

Piretro, piretroidi e incidenza di Covid-19: un dato reale o un miraggio statistico?

Domenico Rotondo¹, Patrizio Signanini²

¹Cardiologo, già Dirigente Medico O.C. SS. Annunziata - Chieti e Tutor di Medicina Unich

² Già Professore Ordinario di Esplorazione Geologica e Geofisica del sottosuolo Unich

<https://doi.org/10.48265/FE1-2021>

Abstract

Se si osservano le curve di incidenza del Covid-19 nel mondo ci si accorge che in molti paesi della fascia equatoriale e in particolare in Asia e in Africa ci si ammala e si muore di meno di tale malattia. In particolare sembrerebbero ridotti sia l'incidenza di SARS-CoV2 che il tasso di mortalità per Covid-19 nelle zone endemiche per malaria nonché in quelle zone dove le colture agricole (es. riso) richiedono un uso intensivo di

disinfestanti. Considerato che in tali zone, come prevenzione primaria, si utilizzano l'irrorazione e la diffusione di piretroidi nell'ambiente e sulle zanzariere, si potrebbe ritenere che tali sostanze possano proteggere quelle popolazioni dalla diffusione e/o dall'infezione del virus; d'altro canto si potrebbe ipotizzare che le modificazioni indotte dalla tossina malarica nel sistema immunitario delle persone infette possa in qualche modo proteggere dal viraggio verso le forme più gravi del Covid-19. Ciò potrebbe avere un impatto rilevante nella prevenzione e cura della malattia.

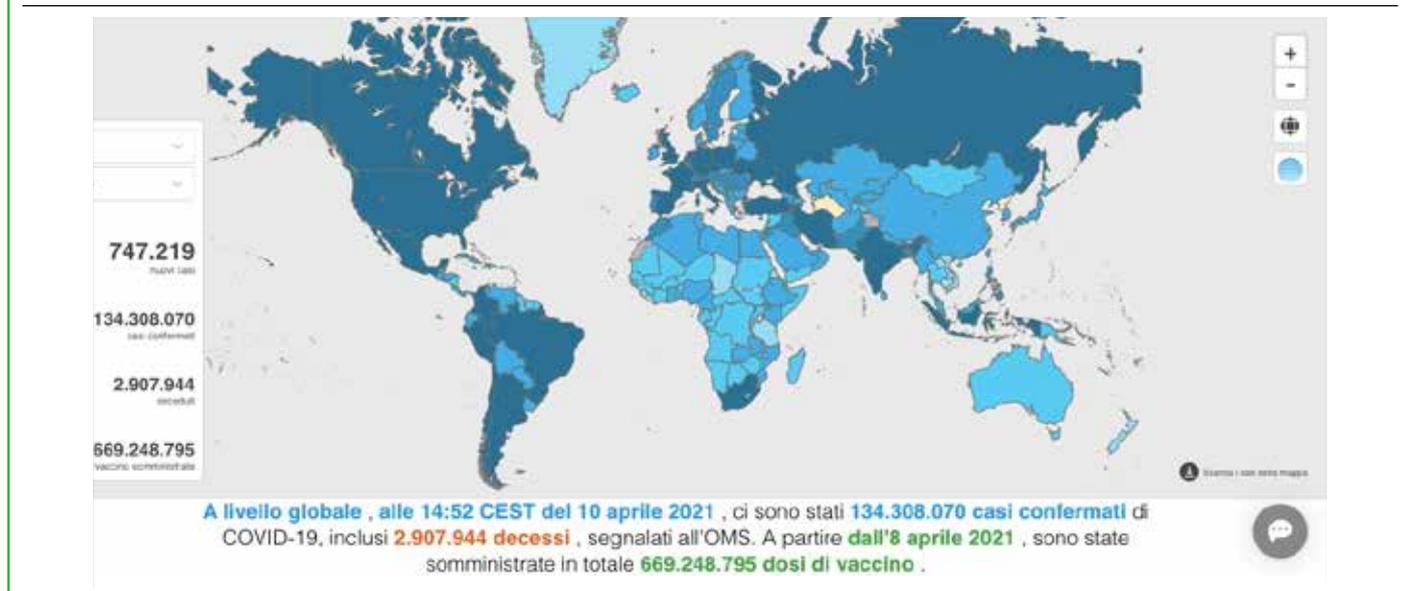
Introduzione

Osservando le statistiche di incidenza del Coronavirus nei diversi Paesi si nota una sensibile differenza tra varie zone del globo (Fig. 1). In particolare sembrerebbe ridotta l'incidenza di SARS-CoV2 nelle zone endemiche per malaria.

