and anxiety.* Neurobiol Stress, 2019. **11**: p. 100191.
7. Margaret, K.E., *The Psychobiology of Stress. Current Directions in Psychological Science*. 2003.
8. Han, K.S., L. Kim, and I. Shim, *Stress and sleep disorder.* Exp Neurobiol, 2012. **21**(4): p. 141-50.
9. Lo Martire, V., et al., *Stress & sleep: A relationship lasting a lifetime.* Neurosci Biobehav Rev, 2020. **117**: p. 65-77.
10. Compare A., G.E., *Stress e disturbi da somatizzazione*, ed. S.-V.I. S.r.l. 2012, Milano: 2012. 415.
11. Glaser, R. and J.K. Kiecolt-Glaser, *Stress-induced immune dysfunction: implications for health.* Nat Rev Immunol, 2005. **5**(3): p. 243-51.
12. Padgett, D.A. and R. Glaser, *How stress influences the immune response.* Trends in Immunology, 2003. **24**(8): p. 444-448.
13. B., P.S., *Stress and the immune system*. 2003: Pathophysiology. p. 133-153.

14. Arck, P.C., et al., *Neuroimmunology of stress: skin takes center stage.* J Invest Dermatol, 2006. **126**(8): p. 1697-704.
15. Gupta, M.A. and A.K. Gupta, *Psychiatric and psychological co-morbidity in patients with dermatologic disorders: epidemiology and management.* Am J Clin Dermatol, 2003. **4**(12): p. 833-42.
16. Taché, Y. and B. Bonaz, *Corticotropin-releasing factor receptors and stress-related alterations of gut motor function.* J Clin Invest, 2007. **117**(1): p. 33-40.
17. Megha R., F.U., Lopez P. P., *StatPearls*. 2022.
18. Mayer, E.A., *The neurobiology of stress and gastrointestinal disease.* Gut, 2000. **47**(6): p. 861-9.
19. Sanità, I.S.d. *Stress post traumatico*. 2020; Available from: https://www.epicentro.iss.it/stress/.
20. Italia, E. *Trauma psicologico*. 2022; Available from: https://emdr.it/index.php/trauma/.
21. Bremner, J.D., *Neuroimaging in posttraumatic stress disorder and other stress-related disorders.* Neuroimaging Clin N Am, 2007. **17**(4): p. 523-38, ix.
22. Association, A.P. *What is Post-traumatic Stress Disorder (PTSD)?* 2020; Available from: https://psychiatry.org/patients-families/ptsd/what-is-ptsd.
23. American Psychiatric, A., *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5.* Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5, 2013.
24. Affairs, U.S.D.o.V. *PTSD: National Center for PTSD*. 2013; Available from: https://www.ptsd.va.gov/professional/treat/essentials/dsm5_ptsd.asp.
25. Health, N.I.o.M., *Post-Traumatic Stress Disorder*. 2019.
26. Organization, W.H., *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard*.
27. Kamps B. S., H.C., *COVID REFERENCE*, S. Verlag, Editor. 2021. p. 410.
28. Singhal, T., *A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19).* Indian J Pediatr, 2020. **87**(4): p. 281-286.
29. Sanità, E.I.S.d. *Coronavirus*. 2020; Available from: https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/.