Diverse comunità scientifiche (1-3) hanno tentato di spiegare tale fenomeno prendendo in considerazione diversi fattori:

- nei paesi sopracitati i dati epidemiologici sono meno accurati e potrebbe esserci una sottostima dei casi reali;
- molte morti avvengono a casa e non sono registrate (soprattutto in India e in Africa);

Figura 1. Cruscotto del Coronavirus-Covid-19 (da: WHO aprile 2021).



- la popolazione è più giovane e quindi morbilità e mortalità sono molto minori;
- in quei paesi ci sarebbe una maggiore esposizione a molti tipi di Coronavirus e quindi ci sarebbe una sorta di immunità di classe e una maggiore educazione della popolazione ad affrontare le pandemie;
- soprattutto in Africa sono molto diffusi il Vaccino anti-TBC e i farmaci anti HIV, che potrebbero avere un'azione protettiva contro il SARS-CoV2;
- ci sarebbe inoltre minore circolazione tra le persone e maggiore lontananza dagli aeroporti, e quindi una minore diffusione dei contatti;
- in Africa sono stati realizzati alcuni lockdown molto duri.

Queste argomentazioni sono senz'altro valide ma non sembrano essere esaustive in quanto i fattori citati non sono omogenei e presenti allo stesso modo in tutti i diversi Paesi elencati. Non vanno dimenticati, inoltre, molti altri fattori che potrebbero giocare un ruolo importante nel modificare l'incidenza di malattia: le differenze climatiche, ad esempio, dove situazioni limite come il freddo eccessivo nelle zone del Nord o il caldo torrido delle zone desertiche ostacolano la formazione e la dif-

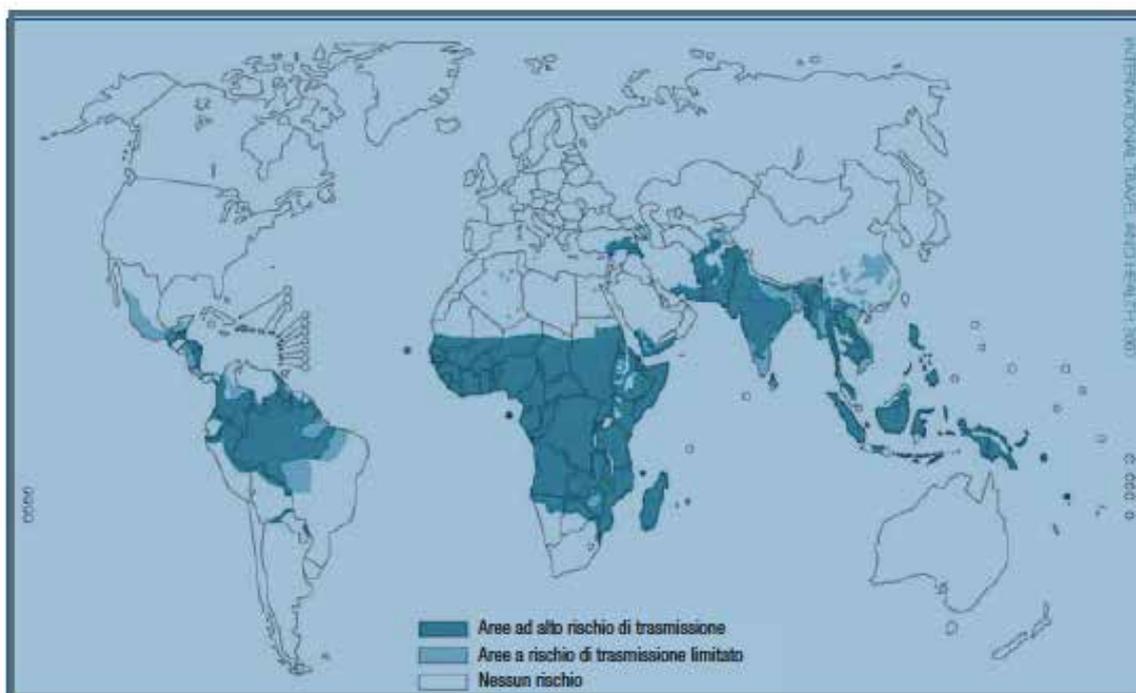
fusione dei "droplets", le differenze nella densità di popolazione, mobilità e assetto sociale.

C'è però una cosa che accomuna molti di questi paesi, differenti per popolazioni, stili di vita, tenore economico etc.: sono tutti a rischio endemico per la malaria e quindi luoghi ove vengono attuate varie strategie di prevenzione e cura di tale malattia e campagne di disinfestazioni e dove infezioni ripetute provocano particolari risposte immunitarie (Fig. 2).

Quale caratteristica di queste zone malariche potrebbe influire sulla diffusione del Covid-19: la lotta alle zanzare possibili veicoli di infezione? L'uso intensivo di farmaci antimalarici? o piuttosto gli stimoli immunologici e/o le tecniche di disinfestazione? Sappiamo che le zanzare non possono essere fonte di infezione, il SARS-CoV2 inoculato mediante puntura di zanzara non infetta l'uomo, non è in grado di replicare e produrre malattia (4), e che i farmaci antimalarici non si sono dimostrati efficaci nella terapia del Covid-19 (5,6).

Riguardo agli stimoli immunologici, è noto da molto tempo che la presenza di malaria ha selezionato nelle zone endemiche i soggetti affetti da talassemia in quanto più resistenti alle forme gravi di tale malattia. D'altro canto sappiamo che la tos-

Figura 2. Diffusione della malaria nel Mondo (tratto da: WHO, 2008).



sina malarica stimola la produzione di (TNF)- alfa e interferone-gamma oltre che di ossido nitrico (NO) e che in quelle popolazioni ad esempio l'assenza di un antigene (Duffy) impedisce la penetrazione del plasmodio nell'eritrocita (7,8). È possibile dunque che modificazioni del sistema immunitario e della risposta infiammatoria, nelle popolazioni ove la malaria è endemica, possano svolgere un ruolo protettivo che impedisca la progressione del Covid-19 verso le forme più gravi. Riguardo infine alle tecniche di disinfestazione, quando effettuate con piretro e piretroidi, riteniamo che tale aspetto meriti, in questa trattazione, una valutazione più approfondita.

Disinfestazione Il piretro e i piretroidi

Le strategie più usate per la disinfestazione sono l'utilizzo di larvicidi e la nebulizzazione nelle zone a rischio di sostanze adulticide quali il piretro e i piretroidi. In questi paesi infatti c'è un uso intensivo di tali disinfestanti (9-14).

Consideriamo alcuni aspetti della infezione da SARS-CoV2.

- L'infezione viene trasmessa principalmente attraverso i droplets (goccioline di saliva) eliminati con tosse starnuti, canto, voce parlata... tali goccioline possono restare sospese nell'aria per diverse ore e infettare persone a distanza (anche 6 metri) e si depositano su diversi materiali dove persistono per molto tempo e possono esser toccati con le mani e portati al volto, agli occhi, alla bocca, al naso determinando l'infezione. Alcuni studi inoltre hanno dimostrato che particelle molto più piccole dei droplets possono veicolare il virus ed essendo di piccolissime dimensioni si diffondono dappertutto in un ambiente, rendendo poco efficace il solo distanziamento tra gli individui come misura preventiva soprattutto al chiuso (15).
- Recenti lavori hanno individuato il punto debole del Coronavirus nei canali ionici lisosomiali TPC (Two-Pore Channels), sui quali agirebbe la naringenina, contenuta negli agrumi e della quale sarebbe dimostrato un effetto protettivo contro il Coronavirus (16).
- Uno studio dell'università di Sassari ha dimostrato l'effetto di nanoparticelle di carbonio innocue per le cellule ma capaci di bloccare la replicazione del Coronavirus (17).