30. Satarker, S. and M. Nampoothiri, *Structural Proteins in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2.* Arch Med Res, 2020. **51**(6): p. 482-491.
31. Wang, H., et al., *The genetic sequence, origin, and diagnosis of SARS-CoV-2.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2020. **39**(9): p. 1629-1635.
32. Mittal, A., et al., *COVID-19 pandemic: Insights into structure, function, and hACE2 receptor recognition by SARS-CoV-2.* PLoS Pathog, 2020. **16**(8): p. e1008762.
33. Salute, M.d. *Cosa sono SARS-CoV-2 e COVID-19*. 2021; Available from: https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioFaqNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=257.
34. Prevention, C.f.D.C.a. *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) and Adults (MIS-A)*. 2021; Available from: https://www.cdc.gov/mis/about.html.
35. Organization, W.H. *Coronavirus disease (COVID-19): How is it transmitted?* 2021; Available from: https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19-how-is-it-transmitted.
36. Salute, M.d. *COVID-19- Situazione nel mondo*. 2022; Available from: https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=5338&area=nuovoCoronavirus&menu=vuoto.
37. Venkatesan, P., *NICE guideline on long COVID.* Lancet Respir Med, 2021. **9**(2): p. 129.
38. Raveendran, A.V., R. Jayadevan, and S. Sashidharan, *Long COVID: An overview.* Diabetes Metab Syndr, 2021. **15**(3): p. 869-875.
39. Yong, S.J., *Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments.* Infect Dis (Lond), 2021. **53**(10): p. 737-754.
40. Onder G., F.M., Giuliano M, Lo Noce C, Tiple D, Bertinato L, Mariniello R, Laganà MG, Della Vecchia A,, et al., *Indicazioni ad interim sui principi di gestione del Long-COVID*. 2021, Istituto Superiore di Sanità: Roma.

41. Mazza, C., et al., *A Nationwide Survey of Psychological Distress among Italian People during the COVID-19 Pandemic: Immediate Psychological Responses and Associated Factors.* Int J Environ Res Public Health, 2020. **17**(9).

42. Xiong, J., et al., *Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review.* J Affect Disord, 2020. **277**: p. 55-64.

43. Giallonardo, V., et al., *The Impact of Quarantine and Physical Distancing Following COVID-19 on Mental Health: Study Protocol of a Multicentric Italian Population Trial.* Front Psychiatry, 2020. **11**: p. 533.

44. Kira, I.A., et al., *Measuring COVID-19 as Traumatic Stress: Initial Psychometrics and Validation.* Journal of Loss and Trauma, 2021. **26**(3): p. 220-237.

45. Wu, K.K., S.K. Chan, and T.M. Ma, *Posttraumatic stress after SARS.* Emerg Infect Dis, 2005. **11**(8): p. 1297-300.

46. Bridgland, V.M.E., et al., *Why the COVID-19 pandemic is a traumatic stressor.* PLoS One, 2021. **16**(1): p. e0240146.

47. Castelli, L., et al., *The Spread of COVID-19 in the Italian Population: Anxiety, Depression, and Post-traumatic Stress Symptoms.* Can J Psychiatry, 2020. **65**(10): p. 731-732.

48. Forte, G., et al., *COVID-19 Pandemic in the Italian Population: Validation of a Post-Traumatic Stress Disorder Questionnaire and Prevalence of PTSD Symptomatology.* Int J Environ Res Public Health, 2020. **17**(11).

49. Bonsaksen, T., et al., *Post-Traumatic Stress Disorder and Associated Factors during the Early Stage of the COVID-19 Pandemic in Norway.* Int J Environ Res Public Health, 2020. **17**(24).

50. Wang, C., et al., *Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China.* Int J Environ Res Public Health, 2020. **17**(5).

51. Alshehri, F.S., et al., *Prevalence of post-traumatic stress disorder during the COVID-19 pandemic in Saudi Arabia.* Saudi Pharm J, 2020. **28**(12): p. 1666-1673.
52. H., P.G., *Le grandi pandemia della storia*, N. Geographic, Editor. 2020.
53. Costa, S., et al., *Pharmacy interventions on COVID-19 in Europe: Mapping current practices and a scoping review.* Res Social Adm Pharm, 2021.
54. Aburas, W. and T.M. Alshammari, *Pharmacists' roles in emergency and disasters: COVID-19 as an example.* Saudi Pharm J, 2020. **28**(12): p. 1797-1816.
55. Ciliberti, R., N.L. Bragazzi, and A. Bonsignore, *The Implementation of the Professional Role of the Community Pharmacist in the Immunization Practices in Italy to Counteract Vaccine Hesitancy.* Pharmacy (Basel), 2020. **8**(3).
56. Giua, C., et al., *Community pharmacist's professional adaptation amid Covid-19 emergency: a national survey on Italian pharmacists.* Int J Clin Pharm, 2021. **43**(3): p. 708-715.
57. Cadogan, C.A. and C.M. Hughes, *On the frontline against COVID-19: Community pharmacists' contribution during a public health crisis.* Res Social Adm Pharm, 2021. **17**(1): p. 2032-2035.
58. Esterwood, E. and S.A. Saeed, *Past Epidemics, Natural Disasters, COVID19, and Mental Health: Learning from History as we Deal with the Present and Prepare for the Future.* Psychiatr Q, 2020. **91**(4): p. 1121-1133.
59. Johnson, S.U., O.V. Ebrahimi, and A. Hoffart, *PTSD symptoms among health workers and public service providers during the COVID-19 outbreak.* PLoS One, 2020. **15**(10): p. e0241032.
60. Beck, J.G., et al., *The impact of event scale-revised: psychometric properties in a sample of motor vehicle accident survivors.* J Anxiety Disord, 2008. **22**(2): p. 187-98.
61. Chatzittofis, A., et al., *Impact of the COVID-19 Pandemic on the Mental Health of Healthcare Workers.* Int J Environ Res Public Health, 2021. **18**(4).