In relazione a queste considerazioni possiamo immaginare che:

- 1) la presenza di piretroidi nell'ambiente o nei materiali può interferire in qualche modo con la trasmissione del virus;
- 2) la diffusione di piretroidi nell'ambiente nebulizzati a formare particelle molto piccole (10-30 μm) potrebbe essere analoga a quella del Coronavirus (18);
- 3) i piretroidi bloccano i canali del sodio e potrebbero avere, analogamente alla naringenina, un effetto protettivo contro l'infezione da Coronavirus. I canali del sodio sono alla base dei meccanismi di diffusione attraverso le membrane biologiche e pertanto potrebbero essere coinvolti nei meccanismi di danno operati dal virus nell'organismo: ACE2, citochine, macrofagi, canali endoliosomiali (19);
- 4) i piretroidi che sono composti organici e quindi contenenti carbonio, potrebbero penetrare nelle cellule e come le nanoparticelle di carbonio bloccare la replicazione del Coronavirus.

Alcuni dati epidemiologici

Le piretrine erano usate in Cina già 2000 anni fa. Le qualità insetticide del piretro vennero notate da Koch che aveva osservato in Persia e nel Caucaso l'uso di una polvere a base di *Chrysanthemum roseum* e *Chrysanthemum carneum*. Le piretrine naturali vengono ampiamente utilizzate per la loro rapidità d'azione, la modesta tossicità nei confronti degli animali a sangue caldo e la velocità con cui si degradano (11,12,18). Per tale rapida degradazione si potrebbe ipotizzare che l'effetto venga a perdersi nel periodo autunno, inverno, primavera.

Per piretroidi si intende invece una categoria di molecole che pur originando da quelle naturali sono state modificate artificialmente. Il paese maggior produttore di "Roseum del Piretro" o semplicemente "Margherita Verniciata" da cui si ricava il piretro attraverso estese coltivazioni di tali piante è il Kenia seguito dalla Tasmania, in tale regione si assiste a un appiattimento persistente della incidenza di Covid-19 senza evidente spiegazione (Fig. 3).

Molti dati epidemiologici sembrerebbero collegare la presenza e l'uso di piretroidi alla minore incidenza di morbilità e mortalità della malattia. Prendendo in esame i grafici delle statistiche Coronavirus nel mondo appare suggestivo che nelle zone equatoriali, malariche, dove maggiore è la disinfestazione, sia di tipo larvicida che adulticida (nel tentativo di limitare la diffusione delle zanzare e quindi della malaria), la diffusione, la morbilità e la mortalità da Covid-19 sono molto ridotte. Se prendiamo i grafici di Laos o Thailandia della regione del Mekong, dove è molto intensa la lotta alle zanzare (da parte dell'OMS), vediamo che la incidenza di Covid-19 è quasi azzerata.

Figura 3. Statistiche di incidenza di Covid-19 in Tasmania (tratto da: Tasmania Government statistiche Covid-19 14-04-2021).



In questi paesi sono fortemente utilizzati i piretroidi sia irrorati nei vari ambienti, sia applicati alle zanzariere. In India, dove l'incidenza del Covid-19 è stata la più alta del mondo, seconda solo agli Stati Uniti, ci si aspettava un'ecatombe, e invece si è assistito ad un progressivo spegnimento della pandemia senza motivi apparenti. È verosimile che dopo il periodo dei monsoni sia ripresa l'attività nelle risaie e la prevenzione della malaria mediante disinfestazione: un articolo mostra un treno che viaggiava attraverso regioni dell'India diffondendo insetticidi nell'aria. Ciò potrebbe aver contribuito ad un progressivo calo dei casi di malattia (Figg. 4,5).

L'eccezione del Brasile, dove invece il SARS-CoV2 ha una grande diffusione, non può spiegarsi con dati demografici (3), perché anche l'India ha zone con elevata densità di popolazione, potrebbe invece spiegarsi con il fatto che, in quei luoghi viene contrastata principalmente la febbre dengue che è però veicolata da un anofele diverso, che richiede una tecnica di disinfestazione differente da quella della malaria (20). Se poi ci spostiamo nel nostro Paese e osserviamo le statistiche del Coronavirus nella stessa Italia, ci accorgiamo che l'appiattimento della curva di diffusione della malattia, fino quasi a zero, sembra coincidere con l'inizio e il protrarsi della campa-

Figura 4. Australia, India, Italia, Laos, Thailandia: statistiche Covid-19 (tratto da JHU, marzo 2021).

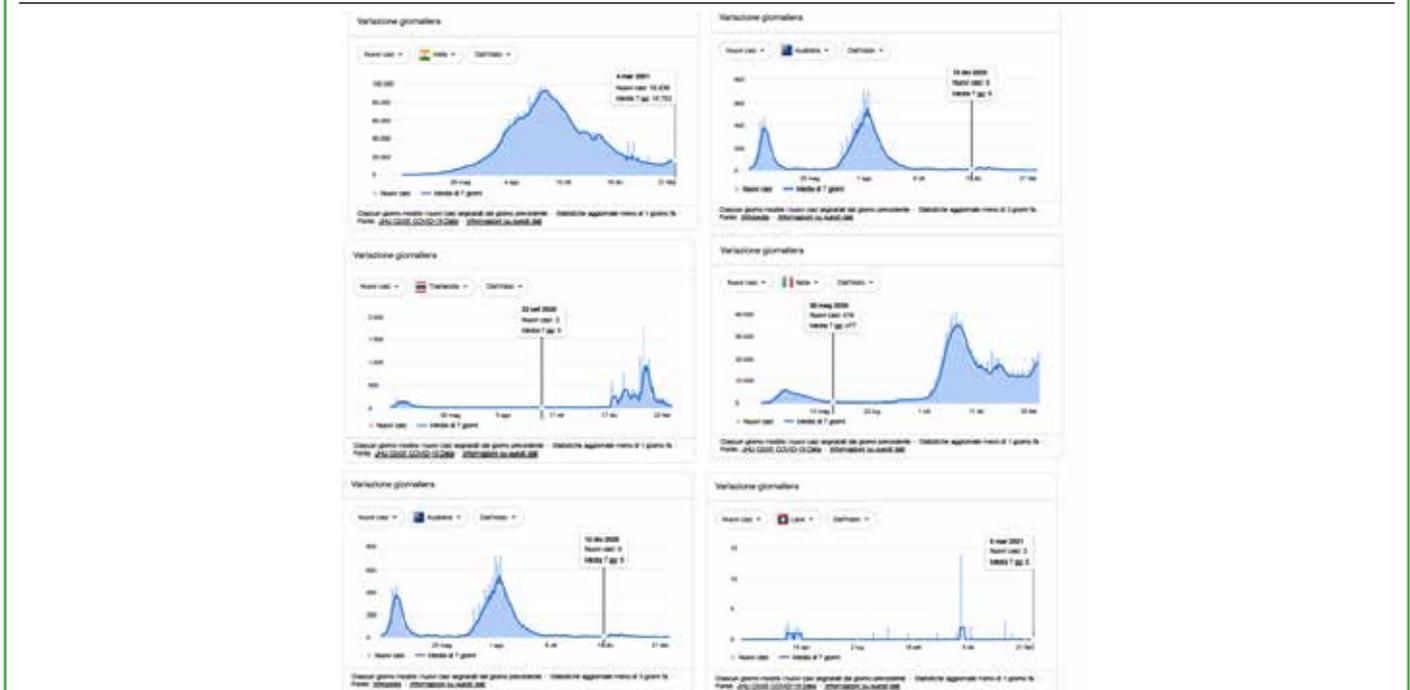


Figura 5. Treno anti-zanzare "Mosquito Terminator" tratto da Agi - LIVE.**In India per debellare le zanzare si sono inventati il "Treno Terminator"**

18 agosto 2017, 17:46

Il convoglio marcerà attorno a Nuova Delhi spargendo insetticida



Foto: MONEY SHARMA / AFP

Treno anti-zanzare "Mosquito Terminator"

gna di disinfestazione anti zanzare che nelle varie regioni inizia a maggio e si protrae fino a settembre, e ricordiamo che gli adulticidi irrorati nei vari ambienti da luglio a settembre sono prevalentemente piretroidi (Figg. 6,7) (13,14,21,22).