62. Giusti, E.M., et al., *The Psychological Impact of the COVID-19 Outbreak on Health Professionals: A Cross-Sectional Study.* Front Psychol, 2020. **11**: p. 1684.
63. d'Ettorre, G., et al., *Post-Traumatic Stress Symptoms in Healthcare Workers Dealing with the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review.* Int J Environ Res Public Health, 2021. **18**(2).
64. Disorder, C.P.G.f.t.T.f.P.T.S. *PTSD Treatments*. 2020; Available from: https://www.apa.org/ptsd-guideline/treatments.
65. Archer, T., *Serotonin and fear retention in the rat.* J Comp Physiol Psychol, 1982. **96**(3): p. 491-516.
66. Young, C. and R. Butcher, *Propranolol for Post-Traumatic Stress Disorder: A Review of Clinical Effectiveness*. 2020.
67. Tedesco, S., et al., *The Efficacy of MDMA (3,4-Methylenedioxymethamphetamine) for Post-traumatic Stress Disorder in Humans: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Cureus, 2021. **13**(5): p. e15070.
68. Lowe, H., et al., *The Therapeutic Potential of Psilocybin.* Molecules, 2021. **26**(10).
69. Sanz, C., et al., *The Experience Elicited by Hallucinogens Presents the Highest Similarity to Dreaming within a Large Database of Psychoactive Substance Reports.* Front Neurosci, 2018. **12**: p. 7.
70. Feder, A., et al., *Efficacy of intravenous ketamine for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: a randomized clinical trial.* JAMA Psychiatry, 2014. **71**(6): p. 681-8.
71. Krystal, J.H., et al., *Synaptic Loss and the Pathophysiology of PTSD: Implications for Ketamine as a Prototype Novel Therapeutic.* Curr Psychiatry Rep, 2017. **19**(10): p. 74.
72. Hill, M.N., et al., *Integrating Endocannabinoid Signaling and Cannabinoids into the Biology and Treatment of Posttraumatic Stress Disorder.* Neuropsychopharmacology, 2018. **43**(1): p. 80-102.

73. Fraser, G.A., *The use of a synthetic cannabinoid in the management of treatment-resistant nightmares in posttraumatic stress disorder (PTSD).* CNS Neurosci Ther, 2009. **15**(1): p. 84-8.

74. Jetly, R., et al., *The efficacy of nabilone, a synthetic cannabinoid, in the treatment of PTSD-associated nightmares: A preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over design study.* Psychoneuroendocrinology, 2015. **51**: p. 585-8.

75. Cameron, C., D. Watson, and J. Robinson, *Use of a synthetic cannabinoid in a correctional population for posttraumatic stress disorder-related insomnia and nightmares, chronic pain, harm reduction, and other indications: a retrospective evaluation.* J Clin Psychopharmacol, 2014. **34**(5): p. 559-64.

76. Roitman, P., et al., *Preliminary, open-label, pilot study of add-on oral Δ9-tetrahydrocannabinol in chronic post-traumatic stress disorder.* Clin Drug Investig, 2014. **34**(8): p. 587-91.