I dati fin qui descritti relativi all'India, sono stati rilevati, esami-

nati e interpretati prima della nuova esplosione della pandemia in India. Questo accadimento sembrerebbe contraddire quanto precedentemente argomentato. Se si esaminano, però, le statistiche fino a dicembre 2020 nei paesi sopracitati, si nota che la curva dei contagi appare piatta da ottobre a dicembre 2020. L'irrorazione dei piretroidi viene effettuata in concomitanza con la fine della stagione dei monsoni, pertanto in agosto-settembre. Si può ipotizzare che l'effetto protettivo di tali disinfestazioni perda efficacia nel tempo. Si aggiunga a ciò che la ridotta incidenza della malattia in India aveva condotto a pensare che si fosse instaurata una immunità di gregge che ha portato la popolazione e le amministrazioni a comportamenti imprudenti con macroaggregazioni di folla e libertà di circolazione degli abitanti con scarso uso di dispositivi di protezione. Del resto anche in Italia (Figg. 6,7) il crollo dei contagi si è osservato in concomitanza con l'irrorazione nell'ambiente di piretro e piretroidi che avviene nel nostro paese maggiormente a maggio-giugno e si è protratto nei mesi successivi salvo poi assistere alla ripresa dei contagi nel mese di ottobre 2020. Naturalmente le condizioni estive (vita all'aria aperta, maggior distanziamento, irradiazione solare...) hanno avuto la loro importanza, ma è possibile ipotizzare che l'uso diffuso del piretro

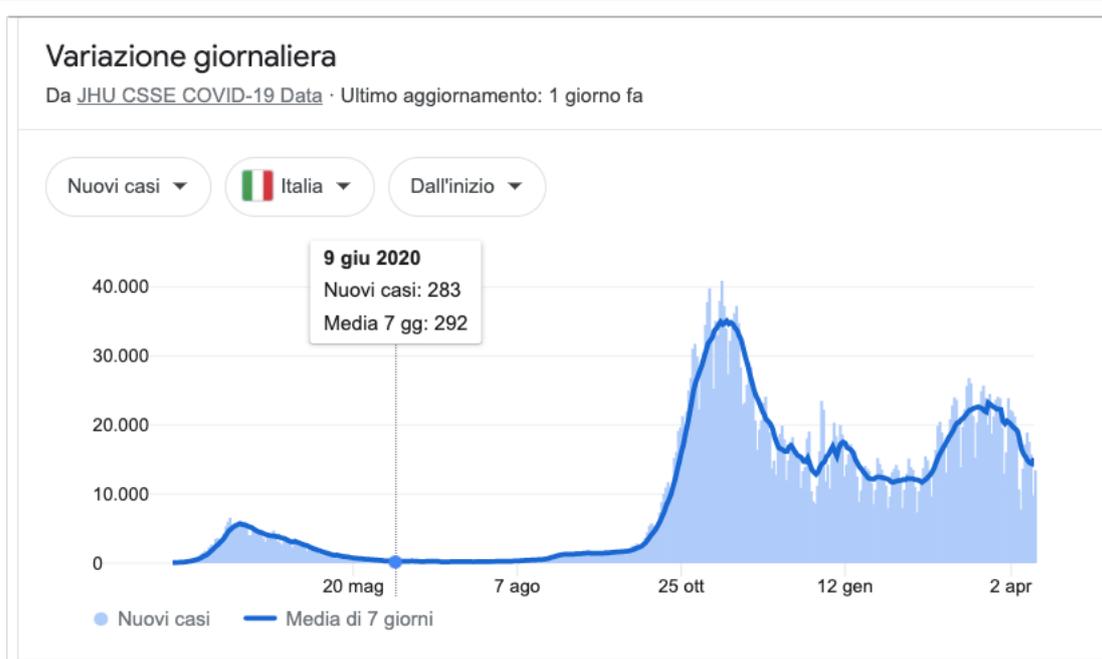
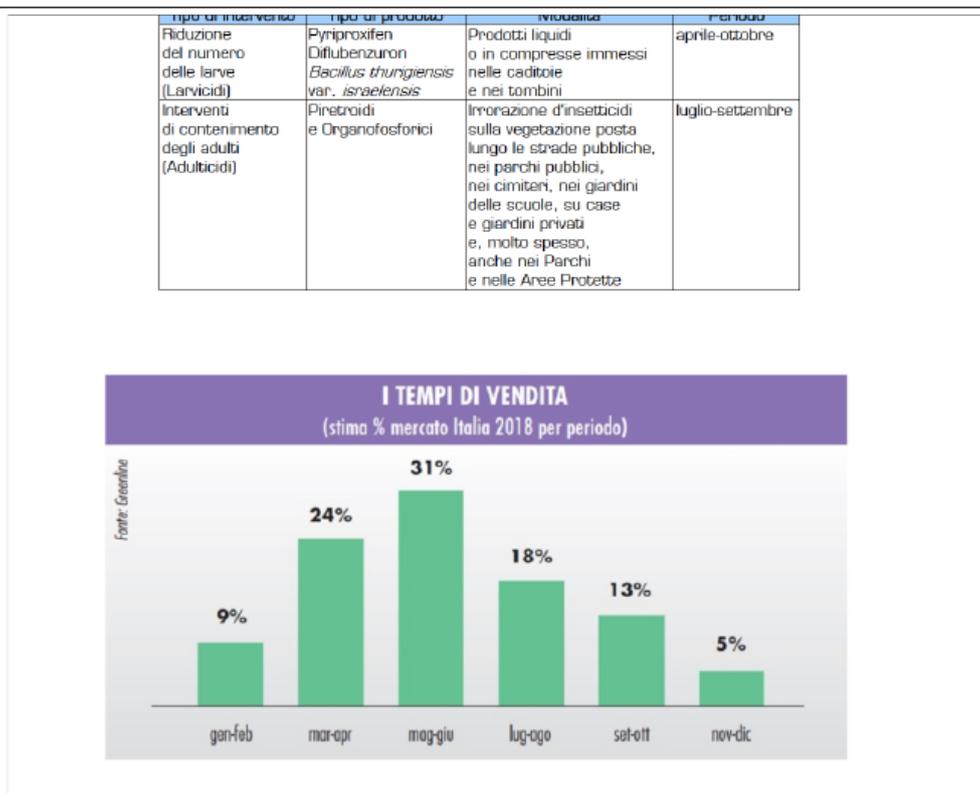
Figura 6. Tratto da: Incidenza Coronavirus in Italia JHU CSSE COVID-19 Data giugno 2020.

Figura 7. Utilizzo dei piretroidi negli interventi adulticidi in Italia.



e piretroidi nell'ambiente e nelle abitazioni domestiche abbia potuto giocare un ruolo rilevante. A questo scopo sarebbero utili valutazioni epidemiologiche accurate sull'incidenza del Covid 19 prima e dopo i periodi di utilizzo intensivo di tali disinfestanti.

Conclusioni

Qualora i dati epidemiologici che mettono in relazione l'uso di piretro e piretroidi con una riduzione dell'incidenza e della mortalità per Covid-19 fossero confermati si potrebbe ipotizzare che:

- 1) la disinfestazione di vaste aree mediante nebulizzazione di piretro e piretroidi può rappresentare un argine efficace alla diffusione del SARS-CoV2 e quindi l'utilizzo di diffusori del piretro e piretroidi in vari locali, RSA, mezzi di trasporto, centri commerciali, scuole etc... potrebbe essere d'aiuto nel limitare la diffusione del virus;

- 2) qualora sperimentazioni microbiologiche dimostrassero la capacità del piretro e piretroidi di impedire la replicazione del SARS-CoV2 all'interno di colture cellulari, si potrebbe immaginare un loro ruolo nel ridurre significativamente la morbilità e mortalità del Covid-19.

A conferma di queste ipotesi sarebbero pertanto da realizzare studi epidemiologici e immunogenetici accurati che considerino tutte le variabili coinvolte nella diffusione del virus nell'ambiente e valutare se davvero le modificazioni immunologiche e infiammatorie indotte dalla malaria e/o la maggiore diffusione dei piretroidi nell'ambiente coincidano con la riduzione della incidenza e della mortalità del Covid-19. Contemporaneamente sperimentazioni microbiologiche potrebbero valutare l'effetto diretto del piretro e piretroidi su colture di SARS-CoV2 o su cellule trattate con piretroidi e successivamente messe a contatto con il virus per valutare se la replicazione del virus stesso possa esserne bloccata. In tal modo si potrebbe ipotizzare un impiego del piretro e piretroidi sia in strategie di prevenzione che di terapia del Covid-19.

Bibliografia

1. Landoni G, Maimeri N, Fedrizzi M et al. Why are Asian countries outperforming the Western world in controlling COVID-19 pandemic? *Pathogen and Global Health* 2021;115(1):70-72.
2. Uyoga S, Ifedayo M, Adetifa O et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Kenyan blood donors. *Science* 2021;371(6524):79-82.
3. Dowda JB, Andrianoa L, Brazel DM et al. Demographic science aids in understanding the spread and fatality rates of COVID-19; PNAS 5 maggio 2020;117(18):9696-9698.
4. ISS It.: Le zanzare non trasmettono il Coronavirus. 26 giugno 2020.
5. WHO-Solidarity Therapeutics Trial; 04-07-2020.
6. Juul S, Nielsen EE, Feinberg J et al. Interventions for treatment of COVID-19: A living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project) *PLOS MEDICINE* 2020;September 17.
7. Mosca A, Basilico N, Grande R, Taramelli D. Aspetti biologici e clinici della malaria: progressi verso l'eradicazione della malattia. *Biochimica clinica* 2011;35(n. 6).
8. Tachado SD, Gerold SD, McConville P et al. Glycosylphosphatidylinositol toxin of Plasmodium induces nitric oxide synthase expression in macrophages and vascular endothelial cells by a protein tyrosine kinase-dependent and protein kinase C-dependent signaling pathway. *J Immunol* 1996;156:1897-907.
9. Castelli F, Buelli F. Profilassi dell'infezione malarica. *Rivista della Società Italiana di Medicina Generale* 2008; n.5:18-23.
10. World malaria report 2020: 20 years of global progress and challenges.
11. Mongkalagoon P, Grieco JP, Achee NL, Suwonkerd W, Chareonviriyaphap T. Irritability and repellency of synthetic pyrethroids on an *Aedes aegypti* population from Thailand. *J Vect Ecol* 2009;34(2):217-24.
12. Vatandoost H, Borhani N. Susceptibility and irritability levels of main malaria vectors to synthetic pyrethroids in the endemic areas of Iran. *Acta Med Iranica* 2004;42(4):240-7.
13. WHO: Global Technical Strategy for Malaria 2016-2030.
14. WHO: World Malaria report 2020.
15. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020 Mar 17. doi: 10.1056/NEJMc2004973.
16. Clementi N, Scagnolari C, D'Amore A et al. Naringenin is a powerful inhibitor of SARS-CoV2 infection in vitro. *Pharmacol Res* 2020 e-pub ahead of print. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105255>.
17. Innocenzi P. Laboratorio di Scienza dei Materiali e Nanotecnologie dell'Università di Sassari. dottnet.it/articolo/32526833/.
18. Faraji A, Isik Unlu I, Taryn Crepeau T et al. Droplet Characterization and Penetration of an Ultra-Low Volume Mosquito Adulticide Spray Targeting the AsianTiger Mosquito, *Aedes albopictus*, within Urban and Suburban Environments of Northeastern USA. *PLoS ONE* 2016;11(4): e0152069. doi:10.1371/journal.pone.0152069.
19. Matricardi P, Dal Negro R, Nisini R. The First, Comprehensive Immunological Model of COVID-19: Implications for Prevention, Diagnosis, and Public Health Measures. Preprints 2020, 2020040436.
20. Newton EA, Reiter P. A model of the transmission of dengue fever with an evaluation of the impact of ultra-low volume (ULV) insecticide applications on dengue epidemics. *Am J Trop Med Hyg* 1992;47(6): 709-20.
21. COVID-19 Dashboard by Center for System Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). JHU CSSE.
22. Servizio Sanitario Regionale - Emilia Romagna: linee guida per il corretto utilizzo dei trattamenti adulticidi contro le zanzare - 2019.